مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۹، شماره ۶، شهریور ۱۴۰۱ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

ارتباط پلی مورفیسم ناحیه پروموتر (-1082 A/G) (rs1800896) ژن IL10 انسانی با بیماری پسوریازیس ولگاریس در غرب مازندران و شرق گیلان با استفاده از تکنیک ARMS-PCR

الهه ناز حاجی مطلبی: کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران

سمیه اسدیان نارنجی: استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران (* نویسنده مسئول)
S_Asadian@toniau.ac.ir

رضا گلیجانی مقدم: استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پسوریازیس، نوعی بیماری مزمن التهابی پوستی چند عاملی و با زمینه‌ایمونوژنتیکی است که در بین جمعیت‌ها و قومیت‌های مختلف شیوع دارد. اینترلوکین ۱۰ یک سایتوکاین ضد التهابی است که توسط منوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌ها تولید می‌شود. چندین مطالعه که به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs1800896 ژن اینترلوکین ۱۰ و حساسیت پذیری به بیماری پسوریازیس پرداخته‌اند، نتایج ضدو نقیضی را نشان دادند؛ بنابراین هدف مطالعه اخیر، بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم -1082G/A ژن IL-10 و پسوریازیس در شمال ایران می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مورد–شاهدی، تعداد ۵۰ نمونه خون تام افراد مبتلا به پسوریازیس در غرب مازندران و شرق گیلان که بیماری آنان توسط پزشک متخصص تایید شده بود و نیز تعداد ۳۵ نمونه خون تام افراد سالم به عنوان گروه کنترل که تمام شرایط گروه کنترل را دارا بودند، از آزمایشگاه‌های مناطق ذکر شده جمع‌آوری گردید. بعد از استخراج DNA نمونه‌ها، به کمک روش ARMS-PCR، ارتباط بین ژنوتیپ‌های AA، AG و GG در ژن IL-10 با احتمال ابتلا به پسوریازیس تعیین شد. به منظور تایید صحت انجام کار از تکنیک تعیین توالی استفاده شد. معنی‌دار بودن تفاوت در فراوانی آللی و ژنوتیپی بین دو گروه با آزمون مربع کای دو بررسی گردید. به منظور حذف اثر عوامل مداخله گر احتمالی از آزمون رگرسیون لجیستیک استفاده شد و Odds Ratio در محدوده اطمینان CI(۹۵٪) محاسبه گردید. $p<۰/۰۵$ به عنوان مقدار سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج حاصله نشان داد تفاوت معناداری در میزان بروز این آلل‌ها بین دو گروه مورد مطالعه وجود دارد، بطوریکه آلل G در افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از افراد سالم می‌باشد و از نظر ژنوتیپی، ژنوتیپ GG در افراد مبتلا به پسوریازیس در مقایسه با افراد سالم بیشتر است؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم rs 1800896 ژن اینترلوکین ۱۰ و استعداد ابتلا به بیماری پسوریازیس در غرب مازندران و شرق گیلان وجود دارد.

نتیجه‌گیری: پیشنهاد می‌شود برای حصول اطمینان بیشتر و نتایج قابل تعمیم، بررسی در مناطق مختلف ایران و با جامعه آماری تا حد ممکن بالاتر و نیز بر روی تمام پلی مورفیسم‌های این ژن انجام شود.

کلیدواژه‌ها

پسوریازیس،
اینترلوکین ۱۰،
پلی مورفیسم،
ARMS-PCR

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴
تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۶/۰۵

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Haji Motalebi E, Assadian narenji S, Goleyjani moghadam R. Association of (-1082 A/G) (rs1800896) Promoter Region of Human IL-10 Gene Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris in The West of Mazandaran and East of Guilan Provinces Using ARMS-PCR Technique. Razi J Med Sci. 2022;29(6):73-88.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;29(6):73-88. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Association of (-1082 A/G) (rs1800896) Promoter Region of Human IL-10 Gene Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris in The West of Mazandaran and East of Guilan Provinces Using ARMS-PCR Technique

Elahenaz Haji Motalebi: MSc, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences,Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran
Somayeh Assadian narenji: Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences,Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran (* Corresponding author) S_Asadian@toniau.ac.ir
Reza Goleyjani moghadam: Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences,Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

Abstract

Background & Aims: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with an immunogenetic background that is prevalent among ethnic groups. The prevalence of this disease varies from region to region; and it is reported to affect 2-4% of the population in Western countries. While in Asian and some African countries, the lowest prevalence rate (between 0.3 to 1.2% in China) has been reported. On the other hand, in the Scandinavian and Caucasian populations, this rate reaches 11%. In Iran, its prevalence is between 1.3% to 2.5% (1-3, 5, 7). IL-10 is a cytokine produced primarily by monocytes and lymphocytes. The gene encoding IL-10 is located on the long arm of chromosome 1. The promoter region is highly polymorphic, with 3-point mutations including: single nucleotide polymorphisms (SNPs) at positions: –1082 (G/A), –819 (C/T) and –592 (C/A) (4, 12, 13, 14). The association between interleukin-10 gene rs1800896 polymorphism and susceptibility to psoriasis has been investigated in several studies, but with contradictory findings. Therefore, the aim of the present study was to investigate the possible links between –1082(G/A) polymorphism of the IL-10 gene and psoriasis in cases from the north of Iran. The results of this study can be used to find biomarkers that are used in personal medical science for the early diagnosis of diseases and are highly regarded by the scientific community today.

Methods: This case-control study was performed on 50 patients and 35 healthy individuals in the west of Mazandaran and east of Guilan province. Genomic DNA was extracted from the blood samples and genotyping was performed by means of the amplification refractory mutation system polymerase chain reaction (ARMS-PCR) method. This method is based on the design of specific pairs of allele primers and the amplification of the desired allele. To amplify the region containing the mutation, two primer pairs can be used, designed for mutated alleles and natural alleles, respectively. All primers used were designed using Gene Runner and Oligo7 software based on the IL-10 gene sequence on chromosome 1. After selecting the primers, their sequences were compared with the sequences of the human genome in the Gene Bank database. In the primer design, in addition to the 3′ terminal mismatch, at the third end of 3′ primers, a base was changed to ensure that the primer did not bind to the opposite allele.The results were validated using the DNA sequencing method. To perform this reaction, a vial containing 25 µl of Master Mix, 2µl of each primer; and 5 µl of DNA was used and reached to 50µl by adding 16µl of distilled water. The mix was then placed in a thermocycler with a annealing binding temperature of 61.5 ° C to perform the polymerase chain reaction. After PCR, qualitative analysis was performed using 2.5% agarose gel; and the rest of the PCR products with Reverse primer were sent to taq-Copenhagen

Keywords
Psoriasis,
Interleukin-10,
Polymorphism,
ARMS PCR

Received: 25/06/2022
Published: 27/08/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

(Denmark) for PCR Sequencing. The submitted sequence analysis was performed using Chromas software and the known mutations in the samples were confirmed. Data were analyzed using the chi-squared test. A logistic regression test was used to eliminate the effect of possible interfering factors and odd ratios (OR) and their respective 95% confidence intervals were calculated.

Results: AA, AG, and GG genotypes and A and G alleles were examined in patients with psoriasis. The genotypic distribution of the patient and control groups was in Hardy-Weinberg equilibrium. PCR products were analyzed on 2.5% agarose gel using a DNA marker with a molecular weight of 100 bp. The results of statistical studies showed that the studied groups did not differ significantly in terms of gender and age. The frequency percentages of AA, AG and GG genotypes were 82%, 18% and 0% in the control group and 56%, 32% and 12% in the patient group, respectively. This difference is significant at the level of 0.05 ($p = 0.014$). Also, the frequency of A and G alleles in the control group were 91% and 9%, respectively, and in the patient group were 72% and 28%, respectively. Therefore, this difference is significant at the level of 0.05 ($p = 0.002$).

The results showed that there is a significant difference in the frequency of alleles between the two groups; so the G allele is detected more in people with psoriasis than healthy group and in terms of genotypic distribution, the GG genotype in the psoriasis group is more than the controls. Also, due to the fact that this significant difference may be related to interfering and in Fisher's exact test, these factors were not controlled, so logistic regression was used to remove these factors. The results showed that even after matching and eliminating the interfering factors, there were still significant differences between the genotypes. Therefore, a significant relationship is observed between rs 1800896 rs polymorphism of interleukin 10 gene and susceptibility to psoriasis.

Conclusion: We conclude that IL-10 gene polymorphism (rs 180096) is likely to increase the risk of susceptibility to psoriasis in western Mazandaran and eastern Gilan. According to various studies, it can be seen that one of the reasons for explaining the contradictory results could be that these studies have been conducted on different populations around the world. Another possible reason is that the regulation of IL-10 varies in different cell types (T cells, B cells, and macrophages) and with different stimuli. In addition, transcriptional levels and IL-10 protein levels may differ due to post-transcriptional regulation of IL-10 gene expression. Other causes of different results in the study of gene polymorphisms include different gene pools, molecular methods used; and the size of the study population. Using the right sample size for each type of disease phenotype can better reflect the true effect of the polymorphism on the characteristics of that disease (1, 13,15, 44). More research is needed focusing on different populations to reach a definitive overall conclusion about this relationship. Also; studies should be conducted in a larger group of patients as high as possible and on all polymorphisms of this gene in order to validate these findings.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Haji Motalebi E, Assadian narenji S, Goleyjani moghadam R. Association of (-1082 A/G) (rs1800896) Promoter Region of Human IL-10 Gene Polymorphisms with Psoriasis Vulgaris in The West of Mazandaran and East of Guilan Provinces Using ARMS-PCR Technique. Razi J Med Sci. 2022;29(6):73-88.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

مقدمه

پسوریازیس ولگاریس که پسوریازیس پلاک نیز نامیده می‌شود، نوعی بیماری پوستی مزمن خود ایمنی، با زمینه پلی ژنیک و چند عاملی است که تأثیر منفی بر کیفیت زندگی بیماران گذاشته (۱، ۲) و فرد مبتلا را با مشکلات جسمانی و اجتماعی زیادی روبرو می‌سازد (۳). در این بیماری که با التهاب همراه است، سلول‌های T و نوتروفیل‌ها به لایه‌های درم و اپیدرم پوست نفوذ کرده و در اثر تکثیر بیش از حد اپیدرم و تمایز نابجای کراتینوسیت‌ها، پوست فلس مانند و پوسته پوسته می‌شود (۴). از مهم‌ترین تظاهرات بالینی می‌توان به پلاک‌های خارش‌دار کاملاً مشخص و اریتماتیک، سوزش و حساسیت، درد و پوستی پوشیده از فلس‌های نقره‌ای اشاره کرد. این پلاک‌ها که در نواحی تنه، سطح کششی اندام‌ها و پوست سر رایج‌ترند، می‌توانند به هم پیوند خورده و مناطق وسیعی از پوست را بپوشانند (۲ و ۵). این بیماری یک عارضه مادام العمر است و بنابراین هدف اصلی درمان، کنترل آن و طولانی کردن فواصل عود بیماری می‌باشد (۵). از اثرات نامطلوب این بیماری می‌توان به اختلال جسمی در فعالیت های روزانه، اضطراب، کناره‌گیری اجتماعی و تجربه بیماری‌های قلبی، دیابت، افسردگی و غیره اشاره نمود (۶).

شیوع این بیماری در سراسر جهان بسته به مناطق مختلف متفاوت است و طبق گزارشات، در کشورهای غربی ۲-۴٪ جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در حالیکه در کشورهای آسیایی و برخی کشورهای آفریقایی، کمترین میزان شیوع (بین ۰/۳ تا ۱/۲٪ در چین) گزارش شده است. از طرفی در جمعیت‌های اسکاندیناوی و قفقازی این میزان به ۱۱٪ می‌رسد (۱، ۲، ۳، ۷). در ایران، شیوع آن بین ۱/۳٪ تا ۲/۵٪ می‌باشد (۵).

بر اساس تحقیقات جدید، فاکتورهای ژنتیکی در سن شروع بیماری، تظاهرات بالینی، نوع و شدت بیماری تأثیرگذار هستند (۶). با توجه به وراثت‌پذیری نسبت بالای این بیماری، تجزیه و تحلیل های ژنتیکی در سراسر جهان به منظور شناسایی ژن‌هایی که خطر ابتلا به پسوریازیس را تحت تأثیر قرار می‌دهند، در حال انجام است. بر اساس مطالعات، چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی مختلف (SNPs) که در فرایندهایی چون عملکرد سد کنندگی پوست و تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی دخالت دارند، با افزایش خطر پسوریازیس در ارتباط هستند (۸). بررسی‌ها نشان داده که بیان بیش از حد پوستی و سیستمیک چند سایتوکاین پیش التهابی به‌ویژه سایتوکاین‌های تیپ ۱ نظیر اینترلوکین-۲ (IL-2)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۸ (IL-8) و فاکتور نکروزی توموری آلفا (TNF-α) مسئول شروع، حفظ و عود آسیب‌های پوستی هستند. از طرف دیگر، سایتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-1، IL-4 و IL-10، در این بیماری بیان نسبت کمی داشته‌اند (۹). به نظر می‌رسد کمبود IL-10 در پاتوفیزیولوژی پسوریازیس نقش اساسی دارد (۴، ۱۰، ۱۱) و از طرفی، تزریق سیستمیک IL-10 در درمان بیماری مؤثر بوده است (۱۱).

اینترلوکین‌ها، انواع مولکول‌های سیگنالینگ هستند که عملکرد سیستم ایمنی بدن انسان را تنظیم می‌کنند. چندشکلی‌های ژنتیکی در اینترلوکین‌ها، ارتباط نزدیکی با میزان فعالیت آن‌ها دارد. IL-10، یک هومودایمر ۳۷ کیلودالتونی و یک سایتوکاین ضد التهابی چند عملکردی مهم است که به‌طور طبیعی توسط سلول‌های Th، سلول های Treg، همچنین برخی ماکروفاژ های فعال شده، منوسیت‌ها، ماست سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌های B و کراتینوسایت‌ها تولید می‌شود و مهارکننده بالقوه تکثیر سلول‌های T و تولید سایتوکین تیپ ۱ است و تشکیل سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF را در سلول‌های T و منوسیت‌ها مهار می‌کند (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶). این اثرات IL-10، در کنترل پاسخ‌های التهابی پوستی ضروری است (۴، ۱۲). همین دلیل این سایتوکاین به عنوان یک تعدیل‌کننده پاسخ ایمنی شناخته شده است (۱۲). ژن کد کننده IL-10 بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱ (q31–1q321) قرار دارد و از ۴ اینترون و ۵ اگزون تولید کننده یک پروتئین ۱۷۸ آمینو اسیدی تشکیل شده است (۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۸) چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) جایگزین‌های دو آللی جفت بازی هستند و تقریباً ۶ میلیون SNP مشترک در ژنوم انسان وجود دارد (۱۹). تولید IL-10 در ارتباط با تغییرات ژنتیکی و SNPs ها در منطقه پروموتر آن است و این منطقه که رونویسی را کنترل می‌کند بسیار پلی مورفیک بوده (۴، ۹) و حاوی دو

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

مایکروسـاتلایت به نام‌های IL-10.G و IL-10.R و نیز پلی مورفیسـم های تک نوکلئوتیدی مختلفی اسـت که سـه عدد از آن ها که در مکان های (G/A)1082-، - 819(C/T) و (C/A)592- رخ داده و به‌صـورت سـه هاپلوتایپ GCC، ACC و ATA ظاهر می شوند، از بقیه رایج‌تر بوده و با تعدادی از بیماری‌ها در ارتباط هسـتند (۱۳، ۱۴، ۱۵). این پلی مورفیسم ها در نواحی تنظیمی موجود در پروموتر واقع شـده‌اند، در نتیجه می‌توانند جایگاه‌های اتصـال فاکتورهای رونویسـی را تغییر داده و بدین ترتیب بر میزان تولید IL-10 اثر می‌گذارند. کاهش تولید IL-10 سبب تغییر هومئوستازی ایمونولوژیک بدن شـده و منجر به پاتوژنز بیماری‌های التهابی مختلف از جمله پسوریازیس می‌شود. ژن IL-10، به دلیل موقعیت مکـانی‌اش، پلی مورفیسـم ژنتیکی‌اش و ارتبـاط عملکردی‌اش در بسـیاری از مطالعات مورد توجه قرار می‌گیرد (۱۵). از بین این پلی مورفیسـم هـا، پلی مورفیسـم ۱۰۸۲- ناحیه پروموتری این ژن با اختلالات ایمنی و التهابی چندگانه در ارتباط است (۲۰). مطالعات انجام شده قبلی نشانگر وجود ارتباط بین این SNPs ها در ناحیه پروموتر IL-10 و سـطوح بیان IL-10 هسـتند اما نتایج حاصـل از این تحقیقات ضـد و نقیض اسـت. دلیل احتمالی این نتایج متفاوت می‌تواند این باشـد که تنظیم IL-10 در سلول‌های مختلف (سلول‌های T، B و ماکروفاژها) و نیز با محرک‌های مختلف، با هم تفاوت دارد (۱۳). برخی یافته‌ها نشان داده‌اند که حضور A در موقعیت 1082- (تبدیل G به A در موقعیت 1082-) در ارتباط با کاهش سـطح IL-10 بوده و حضـور G (تبدیل A به G در موقعیت 1082-) با تولید بیشـتر این سـایتوکاین همراه اسـت. در برخی مطالعات نیز ارتباط برعکس بین پلی مورفیسـم در موقعیت 1082- و تولید IL-10 گزارش شده است (۹). نقش پلیوتروپیک IL-10 در تنظیم سـیسـتم ایمنی بدن در کنار تنظیم پلی مورفیک بیان آن، سـبب ایجاد چالش‌هایی در تفسـیر نتایج به‌ویژه نتایج مربوط به پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها شده است (۲۱).

در زمینه ارتباط بین پلی مورفیسـم های رایج در IL-10 از جمله پلی مورفیسم ۱۰۸۲- ناحیه پروموتری این ژن و بیماری پسـوریازیس مطالعات کم و معدود و گاها ضد و نقیض وجود دارد. اسداله (Asadullah) و همکاران در ۱۹۹۸ در مطالعه خود دریافتند که بیان mRNA IL-0 پوسـتی در بیماری پسـوریازیس کمتر از سـایر التهابات پوستی بوده است. همچنین بر اساس شواهد، با تجویز دارو هایی که سـبب افزایش سـطح IL-10 می‌شـدند، بهبود پسـوریازیس مشـاهده شـد. به همین دلیل یک پیشنهاد برای تخفیف این بیماری، تجویز IL-10 بود (۲۲). در سال ۱۹۹۹، رایش (Reich) و همکاران، در مطـالعـه خود هیچ اختلاف معنی‌داری را در پلی مورفیسـم IL-10 در موقعیت 1082- بین گروه بیمار و گروه کنترل و در اوایل و اواخر بیماری مشاهده نکردند. (۲۳). از طرفی، کراوِن (Craven) و همکارانش در سـال ۲۰۰۱، اختلاف معنی‌داری را در توزیع ژنوتیپی مربوطه بین دو گروه کنترل و گروه بیمار مبتلا به پسـوریازیس که در مرحله آخر بیماری بودند مشـاهده نمودند. این گروه بیمار فراوانی بالاتری از ژنوتیپ G/A نسـبت به گروه کنترل داشـتند اما ژنوتیپ‌های G/G و A/A در آن‌هـا نسـبـت بـه گروه کنترل کمتر بود (۲۴). در مطالعه‌ای که کینگو (Kingo) و همکارانش در سـال ۲۰۰۳ انجام دادند، در توزیع هاپلو تایپ سـه پلی مورفیسـم تک نوکلئوتیدی IL-10 (1082، 819- و - 592) اختلاف معنی‌دار مشـاهده شـد. با بررسـی نتایج، محققین این‌طور اسـتنباط کردند که هاپلوتایپ ACC در پیشـرفت بیماری نقش محافظتی دارد و تایید کننده مطالعات قبلی بود که پیشنهاد می‌کرد هاپلوتایپ ACC (تبدیل A به G در موقعیت 1082-) با تولید بالای IL10 همراه اسـت (۱۰). در مطالعه دیگری که توسـط باران (Baran) و همکارانش در ۲۰۰۸ صـورت پذیرفت ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسـم ناحیه پروموتری ژن IL-10 و حساسیت به بیماری پسوریازیس دیده نشد (۹).

با توجه به اینکه به نظر می‌رسد بین IL-10 و بیماری پسـوریـازیس ارتبـاط وجود دارد و از آنجـائی کـه تغییرپذیری ژن‌هایی که این سـایتوکاین را کد می‌کنند می‌تواند روی بیان آن تأثیرگذار باشـد، هدف از این مطالعه این اسـت که ارتباط ژنتیکی پلی مورفیسـم rs

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

1800896 ژن IL-10 در موقعیت A/G 1082- را با بیماری پسوریازیس در جمعیت ایرانی غرب استان مازندران و شرق گیلان بررسی نماییم و فراوانی ژنوتیپی و آللی آن را در دو جمعیت بیمار و سالم مقایسه کنیم. نتایج حاصل از این تحقیق در یافتن بیومارکرهای زیستی که در علم پزشکی شخصی برای تشخیص زودرس بیماری‌ها کاربرد داشته و امروزه بسیار مورد توجه مجامع علمی است، قابل استفاده خواهد بود.

روش کار

پروپوزال این پژوهش توسط کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی واحد رشت مورد بررسی و کد اخلاق IR.IAU.RASHT.REC.1398.013 به آن تعلق گرفت. پژوهشگر متعهد شد که تمام اصول اخلاقی کار با نمونه‌های بالینی را به‌طور کامل رعایت نماید و از نمونه‌ها صرفاً در این تحقیق استفاده نماید.

روش نمونه‌گیری: در این مطالعه مورد-شاهدی، تعداد ۵۰ نمونه خون تام افراد مبتلا به پسوریازیس در غرب مازندران و شرق گیلان که بیماری آنان توسط پزشک متخصص تایید شده بود و نیز تعداد ۳۵ نمونه خون تام افراد سالم به عنوان گروه کنترل که تمام شرایط گروه کنترل از جمله سلامت، مطابقت سنی با بیماران، نداشتن سابقه پسوریازیس در خانواده و عدم ابتلا به بیماری‌های خود ایمنی را دارا بودند، از آزمایشگاه‌های مناطق ذکر شده جمع‌آوری گردید. عدم تمایل بیمار برای شرکت در تحقیق، داشتن بیماری‌های زمینه‌ای هم‌زمان، مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و بارداری از معیارهای خروج نمونه‌ها از مطالعه بود. با توجه به تعداد نسبت کم نمونه در جامعه مطالعاتی، نمونه‌گیری به صورت در دسترس صورت گرفت. قبل از خون‌گیری از بیماران خواسته شد تا پرسشنامه‌های حاوی اطلاعات مربوط به سن و جنسیت را پر نموده و فرم رضایت‌نامه آگاهانه را با دقت تکمیل نمایند. نمونه‌های خون به لوله‌های حاوی EDTA منتقل شد و تا زمان استخراج DNA، در دمای ۲۰- در جه‌ی سانتی‌گراد در آزمایشگاه نگه‌داری شدند.

استخراج DNA: در این مطالعه، استخراج DNA با استفاده از روش فنل-کلروفرم اصلاح شده صورت پذیرفت. بدین منظور از بافر لیز کننده‌ی سلول شامل Tris-Hcl 10mm/l، Sucrose 11% w/v، Mgcl2 5mm/l، Triton X-100(1%u/v)، بافر لیز کننده‌ی هسته شامل Tris-Hcl 10mm/l، SDS 1% w/v، EDTA 10mm/l، Sodium citrate 10mm/l و NaCl 5mol استفاده شد. سپس کمیت و کیفیت نمونه‌های استخراج شده با استفاده از دستگاه بایوفوتومتر (اپندرف-آلمان) بررسی شد. همچنین به دلیل اهمیت کیفیت نمونه‌ها، تمام DNA های استخراج شده با کمک الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱٪ مورد بررسی کیفی قرار گرفتند. نمونه هایی که کیفیت مناسب نداشتند دوباره استخراج شدند. نمونه‌های با کیفیت مناسب و ۲-۱/۸= OD260/280 برای ادامه کار استفاده شدند.

ژنوتایپینگ: برای شناسایی پلی مورفیسم rs 1800896 ژن IL-10 در موقعیت A/G 1082-، روش ARMS- PCR بکار برده شد. این روش بر اساس طراحی جفت آغازگرهای اختصاصی آلل ها و تکثیر آلل مورد نظر انجام می‌شود. برای تکثیر منطقه حاوی جهش می‌توان از دو جفت آغاز گر که به ترتیب برای آلل جهش یافته و آلل طبیعی طراحی شده استفاده کرد (۲۵). خصوصیات کلی جفت آغازگرهای مخصوص آلل جهش یافته و آلل طبیعی در جدول ۱ نشان داده شده است. تمام آغازگرهای استفاده شده به کمک نرم‌افزارهای gene Runner و Oligo7 و بر اساس توالی ژن IL-10 بر روی کروموزوم شماره ۱ طراحی شدند. بعد از انتخاب آغازگرها، توالی آن‌ها با توالی ژنوم انسان در پایگاه Gene Bank مقایسه گردید. در طراحی آغازگر، علاوه بر عدم تطابق انتهای ′۳، در سومین باز انتهای ′۳ آغازگرها یک باز تغییر داده شد تا از عدم اتصال آغازگر به آلل مخالف اطمینان حاصل شود. به منظور اپتیمایز کردن، واکنش ARMS PCR در دو ویال جدا گانه انجام گرفت که هر کدام حاوی ۱۰µl از Master Mix 2x ساخت کشور دانمارک و DNA ۵µl استخراج شده بود. به یکی از ویال ها ۱µl از هرکدام جفت آغازگر ۱۰ پیکو مول آلل طبیعی (وحشی) و به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

و یال دیگر، ۱µl از هر کدام جفت آغازگر ۱۰ پیکومول آلل جهش یافته اضافه گردید. هرکدام از ویال ها با ۳µl آب مقطر به حجم ۲۰µl رسانده شد. سپس توسط دستگاه ترموسایکلر BIORAD، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز انجام شد. در ابتدای کار، واکنش با غلظت‌های مختلف DNA بر روی نمونه‌های مختلف انجام شد و غلظت بهینه DNA به دست آمد. برای اپتیمایز کردن دمای اتصال آغازگر، بین دمای ۵۰ تا ۷۰ درجه سانتی‌گراد به‌تدریج دما را به روش شیب دمایی تغییر داده تا شرایط بهینه حاصل و بهترین دمای اتصال انتخاب گردید. همچنین غلظت آغازگرها و نیز سایر شرایط دمایی نیز اپتیمایز شدند. پروفایل و برنامه حرارتی PCR در جدول ۲ نشان داده شده است. برای بررسی عدم آلودگی، یک چاهک حاوی تمام محتویات آزمایش بدون DNA به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. پس از انجام واکنش PCR برای اطمینان از تکثیر قطعه‌ی مورد نظر، محصول به دست آمده بر روی ژل آگارز ۲/۵٪ الکتروفورز شد. برای بررسی بهتر هموزیگوت و هتروزیگوت بودن آلل ها در هر فرد، نمونه PCR مربوط به آلل نرمال و آلل موتانت در دو چاهک کنار هم لود شدند و سپس مورد بررسی قرار گرفتند.

تعیین توالی DNA: به منظور تایید صحت انجام کار برای هر ژنوتیپ (AA-AG-GG) از تکنیک PCR Sequencing به کمک آغازگرهایی که در جدول ۱ ذکر شده‌اند استفاده شد. برای انجام این واکنش، یک ویال که حاوی Master Mix۲۵µl، ۲µl از هر آغازگر و ۵µl از DNA استخراج شده بود، مورد استفاده قرار گرفت و با ۱۶µl آب مقطر به حجم ۵۰µl رسانده شد. سپس این مخلوط واکنش در دستگاه ترموسایکلر با شرایط ذکر شده در بالا و دمای اتصال آغازگر ۶۱/۵ °C قرار گرفت تا واکنش زنجیره‌ای پلی مراز انجام پذیرد.

پس از انجام PCR، آنالیز کیفی با استفاده از ژل آگارز ۲/۵٪ انجام شده و باقی‌مانده‌ی محصولات PCR همراه با آغازگر Reverse به منظور انجام PCR Sequencing

جدول ۱- آغازگرهای مورد استفاده و مشخصات کلی آن‌ها

نام آغازگر	توالی آغازگر (5'-3')	دمای ذوب	طول قطعه محصول PCR (bp)
L10-nF	5'-GAC AAC ACT ACT AAG GCT TCT TTG GTA A -3'	64 °C	244
IL10-nR	5'-TTT CCT CAC CCT ACT GTA CAC CAT CTC-3'	65 °C	244
IL10-mF	5'-GAC AAC ACT ACT AAG GCT TCT TTG GTA G-3'	65 °C	178
IL10-mR	5'-AGT TTC TTT TAG TTG TAA GCT TCT GTG GC-3'	64.8 °C	178
IL10-SF(Sequencing primer)	5'-ATA TCT GAA GAA GTC CTG ATG TCA CTG C-3'	64.8 °C	322
IL10-SR	IL10-mR primer	64.8 °C	178

N=normal F:Forward M=motant R=Reverse

جدول ۲- برنامه PCR جهت تکثیر پلی مورفیسم پلی مورفیسم rs 1800896 ژن IL-10 در موقعیت A1082G(A→G)

مرحله	دما (°C)	زمان	تعداد سیکل
دناتوراسیون اولیه	۹۵	۵ دقیقه	۱
دناتوراسیون ثانویه	۹۴	۴۰ ثانیه	
اتصال	۶۴	۴۰ ثانیه	۳۰
طویل سازی	۷۲	۳۰ ثانیه	
طویل سازی نهایی	۷۲	۱۰ دقیقه	۱

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

به شرکت taq-kopenhagen (دانمارک) ارسال شد. تجزیه و تحلیل توالی ار سال شده با ا ستفاده از نرم‌افزار Chromas صورت پذیرفت و جهش شناخته شده در نمونه‌های بکار رفته تایید شد.

تجزیه و تحلیل آماری: پس از تایید صحت نتایج به دست آمده، داده‌های حاصل از تعیین ژنوتیپ افراد دو گروه بیمار و کنترل با استفاده از نرم‌افزار SPSS22 تجزیه و تحلیل شدند. برای برر سی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف -اسمیرنوف و برای م قایسه میانگین سن افراد در دو گروه از آزمون یو من ویتنی استفاده شد. برای هر پلی مورفیسم، یک جدول ۲×۲ شامل افراد بیمار و کنترل در ستون‌ها و هر یک از دو آلل در سطرها در نظر گرفته شد. معنی‌دار بودن تفاوت در فراوانی آللی و ژنوتیپی بین دو گروه با آزمون مربع کای دو به دست آمد. اگر خانه‌های جدول کمتر از ۵ بود ند از آزمون دقیق فیشر به جای مربع کای دو ا ستفاده شد. همچنین مقدار سطح معنی‌دار $p< ۰,۰۵$ در نظر گرفته شده است. به منظور حذف اثر عوامل مداخله گر احتمالی از آزمون رگرسیون لجیستیک استفاده شد و Odds Ratio در محدوده اطمینان (۹۵٪) CI محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این م طالعه با نمو نه‌گیری از ۵۰ فرد مبتلا به پسوریازیس و ۳۵ فرد سالم، ارتباط پلی مورفیسم rs 1800896 ژن IL-10 در موقعیت A/G 1082- با بیماری پسوریازیس بررسی شده است.

ژنوتیپ های AA، AG و GG و آلل های A و G در بیماران مبتلا به پسوریازیس بررسی گردید. توزیع ژنوتیپی گروه های بی مار و کنترل در ت عادل هاردی واینبرگ بودند. بررسی محصولات PCR بر روی ژل آ گارز ۲/۵٪ به همراه مارکر DNA با وزن مولکولی ۱۰۰bp صورت گرفت. با توجه به طراحی‌های صورت گرفته می‌بایست شاهد قطعه ۲۴۴ جفت بازی به عنوان قطعه نر مال و قطعه ۱۷۸ جفت بازی به عنوان قطعه جهش یافته باشیم. نتایج به دست آمده از ژل الکتروفورز این موضوع را تایید کرد (شکل ۱ و شکل ۲).

شکل ۱، مح صول PCR سه بیمار را ن شان می‌دهد، همان‌طور که در تصویر دیده می‌شود نمونه شماره ۱ هموزیگوت غالب (AA)، نمونه شماره ۲ هموزیگوت مغلوب (GG) و نمو نه شـ ماره ۳ هتروزیگوت (AG) می‌باشد.

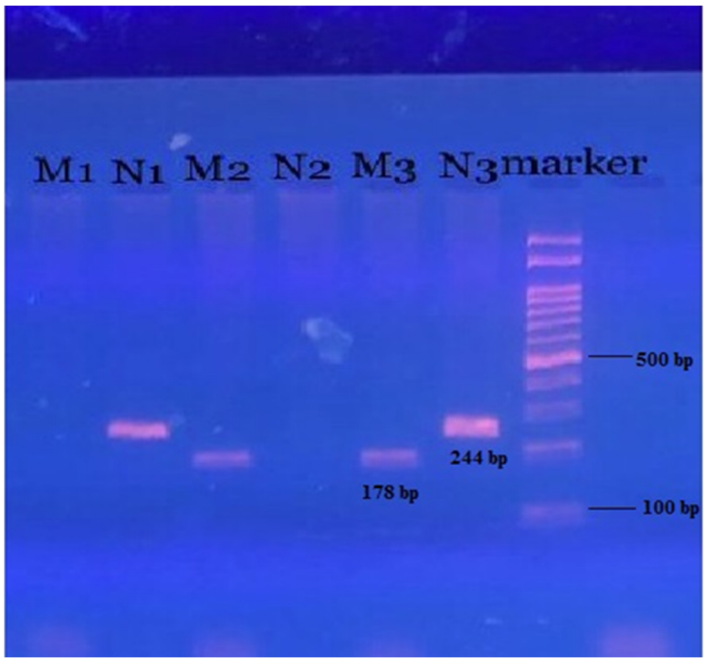
شکل ۲، نمونه‌های ۱ تا ۵ از گروه کنترل (سالم) را نشان می‌دهد، همان‌طور که در تصویر دیده می‌شود نمونه‌های شماره ۱ و ۲ هتروزیگوت (AG) و نمونه‌های شماره ۳، ۴ و ۵ هموزیگوت غالب (AA) می‌باشند.

همچنین به منظور آنالیز نتایج سکانس از توالی ژن IL-10، type: Variant
CTAAGGCTTCTTTGGGA(A/G)GGGGAAGT AGGGATA که SNP مورد نظر در این توالی قرار دارد استفاده شد. نتایج به دست آمده در سکانس، آنتی سنس توالی فوق می‌باشد.SNP مورد نظر در جایگاه ۱۲۱ قرار دارد. در صورتی که نمونه هموزیگوت غالب (AA) باشد، در جایگاه SNP، T قرار گرفته و در صورتی که هموزیگوت مغلوب (GG) باشد، C قرار می‌گیرد. در صورت هتروزیگوت (AG) بودن نمونه یکی از بازهای T و یا C قرار می‌گیر ند، در این حا لت دو پیک در این جایگاه دیده می‌شود. صحت نتایج حاصل از PCR و مطابقت آن‌ها با نتایج حاصل از تعیین توالی را در شکل ۳ می‌توان مشاهده نمود.

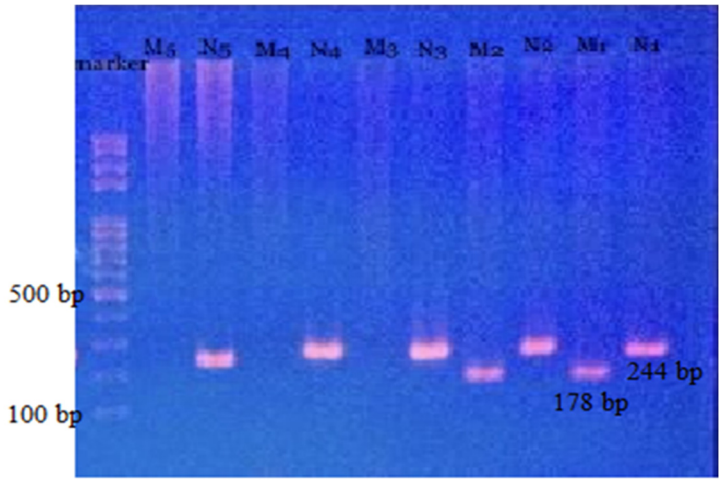
بررسی‌های آماری نشان داد که گروه‌های مورد مطالعه از لحاظ جنسیت و نیز از نظر سن با هم تفاوت معنی‌داری ندارند. درصد فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG در گروه بیمار به ترتیب ۵۶٪، ۳۲٪ و ۱۲٪ و در گروه کنترل به ترتیب ۸۲٪، ۱۸٪ و ۰٪ می‌باشد. این اختلاف در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار است (p=۰/۰۱۴). همچنین درصد فراوانی آلل های A و G در گروه بیمار به ترتیب ۷۲٪ و ۲۸٪ و در گروه کنترل به ترتیب ۹۱٪ و ۹٪ می‌باشد؛ بنابراین این اختلاف در سطح ۰/۰۵ معنی‌دار است (p=۰/۰۰۲) (جدول ۳). در جدول ۳ همچنین می‌توان تعداد افراد دارای ژنوتیپ های AA، AG و GG را در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نمود.

نتایج حاصله نشان داد تفاوت معناداری در میزان بروز این آلل ها بین دو گروه مورد مطالعه وجود دارد،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]



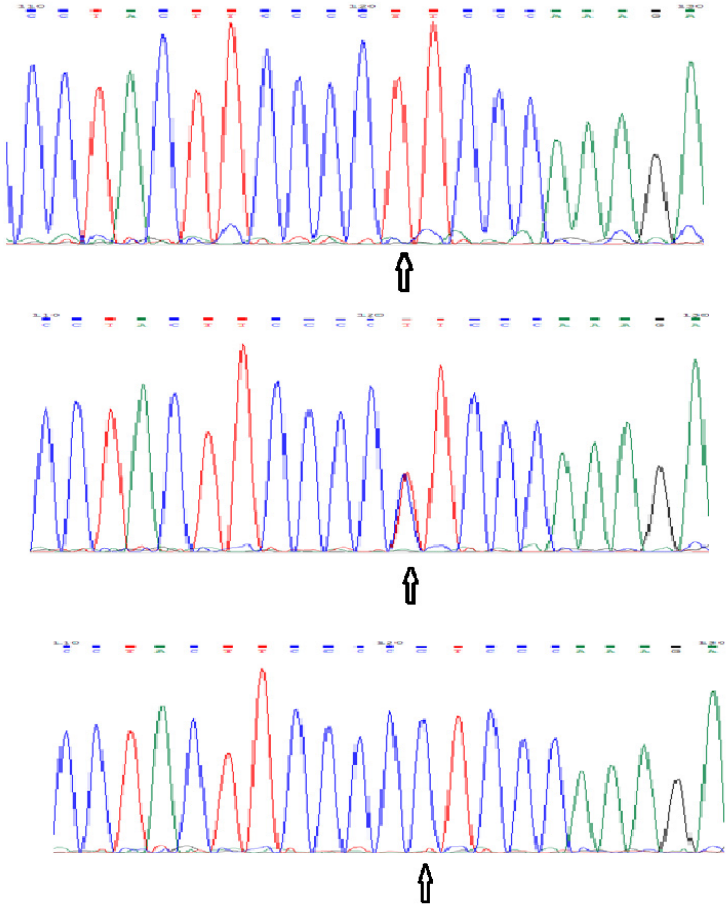
شکل ۱- محصول PCR بررسی پلی مورفیسم rs 1800896 ژن IL-10 در موقعیت A1082G(A→G) در سه نمونه از گروه بیمار. M1 و N1. نمونه شماره ۱ هموزیگوت غالب (AA)؛ M2 و N2. نمونه شماره ۲ هموزیگوت مغلوب (GG) و M3 و N3. نمونه شماره ۳ هتروزیگوت (AG) می‌باشد.



شکل ۲- محصول PCR بررسی پلی مورفیسم rs 1800896 ژن IL-10 در موقعیت A1082G(A→G) در پنج نمونه از گروه کنترل یا سالم. M1 و N1. نمونه شماره ۱ هتروزیگوت (AG)؛ M2 و N2. نمونه شماره ۲ هتروزیگوت (AG)؛ M3 و N3. نمونه شماره ۳ هموزیگوت غالب (AA)؛ M4 و N4. نمونه شماره ۴ هموزیگوت غالب (AA) و M5 و N5. نمونه شماره ۵ هموزیگوت غالب (AA) می‌باشد.

بطوریکه آلل G در افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از افراد سالم می‌باشد و از نظر ژنوتیپی، ژنوتیپ GG در افراد پسوریازیس در مقایسه با افراد سالم بیشتر است؛ بنابراین از نظر آماری می‌توان نتیجه گرفت، ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم rs 1800896 ژن اینترلوکین ۱۰ و استعداد ابتلا به بیماری پسوریازیس وجود دارد. همچنین با توجه به اینکه این معنی‌داری ممکن است با عوامل مداخله گر مثل جنس و سن و غیره ارتباط داشته باشد و در آزمون دقیق فیشر این عوامل مورد کنترل واقع نشد، بنابراین برای حذف این عوامل رگرسیون لجستیک استفاده شد. نتایج نشان داد حتی بعد از همسان سازی و حذف عوامل مداخله گر،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]



شـــکل ۳- نتیجه تعیین توالی DNA برای یک نمونه هموزیگوت غالب (AA) فرد ســالم در بالا، هتروزیگوت (AG) بیمار در وســط و هموزیگوت مغلوب (GG) در بیمار در پایین (نمونه جهش یافته). همانطور که مشخص شده است در جایگاه ۱۲۱ در رشته آنتی سنس، باز T در نمونه سالم با باز C در نمونه بیمار جایگزین شده است.

همچنان تفاوت‌های معنی‌دار ذکر شـــده بین ژنوتیپ ها وجود داشت؛ بنابراین ارتباط معنی‌دار بین پلی مورفیسم rs 1800896 ژن اینترلوکین ۱۰ و اســـتعداد ابتلا به بیماری پسوریازیس مشاهده می‌شود.

در ادامه، فراوانی ژنوتیپ ها بین گروه های بیمار و کنترل به‌صورت جداگانه مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج بررسی توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های AA و AG نشان داد که ژنوتیپ AA دارای فراوانی (۵۶٪، ۸۲٪) و ژنوتیپ AG دارای فراوانی (۳۲٪، ۱۸٪) به ترتیب در گروه‌های بیمار و کنترل می باشـــند و از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های بیمار و کنترل مشـاهده نشـد؛ اما ژنوتیپ AA در گروه کنترل بیشـــتر از بیمار بوده در حالیکه ژنوتیپ AG در گروه بیمار نســـبت به گروه کنترل بیشتر است و OR نیز بالاتر از ۱ می‌باشد.

توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های AA و GG نشـــان داد که ژنوتیپ AA دارای فراوانی (۵۶٪، ۸۲٪) و ژنوتیپ GG دارای فراوانی (۱۲٪، ۰٪) به ترتیب در گروه‌های بیمار و کنترل می‌باشـــند که تفاوت معناداری بین ژنوتیپ GG در افراد پسوریازیس با افراد سالم وجود دارد، به طوری که ژنوتیپ GG در افراد پسوریازیس در مقایسه با افراد سـالم افزایش چشـمگیر داشـته اسـت؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت شـیوع بیماری پسـوریازیس در افرادی که پلی‌مورفیسـم rs 1800896 ژن اینترلوکین ۱۰ را دارند، بیشـــتر اســـت و بین این پلی‌مورفیســـم با بیماری پسوریازیس ارتباط وجود دارد (p= ۰/۰۲۷).

همچنین توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های AG و GG نشان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

جدول ۳- مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در ۲ گروه بیمار و کنترل

		بیمار	کنترل	مقدار احتمال	مقدار احتمال*
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
ژنوتیپ	AA	(٪۵۶)۲۸	(٪۸۳)۲۹		
	AG	(٪۳۲)۱۶	(٪۱۷)۶	۰/۰۱۴	۰/۰۰۱
	GG	(٪۱۲)۶	(٪۰)۰		
آلل	A	(٪۷۲)۷۲	(٪۹۱)۶۴	۰/۰۰۲	۰/۰۰
	G	(٪۲۸)۲۸	(٪۹)۶		

*همسان سازی شده بر اساس سن و جنس

جدول ۴- مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها بین دو گروه کنترل و بیمار

ژنوتیپ	بیمار (٪)	کنترل (٪)	p.value	OR	(CI 95%) OR
AA	(٪۵۶)۲۸	(٪۸۲)۲۹	۰/۰۷	۲/۷۶۲	۰/۹۴۵-۸/۰۷۱
AG	(٪۳۲)۱۶	(٪۱۸)۶			
AA	(٪۵۶)۲۸	(٪۸۲)۲۹	۰/۰۲۷	۰/۴۹۱	۰/۴۹۱-۰/۶۴۰
GG	(٪۱۲)۶	(٪۰)۰			
AG	(٪۳۲)۱۶	(٪۱۷)۶	۰/۲۸۹	۰/۷۲۷	۰/۵۶۳-۰/۹۳۹
GG	(٪۱۲)۶	(٪۰)۰			

داد ژنوتیپ AG دارای فراوانی (٪۳۲، ٪۱۷) و ژنوتیپ GG دارای فراوانی (٪۱۲، ٪۰) به ترتیب در گروه های بیمار و کنترل می‌باشند، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های بیمار و کنترل از لحاظ ژنوتیپ AG و GG مشاهده نگردید. ولی ژنوتیپ‌های AG و GG در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است (جدول ۴).

بحث

IL-10، در پاتوفیزیولوژی بیماری پسوریازیس نقش مهمی دارد که این نقش در ارتباط با کمبود نسبی این سایتوکاین می‌باشد. ناحیه پروموتری IL-10 بسیار پلی مورفیک بوده و رونویسی ژن IL-10 را کنترل می‌کند. در بیماری‌های چند عاملی، انجام تحقیقات گسترده و حتی تکرار آن‌ها در مناطق مختلف، قبل از اتخاذ یک تصمیم‌گیری قطعی ضروری به نظر می‌رسد (۱۱). از آنجائی که بیماری پسوریازیس یک بیماری التهابی چند عاملی است و پیشرفت آن تحت تأثیر سیستم ایمنی، جایگاه‌های ژنتیکی مرتبط، اتوآنتی ژن‌ها و فاکتورهای محیطی مختلف قرار دارد (۳)، پژوهش حاضر به منظور کشف ارتباط احتمالی پلی مورفیسم rs 1800896 ژن IL-10 در موقعیت A1082G(A→G) در بیماری پسوریازیس در نمونه‌های غرب استان مازندران و شرق استان گیلان انجام شد. بررسی نتایج نشان داد که بین دو گروه مبتلا به پسوریازیس و سالم، از نظر ژنوتیپی تفاوت معنی‌دار وجود داشته (p = ۰/۰۱۴) و ژنوتیپ مغلوب GG در افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از افراد سالم می‌باشد. همچنین فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت AG نیز اگرچه معنی‌دار نشده است اما در گروه بیمار بیشتر از افراد سالم است. در میزان فراوانی و بروز آلل ها بین دو گروه مورد مطالعه نیز تفاوت معنی‌دار دیده می‌شود (p = ۰/۰۰) بطوریکه فراوانی آلل G در افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از افراد سالم می‌باشد؛ بنابراین از نظر آماری می‌توان این‌طور نتیجه گرفت که بین پلی مورفیسم rs 1800896 ژن اینترلوکین ۱۰ و استعداد ابتلا به بیماری پسوریازیس در منطقه مورد مطالعه ارتباط وجود دارد.

ارتباط SNP های پروموتر IL-10 با دخالت آن‌ها در تعیین حساسیت و/ یا شدت تعدادی از بیماری‌های التهابی ایمنی از جمله آرتریت روماتوئید (۱۶، ۲۶)، کولیت اولسروز (۱۷)، سندرم اولیه شوگرن (۲۷)، بیماری التهابی روده (۲۸)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک (۲۹)، آسم شدید (۳۰)، پره اکلامپسی (۳۱)، پریودنتیت (۳۲) و غیره توسط محققان خارجی و ایرانی نشان داده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

شـــده و مورد بررســـی قرار گرفته اســـت. در ارتباط با بیماری پســـوریازیس مطالعات بالینی و آزمایشـــگاهی نشان داده‌اند که سطح بیان سایتوکاین‌های ضد التهابی از جمله IL-10 در این بیماری کاهش می یابد (۳۳)؛ بنابراین اعتقاد بر این اســـت که این ســـایتوکاین در پاتولوژی و نیز روند بالینی پسوریازیس نقش کلیدی ایفا می‌کند.

مطالعات ژنتیکی که درباره ارتباط پلی مورفیســـم ناحیه پروموتری ژن IL-10 با بیماری پسوریازیس انجام شـده‌اند، بر اهمیت این موضـوع تاکید داشـته‌اند، برخی مطالعات بیانگر ارتباط قوی پلی مورفیســـم ژنتیکی IL-10 با پسوریازیس در جمعیت‌های مختلف مطالعه شده بوده و برخی برعکس ارتباط ضعیفی را گزارش کرده‌اند. برخی مطالعات نیز ارتباط معنی‌داری را گزارش نکردند؛ بنابراین شواهد و نتایج ضد و نقیضی ارائه شده است.

رایش و همکاران در ســـال ۱۹۹۹، در مطالعه خود که بر روی ۱۰۰ بیمار در مرحله اول بیماری، ۵۱ بیمار در تیپ II (مرحله دیررس) پســـوریازیس و ۱۲۳ نفر گروه کنترل در جمعیت قفقازی‌های آلمانی انجام دادند، به بررســـی آنالیز ترکیبی و ارتباط بیماری پســـوریازیس با پلی مورفیســـم های مناطق پروموتری ســـایتوکاین‌هایی چون TNF- α و IL-10 و آنزیم های متابولیزه کننده زنوبیوتیک پلی مورفیک، به عنوان دو عاملی که ممکن اســـت بر روی ســـیســـتم ایمنی پوســـت اثرگذار باشـــند، پرداختند. در ارتباط با ژن IL-10 هیچ تفاوت معنی‌داری در ناحیه پروموتری 1082- این ژن بین گروه‌های بیمار و گروه کنترل مشـــاهده نشـــد؛ اما TNF- α-238A به عنوان یک فاکتور خطر برای حســـاســـیت پذیری به بیماری در مراحل اولیه آن تایید شد (۲۳).

کراوِن و همکاران نیز در بررســـی‌های خود در ســـال ۲۰۰۲ دریافتند که پلی مورفیسم rs1800896 و ژنوتیپ GA یافت شـده با پسـوریازیس دیررس ارتباط دارد. در این مطالعه ژنوتایپینگ ژن‌های IL-10، IL-4، TNF-α و IFN-γ بر روی ۸۴ بیمار و مقایســـه آن با گروه کنترل صورت پذیرفت. فراوانی ژنوتیپی تفاوت معنی‌داری را در هیچ‌کدام از این ژن‌ها بین دو گروه نشان نداد اما بیماران مرحله پســـوریازیس دیررس با اختلاف معنی‌داری دارای ژنوتیپ هتروزیگوت GA در موقعیت (G/A)1082- ژن IL-10 بودند و به این نتیجه رســـیدند که ژنوتیپ هتروزیگوت GA می‌تواند با مرحله دیررس پســـوریازیس در ارتباط باشد (۲۴).

در مطالعه اولیه‌ای که کینگو و همکاران در ســـال ۲۰۰۳ بر روی ۲۴۸ بیمار و ۱۴۸ فرد سالم انجام دادند، به کمک روش ARMS-PCR به بررســـی ارتباط ســـه SNP رایج در ژن IL-10 با پســـوریازیس در افراد نژاد قفقازی ســـاکن در اســـتونی پرداختند. در این مطالعه تفاوت معنی‌داری در بین گروه ســـالم و بیمار مشـــاهده نشد. همچنین تفاوت معنی‌داری در توزیع هاپلوتایپ ژن IL-10 با سن شروع بیماری و سابقه فامیلی و تاریخچه بیماری دیده نشـد؛ اما از طرف دیگر، آنالیزها نشـان داد که هاپلوتایپ ACC با شـدت کمتر بیماری و هاپلوتایپ ATA با افزایش شدت بیماری در ارتباط هستند. آن‌ها در این بررسی نتیجه‌گیری کردند که پلی مورفیسم های Il-10 یک تغییردهنده بیماری محسوب می‌شود اما یک ریســـک فاکتور برای این بیماری نبوده هرچند ممکن است مراحل بالینی بیماری را تحت تأثیر قرار دهد (۱۰، ۳۴).

بالدینگ (Balding) و همکاران در ســـال ۲۰۰۳ با مطالعه‌ای که بر روی ۱۴۷ بیمار مبتلا به آرتریت پســـوریازیس، بیماری رایج در افراد پســـوریازیس و ۳۸۹ فرد سالم در ایرلند انجام دادند به بررسی پلی مورفیسم ژنی یکسری از سایتوکاین‌های پیش التهابی و نیز ضد التهابی از جمله IL-10 پرداختند. نتایج هیچ اختلاف معنی‌داری را بین پلی مورفیسم ژن IL-10 و بیماری در دو گروه مورد مطالعه نشان نداد (۳۵).

پدل(Peddle) و همکاران در ۲۰۰۵ در نیوفلاند نشـان داد پلی مورفیسـم های بررسـی شـده از جمله 1082- ژن Il-10 ارتباطی با بیماری آرتریت پسـوریازیس نداشـتند. البته در نتیجه‌گیری یکی از دلایل احتمالی را کوچک بودن حجم نمونه‌گیری و اندازه نمونه دانســـتند که شاید نتوانست تفاوت‌های کوچک در فراوانی آللی را نشان دهد (۳۶).

چانگ (Chang) و همکاران در سال ۲۰۰۷ به بررسی ۲۸ پلی مورفیســـم در ۱۱ ژن ســـایتوکاینی از جمله ژن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

IL-10 در ۱۷۰ فرد بیمار در مقایسه با ۲۱۰ فرد سالم پرداختند. بجز ژن IL-12B، در بقیه ژن‌ها از جمله IL-10 تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد و بنابراین این‌طور نتیجه گرفتند که ژن‌های سایتوکاینی با حساسیت پذیری به پسوریازیس ولگاریس در بیماران چینی که در تایوان زندگی می‌کنند ارتباط ندارد (۳۷).

نتیجه برر سی‌های ونگپیابابورن (Wongpiyabovorn) و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ۱۳۹ بیمار مبتلا به پسوریازیس و ۱۵۵ فرد سالم در تایلند، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری را بین فراوانی آللی ۴ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی بررسی شده ژن IL-10 از جمله در -1082 G/A در دو گروه بیمار و کنترل نشان نداد؛ اما آلل 2763A- در گروه پسوریازیس دیررس نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود. این مطالعه پیشنهاد کرد که آ لل 2763A- و هاپلو تا یپ AAGC می‌توانند به عنوان یک مارکر ژنتیکی برای حساسیت پذیری به پسوریازیس دیررس در جمعیت‌های تایلندی بکار برده شود (۳۸).

باران و همکاران در سال ۲۰۰۸ در لهستان به این نتیجه رسیدند که حضور آلل A در موقعیت (1082) (تبدیل G به A) با کاهش سطح IL-10 همراه بوده در حالی که وجود G در این موقعیت (تبدیل A به G) با تولید بیشتر این سایتوکاین همراه است که این نتیجه با نتایج حاصل از تحقیق ما و مطالعات ذکر شده در بالا مغایرت دارد (۹).

در مطالعه دیگری که توسط سِتین (Settin) و همکاران در ۲۰۰۹ بر روی ۴۵ فرد بیمار و ۹۸ فرد سالم صورت پذیرفت، به ارتباط پلی مورفیسم ژن‌های TNF-α−308(G/A), IL-10−1082(G/A), IL-6−174(G/C), and IL-1Ra (VNTR) با پسوریازیس در منطقه دلتای نیل مصر پرداختند. در مقایسه با گروه کنترل، گروه بیمار افزایش معنی‌داری را در فراوانی ژنوتیپ های IL-6−174 CC، IL-10−1082 GG و TNF-α−308 GG، نشان داد ند. افزایش خطر ابتلا به بیماری با پلی مورفیسم 1082G/A- در جمعیت دلتای نیل مصر گزارش شد. اکثریت افراد بیمار در SNP مربوط به -1082G/A، ژنوتیپ GG داشتند (۲۰). این نتایج با نتایج حاصل از مطالعه ما مطابقت دارد.

همچنین لی(Lee) و همکاران در ۲۰۱۲ با انجام یک مطالعه متاآنالیز در دانشگاه کره که ۲۶۴۷ بیمار و ۳۳۸۳ فرد سالم را شامل می‌شد، شواهدی را فراهم آوردند مبنی بر اینکه پلی مورفیسم 1082G/A- ژن IL-10 سبب حساسیت پذیری به پسوریازیس و آرتریت پسوریازیس در جمعیت‌های آسیایی بوده اما هیچ خطری در جمعیت‌های اروپایی و سایر مناطق مورد مطالعه دیده نشد و به همین دلیل یک اثر وابسته به قومیت را پیشنهاد کردند (۳۹).

کَرَم (Karam) و همکارانش در ۲۰۱۴ مطالعه‌ای را با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن TNF-α-308 و IL-10-1082 با بیماری پسوریازیس و نیز ارتباط سطح سرمی آن‌ها با شدت بیماری در ۱۱۰ بیمار و ۱۲۰ فرد سالم در جمعیت مصری انجام دادند. نتایج حاصله نشان داد که بین پلی مورفیسمTNF-α-308 و 1082 G/A ژن IL-10 با بیماری پسوریازیس در مصری‌ها ارتباط وجود دارد. سطح سرمی TNF-α-308 در بیماران نسبت به گروه کنترل بالاتر بوده اما سطح سرمی IL-10-1082 در بیماران کمتر از گروه کنترل بود. همچنین نتایج ژنوتایپینگ، بیانگر افزایش معنی‌دار در ژنوتیپ های GG و نیز آ لل G در بیماران بود. این یافته‌ها نیز با نتایج به دست آمده از تحقیق ما منطبق است (۴۰).

ایندهوماتی (Indhumathi)و همکاران در مطالعه خود در سال ۲۰۱۷ بر روی جمعیت تامیل‌های هند جنوبی، به بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن IL-10 در دو موقعیت rs 1800871 و rs 1800896 با پسوریازیس پرداختند. نتایج نشان داد که پلی مورفیسم ژن Il-10، خطر ابتلا به پسوریازیس را در جمعیت جنوب هند افزایش داده است. این مطالعه نشان داد که SNP در موقعیت rs 1800871 (C/T)819-، یک فاکتور خطر برای بیماری بوده و حساسیت پذیری به بیماری را افزایش داده است و ژنوتیپ موتانت CC در بیماران مورد مطالعه غالب بود؛ اما در موقعیت rs 1800896 - 1082(G/A) ارتباطی با بیماری دیده نشد (۳۴).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

عادل (Aadil) و همکاران در سال ۲۰۱۹ طی مطالعه خود، مکان های پلی مورفیسم در IL-10 را با روش ARMS-PCR تعیین ژنوتایپ کردند. همچنین سطح سرمی IL-10 توسط الایزا اندازه‌گیری شد. در این مطالعه که در جمعیتی از شمال هند صورت پذیرفت، ۲۰۰ فرد بیمار و ۲۰۰ فرد سالم شرکت داشتند. نتایج نشان داد که پلی مورفیسم IL-10 در موقعیت 592-C/A و A/G 1082 با افزایش خطر پسوریازیس ارتباط معنی‌دار نشان می‌دهد. همچنین سطح سرمی IL-10 در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (۴۱).

ایساک و جیکوان (Isac L, Jiquan)، در ۲۰۱۹ در مقاله خود به بررسی مروری نقش پلی مورفیسم IL-10 در پاتوژنز بیماری پسوریازیس پرداختند. در این مطالعه با مرور و آنالیز نتایج مطالعات انجام شده قبلی در این زمینه به این نتیجه رسیدند که پلی مورفیسم -1082G/A رایج‌ترین پلی مورفیسم ژن IL-10 در ارتباط با خطر پسوریازیس است. در حالیکه پلی مورفیسم – 819 C/T و 592C/A- کمترین ارتباط را دارند (۱۵).

در ایران نیز در مطالعه‌ای مشابه که توسط تاج شرقی و همکاران در سال ۱۳۹۴ انجام شد، میزان بیان ژن IL-10 در بیماران مبتلا به پسوریازیس و افراد سالم با استفاده از تکنیک Real time PCR مورد بررسی قرار گرفت و این نتیجه حاصل شد که میزان بیان ژن IL-10 در ضایعات پوستی بیماران نسبت به افراد سالم کاهش بیان دارد (۴۲).

سبحان و همکارانش در سال ۲۰۱۶ به مقایسه سطح سرمی سایتوکاین‌های IL-10 و IL-22 در ۲۸ بیمار ایرانی مبتلا به پسوریازیس و مقایسه آن با افراد سالم پرداختند. سطح Il-10 در بیماران نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد که نشانگر نقش این سایتوکاین در جلوگیری از بیماری پسوریازیس و اهمیت بالینی آن می‌باشد (۴۳).

بنابراین با توجه به مطالعات مختلف، می‌توان دریافت که یکی از دلایل برای توضیح نتایج مخالف و ضد و نقیض می‌تواند این نکته باشد که این بررسی‌ها بر روی جمعیت‌های گوناگون در سرتاسر جهان صورت پذیرفته است. برخی مطالعات ارتباط بین این پلی مورفیسم با بیماری پسوریازیس را گزارش کردند؛ اما تحقیقات بیشتری با تمرکز بر روی جمعیت‌های گوناگون ضروری است تا به یک نتیجه قطعی کلی درباره این ارتباط دست یابیم (۱۵). دلیل احتمالی دیگر برای توجیه نتایج متنوع و احتمالاً مخالف این است که تنظیم IL-10 در انواع سلول‌های مختلف (سلول‌های T، سلول‌های B و ماکروفاژها) و با محرک‌های مختلف، متفاوت بوده و فرق دارد. علاوه بر این، سطح رونویسی و سطح پروتئین IL-10 ممکن است به دلیل تنظیم پس از رونویسی بیان ژن IL-10 متفاوت باشد (۱۳). از دیگر علل نتایج متفاوت در بررسی پلی مورفیسم ژنی می‌توان به خزانی ژنی متفاوت، روش‌های مولکولی بکار رفته و نیز اندازه جمعیت مورد بررسی اشاره کرد (۴۴). بکار بردن اندازه نمونه مناسب برای هر نوع فنوتیپی از بیماری‌ها می‌تواند تأثیر درست پلی مورفیسم را بر روی خصوصیات آن بیماری بهتر منعکس نماید (۱).

از کاربردهای این طرح این است که از نتایج به دست آمده می‌توان برای یافتن نشانگرها یا بیومارکرهای زیستی استفاده کرد که در علم پزشکی شخصی برای تشخیص زودهنگام بیماری‌ها از جمله بیماری پسوریازیس مورد استفاده قرار می‌گیرند و امروزه بسیار مورد توجه جامعه علمی هستند. همچنین با تفسیر نتایج و مقایسه آن‌ها با سایر مطالعات محققان جهان، می‌توان به روش‌های درمان متناسب با هر بیمار برای به حداکثر رساندن اثربخشی درمان استفاده نمود. از مهم‌ترین محدودیت های این طرح، تعداد کم مناطق نمونه‌گیری و در نتیجه محدود شدن تعداد نمونه‌ها بوده است. همچنین به دلیل محدود بودن زمان، مطالعه تنها بر روی یک پلی مورفیسم این ژن صورت گرفت؛ بنابراین پیشنهاد می‌گردد که برای حصول اطمینان بیشتر و نتایج قابل تعمیم، بررسی در مناطق مختلف ایران و با جامعه آماری تا حد ممکن بالاتر و نیز بر روی تمام پلی مورفیسم های این ژن انجام شود. همچنین علاوه بر ژنوتایپینگ، مطالعه بیان ژن نیز به نظر مفید می‌رسد، چرا که ترکیب این داده ها با هم می‌توانند ما را در شناخت بیومارکرهای احتمالی خاص که در تشخیص

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

بیماری بکار می‌روند یاری نماید.

نتیجه‌گیری

در پایان نتیجه می‌گیریم که پلی مورفیسم ژن IL-10 (rs 180096) در غرب مازندران و شرق گیلان به احتمال زیاد سبب افزایش حساسیت به پسوریازیس می شود. تشخیص این واریانت‌های ژنتیکی به عنوان عوامل خطر پیش بینی کننده ممکن است منجر به انتخاب روش درمانی متناسب با بیمار برای به حداکثر رساندن اثربخشی درمان شود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از تمام کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند، به‌ویژه دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن و پرسنل آزمایشگاه تحقیقاتی این واحد، نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

References

1. Puscas AD, Catana A, Puscac C, Roman II, Vornicescu C, Somlea M, et al. Psoriasis: Association of interleukin-17 gene polymorphisms with severity and response to treatment (Review). Exp Ther Med. 2019;18:875-880.

2. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019; 20: 1-28.

3. Tanel Traks1 T , Keermann M, Prans E, Karelson M, Loite U, Kõks G, et al. Polymorphisms in IL36G gene are associated with plaque psoriasis. BMC Med Genet; 2019; 20: 1-8.

4. Reich K, Garbe C, Blaschke V, Maurer C, Middel P, Westphal G, et al. Response of Psoriasis to Interleukin-10 is Associated with Suppression of Cutaneous Type 1 Infammation, Downregulation of the Epidermal Interleukin-8/CXCR2 Pathway and Normalization of Keratinocyte Maturation. J Invest Dermatol. 2001; 116: 319-329.

5. Moradi M, Rencz F, Moradi A, Balogh O, Gulácsi L. Health Status and Quality of Life in Patients with Psoriasis: An Iranian Cross-Sectional Survey. Arch Iran Med. 2015; 18: 153-159.

6. Ermis E, Celik SK, Solak N, Genc GC, Dursun A. The role of GNLY gene polymorphisms in psoriasis pathogenesis. An Bras Dermatol. 2019; 94: 198-203.

7. Bakshi H, Nagpal M, Singh M, Dhingra GA, Aggarwal G. Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies. Curr Drug Targets. 2020; 15: 1-23.

8. Villarreal-Martinez A, Gallardo-Blanco H, Cerad-Flores R, Torres-Munoz I, Gomez-Flores M, salas-Alanis J, et al. Candidate gene polymorphisms and risk of psoriasis: A pilot study. Exp Ther Med. 2016; 11: 1217-1222.

9. Baran W, Szepietows ki JC, Mazur G, Baran E. IL-6 and IL-10 Promoter Gene Polymorphisms in Psoriasis Vulgaris. Acta Derm Venereol. 2008; 88: 113-116.

10. KingoK, Koks S, Silm H, Vasar E. IL-10 promoter polymorphisms influence disease severity and course in psoriasis. Genes Immun. 2003; 4: 455-457.

11. Hensen P, Asadullah K, Windemuth C, Ruschendorf F, Huffmeier U, Stander M, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism IL10.G and familial early onset psoriasis. Br J Dermatol. 2003; 149: 381–385.

12. Kang J, Liu Ch H, Lee Ch N, Li HY, Yang Ch W, Huang Sh Ch, et al. Novel Interleukin-10 Gene Polymorphism Is Linked to Gestational Diabetes in Taiwanese Population. Front Genet. 2019; 10: 1-9.

13. Kingo K. The interleukin-10 family cytokines gene polymorphisms in plaque psoriasis. Tartu University Press. 2005: 1-77.

14. Abanmi A, Al Harthi F, Zouman A, Kudwah A, Al Jamal M, Arfin M, et al. Association of Interleukin-10 gene promoter polymorphisms in Saudi patients with Vitiligo. Dis Markers. 2008; 24: 51-57.

15. Isac L, Jiquan S. Interleukin 10 promotor gene polymorphism in the pathogenesis of Psoriasis. Acta Dermatovenerol APA. 2019; 28: 119-123.

16. Dadkhah G, Bazzazi H, Yazdan Y. Association of IL-10 rs1800896 (-1082 G/A) gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis (RA) in Northeast of Iran. Jorjani Biomed J. 2018; 6: 14-23.

17. Naeimi M, Zahmatkesh Roudsari R. [Detection of IL-10 gene polymorphisms in patients with ulcerative colitis in Northern Iran]. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch. 2019; 29: 141-149(in Persian).

18. Eskdale J, Kube D, Tesch H, Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence. Immunogenetics. 1997; 2: 120–128.

19. Crawford DC, Nickerson DA. Definition and clinical importance of haplotypes. Annu Rev Med. 2005;56: 303–20.

20. Settin A, Hassan H, El-Baz R, Hassan T. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile Delta of Egypt. Acta Dermatoven APA. 2009; 18: 105-112.

21. Trifunović J, Miller L, Debeljak Z, Horvat V.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]

Pathologic patterns of interleukin 10 expression – A review. Biochemia Medica. 2015; 25: 36-48.

22. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, et al: IL-10 is a key cytokine in psoriasis: Proof of principle by IL-10 therapyÐa new therapeutic approach. J Clin Invest. 1998;101:783-794.

23. Reich K, Westphal G, Schulz T, Muller M, Zipprich S, Fuchs T, et al. Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. J Invest Dermatol. 1999; 113: 214–220.

24. Craven NM, Jackson CW, Kirby B, Perrey C, Pravica V, Hutchinson IV, et al. Cytokine gene polymorphisms in psoriasis. Br J Dermatol. 2002;144: 849–853.

25. Alavi S, Shahbazi Sh, Mahdian R, Kamyab AR, Shokrgozar MA. [Comparison of the sensitivity between real-time PCR and ARMS PCR on detection of vWF gene Q793X mutation in von Willeberand Disease type 3 patients]. Sci J Iran Blood Transfus Organ.; 2012; 9: 104-113(in Persian).

26. Crawley E, Kay R, Sillibourne J, Patel P, Hutchinson I, Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis. Rheum. 1999; 42: 1101–1108.

27. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjogren's syndrome. Arthritis. Rheum. 2001; 44: 176–179.

28. Tagore A, Gonsalkorale WM, Pravica V, Hajeer AH, McMahon R, Whorwell PJ, et al. Interleukin-10 (IL-10) genotypes in inflammatory bowel disease. Tissue. Antigens. 1999;54: 386–90.

29. Gibson AW, Edberg JC, Wu J, Westendorp RG, Huizinga TW, Kimberly PR. Novel single nucleotide polymorphisms in the distal IL-10 promoter affect IL-10 production and enhance the risk of systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2001; 166: 3915–3922.

30. Lim S, Crawley E, Woo P, Barnes PJ. Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. Lancet. 1998; 352: 113–114.

31. Sowmya S, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, Venkateshwari A. Evaluation of Interleukin-10 (G-1082A) Promoter Polymorphism in Preeclampsia. J Reprod Infertil. 2013; 14: 62-66.

32. Mellati E, Arab HR, Tavakkol-Afshari J, Ebadian AR, Radvar M. Analysis of -1082 IL-10 gene polymorphism in Iranian patients with generalized aggressive periodontitis. Med Sci Monit. 2007; 13: 10-14.

33. Trifunović J, Miller L, Debeljak Ž, Horvat V. Pathologic patterns of interleukin 10 expression–a review. Biochemia medica. 2015; 25: 36-48.

34. Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, Ananthanarayanan PH, Thappa DM, Negi VS. T helper-2 cytokine/regulatory T-cell gene polymorphisms and their relation with risk of psoriasis in a South Indian Tamil cohort. Hum Immunol. 2017; 78: 209-215.

35. Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O, et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. Arthritis Rheum. 2003; 48: 1408-1413.

36. Peddle L, Butt C, Snelgrove T, Rahman P. Interleukin (IL) 1a, IL1b, IL receptor antagonist, and IL10 polymorphisms in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2005; 1093-1094.

37. Chang YT, Chou CT, Yu CW, Lin MW, Shiao YM, Chen CC, et al. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. Br J Dermatol. 2007; 156: 899-905.

38. Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y. Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2008; 33: 186-189.

39. Lee Y H, Bae S Ch, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012; 39: 1-7.

40. Karam, RA, Zidan HE, Khater MH. Polymorphisms in the TNF-α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. Cytokine. 2014; 66: 101-105.

41. Aadil W, Kaur R, Ganai BA, Akhtar T, Narang T, Hassan I, et al. Variation at Interleukin-10 Locus Represents Susceptibility to Psoriasis in North Indian Population. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2019; 19: 53-58.

42. Tajsharghi A, Jorjani E, Aghdami N, Boozarpoor S. [Evaluation of interleukin 10 and interleukin 17 gene expression in Iranian patients with psoriasis]. The first international conference on new findings in science and technology; 2015(in Persian).

43. Sobhan MR, Farshchian M, Hoseinzadeh A, Ghasemibasir HR, Solgi G. Serum Levels of IL-10 and IL-22 Cytokines in Patients with Psoriasis. Iran J Immunol. 2016; 13: 317-323.

44. Ahmadi Mazjin M, Salehi Z, Bahadori MH. [The Study of GPx1 Pro198Leu Polymorphism in Idiopathic Male Infertility].Sci J Hamedan Univ Med Sci. 2015; 22: 76-82(in Persian).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-20]