Original Article

Iranian Journal of Medical Microbiology

Iran J Med Microbiol: Volume 10, Number 3 (July - August)

Journal homepage: www.ijmm.ir

The relationship between IL-10 (-819 C/T) polymorphism and Hepatitis B infection

Farahnaz Bineshian [1], Gholamreza Irajian[2], Mohammad Hasan Bagheri mansoori[3] , Zohre Sharifi[3]

1- Department of Mycology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
2- Department of Microbiology, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran.
3- Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Article Information

Article history:
Received: 2015/09/06
Accepted: 2016/02/15
Available online: 2016/10/16

Article Subject:
Medical Virology

IJMM 2016; 10(3): 47-53

Corresponding author at:

Dr. zohre sharifi

Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran.
Tel: : +9802182052229

Email:
z.sharifi@ibto.ir

Abstract

Background and Aim: Anti-inflammatory cytokine IL-10 is important and single nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene promoter is associated with HBV infection. Especially single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the gene IL10, at position -1082, -819, -592 is associated with production of IL10. Therefore, the present study was to determine the effect of IL-10 -819 polymorphism with chronic HBV infection in Iranian patients.

Materials and Methods: A total of 200 subjects (100 chronically infected hepatitis B patients and 100 blood donors) with an age range of 18-59 years were included in this study randomly.The study in 1392 on samples of patients referred to clinical laboratory blood transfusion was performed. Genomic DNA was extracted from Buffy coat layer with using of salting out procedure.Allele Specific Polymerase Chain Reaction Method was used for determining polymorphisms -819 (C/T) in the IL-10 gene promoter.Electrophoresis was performed on a arose gel 1.5 per cent for the detection of PCR products. Data were analyzed using Chi Square analysis

Results: The frequency of Homozygote genotype IL-10 -819 (TT, TC, CC) was in patients with HBV 84%,12% and 4% and 89%,10% and 1% in healthy individuals respectively and no significant difference was observed between the two groups in terms of genotype (P =0.8). Variant of C allele frequency was in patients with HBV 10% and 6% in healthy individuals. There was no statistically significant difference between the two groups (P=.0.6).

Conclusions: Our results showed that there was no correlation between polymorphism IL-10-819(T/C) in control group and chronic Hepatitis B infection.

KeyWords: Interleukin-10; Chronic Hepatitis B infection; Polymorphism

Copyright © 2016 Iranian Journal of Medical Microbiology. All rights reserved.

How to cite this article:

Bineshian F, Irajian G, Bagheri Mansoori M H, sharifi Z. The relationship between IL-10 (-819 C/T) polymorphism and Hepatitis B infection. Iran J Med Microbiol. 2016; 10 (3) :47-53

مقاله پژوهشی

مجله میکروب‌شناسی پزشکی ایران

سال ۱۰ – شماره ۳ – مرداد و شهریور ۱۳۹۵

Journal homepage: www.ijmm.ir

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم C/T–۸۱۹ ژن اینترلوکین ۱۰ و عفونت هپاتیت B

فرحناز بینشیان[۱]، غلامرضا ایراجیان[۲]، محمد حسن باقری منصوری[۳]، زهره شریفی[۳]

۱. گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۲. گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت:۱۳۹۴/۰۶/۱۵

پذیرش:۱۳۹۵/۱۱/۲۶

انتشار آنلاین ۱۳۹۵/۰۷/۲۵

موضوع:

ویروس شناسی پزشکی

IJMM 1395; 10(3): 47-53

نویسنده مسئول:

زهره شریفی

مرکز تحقیقات انتقال خون، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱۸۲۰۵۲۲۲۹

پست الکترونیک:

z.sharifi@ibto.ir

چکیده

زمینه و اهداف: اینترلوکین۱۰ سایتوکین ضد التهابی مهمی است وپلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در پروموتر ژن اینترلوکین۱۰ با عفونت HBV(Hepatitis B virus) مرتبط بوده بخصوص پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در منطقه پروموتر ژن۱۰ –IL ، در موقعیت ۱۰۸۲–،۸۱۹–،۵۹۲– با تولید ۱۰–IL مرتبط است. در مطالعه حاضر ارتباط بین پلی مورفیسم ۸۱۹–،۱۰– IL با عفونتHBV مزمن در بیماران ایرانی مورد مطالعه قرارگرفت.

مواد و روش کار: در این مطالعه تعداد ۲۰۰ نفر در دو گروه(۱۰۰نفرمبتلا به هپاتیت مزمن،۱۰۰نفردهنده خون)، مبتلا به عفونت HBV مزمن و اهدا کننده خون به صورت تصادفی با محدوده سنی ۵۹–۱۸ سال وارد مطالعه شدند. مطالعه در سال۱۳۹۲بر روی نمونه های بیماران مراجعه کننده به آزمایشگاه تشخیص بالینی انتقال خون انجام شد . استخراج DNA ژنومی از لایه بافی کوت به روش نمک اشباع انجام گردید. از روش PCR اختصاصی آلل (Allele Specific Polymerase Chain Reaction Method) برای تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم (C/T)۸۱۹ - پروموتر ژن ۱۰-IL استفاده شد. سپس برای شناسایی محصول PCR، الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد انجام گردید. آنالیز اطلاعات به کمک آزمون Chi Square مورد بررسی قرارگرفت.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های هموزیگوت (TT, TC, CC) در موقعیت ۸۱۹– ،۱۰– IL در بیماران مبتلا به عفونت HBV مزمن به ترتیب ۸۴و۱۲، ٤ درصد و در افراد اهدا کننده خون ۸۹ و۱۰، ۱ درصد بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر ژنوتیپی مشاهده نشد (P=۰/۸). فراوانی آلل واریانت C درگروه بیماران مبتلا به HBV ۱۰ درصد و در افراد سالم ٦ درصد بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید (P=۰/٦).

نتیجه‌گیری: **در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم 819C/T– ، ۱۰– IL در دو گروه کنترل و بیماران مبتلا به عفونتHBV مزمن مشاهده نگردید.**

کلمات کلیدی: اینترلوکین۱۰، هپاتیت B، پلی مورفیسم

کپی‌رایت ©: حق چاپ، نشر و استفاده علمی از این مقاله برای مجله میکروب‌شناسی پزشکی ایران محفوظ است.

مقدمه

هپاتیت ب یک عفونت حاد کبدی است،که توسط ویروس هپاتیت ب (Hepatitis B Virus) بوجود می‌آید. این ویروس از طریق خون و فرآورده‌های خونی منتقل می‌شود. از راه‌های دیگر انتقال آن از مادر به جنین ، تماس جنسی تماس با سر سوزن و سرنگ آلوده بخصوص در معتادین تزریقی است (۱). آلودگی ویروس هپاتیت B به ۳ حالت متفاوت حاد، عفونت مزمن و ناقلین بی علامت دیده می‌شود. فرم مزمن هپاتیت B می‌تواند منجر به سرطان سلول‌های کبد گردد با وجود در دسترس بودن واکسن، عفونت HBV معضل جهانی باقی مانده است به خصوص در آسیا و آفریقا عفونت مزمن HBV، سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار مهم‌ترین علت بیماریهای کبدی می‌باشد (۴،۲). بزودی جمعیت جهان بالغ بر ۷ میلیارد بوده و حدود ۲ میلیارد نفر به عفونت HBV مبتلا خواهند شد و بطور سالانه بیشتر از ۶۲۰۰۰۰ نفر از بیماری‌های کبدی از دست خواهند رفت (۷-۵). سایتوکین ها در مقابله بدن با عفونت‌های ویروسی نقش حیاتی ایفا می‌کنند. این مواد هم الگوی اصلی پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند وهم

مستقیماً می‌توانند تکثیر ویروس ها را مهار کنند .تاثیرمشخصات ژنتیکی میزبان مثل مقدار سایتوکین تولید شده ، در حساسیت افراد نسبت به عفونت‌های ویروسی و روند پیشرفت وتغییر فاز بین مزمن وحاد مؤثر است (۸) و نقش فاکتورهای ژنتیکی میزبان در افزایش و یا کاهش حساسیت به عفونت HBV در دست بررسی است (۹). بنابراین هر تغییر ژنتیکی یا پلی مورفیسم در ژن سایتوکین ها می‌تواند برعملکرد و میزان بیان این مولکول ها و در نتیجه بر نوع و قدرت پاسخ‌های ایمنی سلولی در برابر HBV اثر گذار باشد (۱۰). اخیراً، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که پلی مورفیسم ژن سایتوکین ممکن است با عفونت ویروس هپاتیت B مرتبط باشد و پیشرفت هپاتیت ویروسی پس از عفونت را نیز تحت تأثیر قرار دهد (۱۲، ۱۱). مطالعات نشان داده شده است که اینترلوکین ۱۰ در کاهش استعداد افراد در پاسخ دهی به واکسیناسیون HbsAg نقش دارد. ژن‌های سایتوکین در موقعیتهای خاص دارای پلی مورفیسم هستند و بعضی از این جهش‌ها بر روی تولید سایتوکاین های اختصاصی مؤثر است. اینترلوکین ۱۰ سایتوکاین ضد التهابی مهمی است که عمدتاً به وسیلهٔ ماکروفاژهای فعال شده تولید می شود. مقادیر IL -۱۰ پاسخ‌های ایمنی را با تعادل پاسخ‌های التهابی و هومورال تنظیم می‌کنند. ژن اینترلوکین ۱۰ یک ژن مهم در ارتباط با HBV است که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم یک قرار دارد (۱۳). پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (Single-nucleotide polymorphism یا SNP) در پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰ با عفونت HBV مرتبط است (۱۴). نشان داده شده سه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP ها) در منطقه پروموتر ژن IL -۱۰ ، در موقعیت ۱۰۸۲-، ۸۱۹-، ۵۹۲- با تولید IL -۱۰ مرتبط است (۱۵). هدف از مطالعه حاضر بررسی پلی مورفیسم های ۸۱۹-، IL -۱۰ (IL-10 -819) در بیماران آلوده به ویروس هپاتیت B و مقایسه فراوانی پلی مورفیسم در افراد بیمار نسبت به افراد سالم جهت تعیین اهمیت نسبی SNP درعفونت HBV بود.

مواد و روش‌ها

بیماران مورد مطالعه از افراد مراجعه کننده به آزمایشگاه تشخیص بالینی سازمان انتقال خون تهران به صورت تصادفی تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B که به مدت شش ماه دارای HBsAg مثبت به روش الیزا بودند همچنین تعداد ۱۰۰ فرد سالم اهدا کننده خون به عنوان گروه کنترل با محدوده سنی ۵۹-۱۸ سال انتخاب شدند. تمامی شرکت کنندگان فرم پرسش نامه رضایت کتبی را پر نمودند.

استخراج DNA

نمونه‌های خون محیطی در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد پتاسیم EDTA گرفته شد سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۲۷۰۰ rpm معادل ۹۰۰xg سانتریفوژ شدند و لایه بافی کوت (Buffy coat) جداسازی شد و برای استخراج DNA ژنومی مورد استفاده قرار گرفت.استخراج DNA ژنومی از لایه بافی کوت با روش نمک اشباع انجام شد (۱۶). غلظت و نسبت جذب نوری در طول موج ۲۶۰ نانومتر به ۲۸۰ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتوفتومتر نانودرآپ اندازه گرفته شد و نمونه‌ها بر اساس غلظت وخلوص بالامورد استفاده قرار گرفتند.

تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسمِ (C/T) ۸۱۹ -پروموتر ژن ۱۰- IL بااستفاده از روشPCR

جهت تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم (C/T) ۸۱۹ - پروموتر ژن ۱۰- IL از روش PCR اختصاصی آلل (Allele Specific Polymerase Chain Reaction Method) استفاده شد. لذا برای تعیین پلی مورفیسم از پرایمرهای Reverse مشترک و پرایمرهای Forward (۱۷) که تنها در یک نوکلئوتید موجود در انتهای ´3 شان با هم تفاوت داشتند، استفاده شد (جدول ۱).

جدول ۱: توالی دوجفت پرایمر استفاده شده در ژنوتایپینگ پلی مورفیسم۸۱۹-۱۰- IL

توالی	نام پرایمر
5´-GACTGGCTTCCTACAGT-3´	F IL10-819T
5´-CTGGCTTCCTACAGG-3´	F IL10-819C
5´-GCTCACTATAAAAATAGAGACGG-3´	R IL10-819

آزمایش PCR برای هر یک از نمونه‌ها یک بار با پرایمرForward T و یک بار با پرایمر Forward C در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد.

۲۱/۵ µL MasterMix 2X (Takara,Japan) ، ۰/۵ µL از هر کدام از پرایمرهایForward و Reverse (شرکت سینا ژن، تهران، ایران) با غلظت ۱۰ پیکومول، ۱ µL DNA ژنومی با غلظت ۵۰ نانوگرم و مابقی آب مقطر استریل به آن اضافه شد تا به حجم ۲۵ میکرولیتر برسد. PCR توسط دستگاه ترموسایکلر (Australia Corbett,) انجام شد. دمای واسرشت سازی اولیه ۹۵ °C به مدت

۳ دقیقه سپس ۳۵ سیکل دمای واسرشت سازی ۹۵°C به مدت ۴۵ ثانیه و دمای بهینه اتصال پرایمر ۴۷ °C به مدت ۴۵ ثانیه و دمای تکثیر ۷۲ °C به مدت ۳۰ ثانیه و تکثیر نهایی در دمای ۷۲°C به مدت ۱۰ دقیقه انجام گردید. الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱/۵ در صد برای شناسایی محصول PCR، انجام شد. اگر محصول PCR فقط با پرایمر Forward T مشاهده می‌شد نشان دهنده هموزیگوت (TT) بود و اگر محصول PCR فقط با پرایمر Forward C مشاهده می‌شد نشان دهنده هموزیگوت (CC) بود در غیر این صورت نمونه دارای پلی‌مورفیسم هتروزیگوت (TC)بوده است .

آنالیز آماری

آنالیز اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS 20 و به کمک آزمون Chi Square مورد بررسی قرار گرفت. *P*-values≤۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۱۰۰ نفر(۵۹ مرد و ۴۱ زن) از بیماران HBsAg مثبت که HBsAg آنها به روش ELISA بیش از شش ماه مثبت بود و DNA ی ویروسی در آنها تشخیص داده شده بود به عنوان گروه آزمون وهمچنین تعداد ۱۰۰ عدد نمونه اهدا کننده سالم خون (۶۱ مرد و۳۹ زن) که فاقد هپاتیتB, C وHIV بودند به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.محصولات PCR اختصاصی آلل برای پلی مورفیسم موقعیت (C/T)۸۱۹- از پروموتر ژن IL-۱۰ بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز شد و نتایج حاصل از آن تکثیر یک قطعه مورد نظر که ۲۱۶ bp طول داشت، را نشان داد. در مواردیکه نمونه مورد نظر برای هر دو پلی مورفیسم T و C باند داده بود هتروزیگوت و در مواردیکه تنها برای یک پلی مورفیسم باند داده بود، هموزیگوت در نظر گرفته شد. جمعیت افراد در این مطالعه شامل ۱۲۰ مرد و ۸۰ زن بودند و ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم (C/T ۸۱۹-) ژن اینترلوکین ۱۰ با متغیر جنس در دو گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد (*P*=۰/۳).

نتایج بدست آمده در مورد پلی مورفیسم IL-10 -819 نشان دادکه هیچ ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ‌های مورد بررسی بین دوگروه بیمار و کنترل وجود ندارد. اگر چه ژنوتیپ TT در گروه سالم بیشتر از بیمار بوده است (۸۹٪ در برابر۸۴٪). اما به لحاظ آماری ارتباط معنی داری دیده نشد (P=۰/۸).

فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت CC در بیماران HBV ۴ درصد و در افراد سالم ۱ درصد بود و هیچ تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر ژنوتیپی مشاهده نگردید (P=۰/۸).فراوانی آلل واریانت در گروه بیماران مبتلا به HBV ۱۰ درصد و در افراد سالم ۶ درصد بود. پلی مورفیسم ۸۱۹- از نظر فراوانی ژنوتیپ های مختلف بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۶). نتایج حاصل از بررسی فراوانی‌های ژنوتیپی پلی مورفیسم ۸۱۹- ،IL-۱۰ برای دو گروه آزمون و کنترل در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲ :فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسم۸۱۹- ،IL-۱۰

آلل	گروه کنترل سالم		گروه بیمار مبتلا به HBV	
	n=۱۰۰	درصد فراوانی	n=۱۰۰	درصد فراوانی
T	۱۸۸	٪۹۴	۱۸۰	٪۹۰
C	۱۲	٪۶	۲۰	٪۱۰
ژنوتیپ				
TT	۸۹	۸۹	۸۴	۸۴
TC	۱۰	۱۰	۱۲	۱۲
CC	۱	۱	۴	۴

بحث و نتیجه‌گیری

عفونت مزمن ویروس هپاتیت B یکی از بزرگترین مشکلات بهداشتی جهان محسوب می‌شود. Alavian و همکاران ۲۰۰۶ گزارش کردند که در مقایسه با ایالت متحده که عفونت HBV مسئول ۲۵٪ از هپاتیت‌های مزمن می‌باشد، در ایران HBV مسئول ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد هپاتیت‌های مزمن می‌باشد و نشان داده شده که ویروس هپاتیت B علت اصلی بیماری‌های کبدی در ایران می‌باشد (**۱۸**). فاکتورهای محیطی و عوامل ژنتیکی میزبان در استعداد ابتلا و نتایج بالینی بیماری‌های عفونی نقش مهمی بازی می‌کنند. سیتوکین ها از مهمترین اجزای دستگاه دفاعی بدن علیه ویروس‌ها هستند و سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی بدن آنها را تولید می‌کنند (**۱۹**). سایتوکین ها نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی دارند بنابر این پلی مورفیسم ژن سایتوکاین سهم عمده‌ای در حساسیت به بیماری و نتیجه بالینی دارد اینترلوکین ۱۰ با تاثیرات ضد التهابی با بسیاری از بیماریها مرتبط می‌باشد (**۲۱-۲۰**). پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNP)، خصوصیات اختصاصی افراد مثل استعداد ابتلا به بیماری‌های چند فاکتوری نظیر بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و بیماریهای ایمونولوژیک را تعیین می‌کنند. محققین

ارتباط بین پلی مورفیسم پروموتور اینترلوکین ۱۰ با هر یک از بیماری‌های دیابت ملیتوس نوع ۱ و مبتلایان به سرطان معده و مولتیپل اسکلروزیس را مورد بررسی قرار دادند و در هیچ یک بین گروه بیماران و گروه کنترل تفاوت معنی داری یافت نشد (۲۲-۲۴). پلی مورفیسم پروموتور اینترلوکین ۱۰ و ارتباط آن با عفونت HBV در جمعیت‌های متفاوتی مطالعه شده است و گزارشات متناقضی در این مورد وجود دارد (۲۸ –۲۵، ۱۳). Miyazoeو همکاران در ژاپن در سال ۲۰۰۲ پیشنهاد کردند که بیمارانی که به صورت ژنتیکی تولید اینترلوکین کمتری دارند، نسبتاً نتایج مطلوبی از ابتلا به هپاتیت B مزمن دارند (۱۴). Shin و همکاران در کره جنوبی در سال ۲۰۰۳ گزارش کردند که یکی از هاپلوتایپهای اینترلوکین ۱۰ (IL10-ht) که سبب تولید اینترلوکین بیشتر می‌شود، در پیشرفت هپاتیت نقش دارد (۱۳). در مطالعه دیگری Yan و همکاران نشان دادند که آلل ۸۱۹- C در پروموتور ژن اینترلوکین ۱۰ با آسیب کبد در ارتباط می باشد(۲۹). Turner و همکاران گزارش کردند که افراد با ژنوتیپ A/A، سطوح کمتر اینترلوکین ۱۰ و نتیجه بهتری از بیماری با ویروس هپاتیت B دارند(۳۰). بررسی Ren و همکاران نشان داد که حضور آلل C از IL10 -819 در بیماران با عفونت HBV پایدار به طور قابل توجهی افزایش یافته است و مرتبط با پیشرفت عفونت HBV در آسیایی‌ها مشاهده شد. در مقابل، پلی مورفیسم A/G ۱۰۸۲- ،۱۰- IL- وA/C ۵۹۲- مرتبط با افزایش حساسیت به عفونتHBV نبودند (۳۱).Cheong و همکاران در کره جنوبی در سال ۲۰۰۶، ۴۱۲ بیمار کره‌ای با عفونت HBV (۷۲ ناقل غیر فعال، ۲۶۱ با عفونت مزمن هپاتیت، ۷۹ با سیروز کبدی) و ۲۰۴ شخص سالم که از بیماری بهبود پیدا کرده بودند مورد مطالعه قرار دادند و در آنها پلی مورفیسم‌های پروموتور ژن اینترلوکین ۱۰ (۱۰۸۲- و ۵۹۲- و ۸۱۹-) مورد ارزیابی قرار گرفت و ارتباطی بین پلی مورفیسم پروموتور ژن اینترلوکین ۱۰ و پیشرفت عفونت مزمن HBV گزارش نکردند (۲۵). در مطالعه دیگر Cheong و همکاران باز هم در کره جنوبی در سال ۲۰۰۶ نشان دادند،که ژنوتیپ ۵۹۲- C/C که ژنوتیپ تولید کننده ۱۰- ILمی‌باشد، با حذف و بهبود خودبخودی آلودگی HBV مرتبط است. این نتیجه متفاوت از گزارشات قبلی بود که دلیل این تناقض روشن نیست، اما ممکن است به خاطر وجود ژنوتیپ متفاوتی از ویروس HBV در مطالعه آنها باشد.

Gao و همکاران نشان دادند که تفاوت معنی داری در موقعیت ۸۱۹-C/T در پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰ بین افراد نرمال و افراد بهبود یافته از HBV و گروه بیماران مزمن وجود ندارد (۲۶). Sofian و همکاران در اراک نشان دادند که تفاوت معنی داری در موقعیتهای ۱۰۸۲- ، ۸۱۹- و ۵۹۲- پروموتر ژن اینترلوکین ۱۰ بین افراد نرمال و ۹۶ فرد آلوده به عفونتHBV (۳۲ عفونت مزمن HBV ، ۳۴ حامل سالم و ۳۰ نفر بهبودیافته) وجود ندارد (۳۲). Talaat و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند توزیع C/T ۸۱۹- ، ۱۰- IL بین گروه HBV و گروه کنترل سالم تفاوت نداشت و سطح اینترلوکین ۱۰ در بیماران هپاتیت B به طور قابل توجهی کمتر بود (۳۳). نتایج ما نیز نشان داد که تفاوت معنی داری در فراوانی‌های ژنوتیپی در ناحیه پروموتری ژن اینترلوکین ۱۰- بین افراد با عفونت HBV وگروه کنترل وجود ندارد. این پلی مورفیسم در جمعیت‌های متفاوتی مطالعه شده است و گزارش های متناقضی در این مورد وجود دارد که یافته حاضر در توافق با یافته‌های Cheong و همکاران (۲۵)، Gao و همکاران (۲۶) Sofian و همکاران (۳۲) وTalaat و همکاران (۳۳) و در تضاد با نتایج Miyazoe و همکاران (۱۴) و Shin و همکاران (۱۳) و Turner (۳۰) بوده است که می تواند به دلایل اپیدمیولوژیکی، جغرافیایی، نوع جمعیت، تعداد بیماران و ژنوتیپ HBV باشد.

هر چند مطالعات و گزارشات انجام شده بیانگر نقش مهم پلی مورفیسم اینترلوکین ۱۰ در نتیجه عفونت HBV می‌باشد و لیکن برای روشن شدن بیشتر نقش این پلی مورفیسم و با در نظر گرفتن ترکیب جمعیتی و تغییرات آن درکشور، نیاز به تحقیقات وسیع و جامع‌تری می‌باشد.

تقدیر و تشکر

از کلیه کارکنان آزمایشگاه ویروس شناسی سازمان انتقال خون ایران که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند قدردانی و سپاسگزاری می‌گردد.

تعارض منافع:

بین نویسندگان و مجله میکروب‌شناسی پزشکی ایران هیچ گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

References

1. Alam M M, Zaidi S Z. Common Genotypes of Hepatitis B virus prevalent in injecting drug abusers (addicts) of North West Frontier Province of Pakistan. Virol J 2007; 4: 63.
2. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2008; 359(14):1486–1500.
3. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL .Prediction of sustained response to peg interferon alfa-2b for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B using on treatment hepatitis B surface antigen decline. Hepatology 2010; 52(4):1251–1257.
4. Li GY, Huang M, Pan TT, Jia WD.Expression and prognostic significance of contactin 1 in human hepatocellular carcinoma.Onco Targets Ther 2016; 9:387-94.
5. Lavanchy D .Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005; 34(Suppl 1):S1–S3.
6. Yari A, Yousefzadeh H, Tahaghoghi S, Ghazvini K.Prevalence of Hepatitis B and C among Patients Looking for Hospital Care; Five Years' Study in Mashhad, Iran. Acta Med Iran. 2016; 54(1):54-7.
7. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012; 30(12):2212-9.
8. Bommireddy R, Doetschman T. Review: TGF-β1 and Treg cells: alliance for tolerance Mol Med 2007; 13(11):492-501.
9. Zhang TC, Zhang WF, Zhao YQ, Pan FM, Gao YF, Yuan H.et.al.Gene variation in IL10 and susceptibility to chronic hepatitis B. J Infect 2014; 69:75–80
10. Collado-Hidalgo A, Bower JE,Bower JE,Ganz PA,Irwin MR,Cole SW, Cytokine gene polymorphisms and fatigue In Breast cancer survivors : Early findings .B*rain Behav Immun* 2008;8:8.
11. Thursz M, Yee L, Khakoo S .Understanding the host genetics of chronic hepatitis B and C. Seminars Liver Dis 2011; 31:115–127.
12. Tuncbilek S .Relationship between cytokine gene polymorphisms and chronic hepatitis B virus infection. WJG 2014 ; 20:6226–6235.
13. Shin HD, Park BL, Kim LH, Jung JH, Kim JY, Yoon JH. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. Hum Mol Genet 2003; 12(8): 901-6.
14. 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. Am J Gastroenterol 2002; 97(8): 2086-92.
15. Wang S, Huang D, Sun S, Ma W, Zhen Q. Interleukin-10 promoter polymorphism predicts initial response of chronic hepatitis B to interferon alfa. Virol J. 2011; 8:28.
16. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.
17. L Bohiltea C, E Radoi V.Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in Romanian population. Iran J Reprod Med. 2014; 12(9):617-22.
18. Alavian, S.-M. Ministry of Health in Iran is serious about controlling hepatitis B. Hepat Mon 2007; 7(1): 3-5.
19. Fuse S, Molloy M J. Immune responses against persistent viral infections: possible avenues for immunotherapeutic interventions. Crit Rev Immunol 2008; 28(2):159-83.
20. Yang G, Liu J, Han S, Xie H, Du R, Yan Y, et.al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DRB1 genotyping in Shaanxi Han patients in northwestern China. Tissue Antigens 2007; 69(2): 170-5.
21. Lu YL, Wu X, Huang HL, Dai LC. Allele polymorphisms of interleukin-10 and hepatitis B, C virus infection. Chin Med J 2010; 123:1338-1344.
22. Mohebbatikaljahi H, Menevse S, Yetkin I, Demirci H. Study of interleukin-10 promoter region polymorphisms (−1082A/G, −819T/C and −592A/C) in type 1 diabetes mellitus in Turkish population. Genet 2009; 88(2):245-8.
23. Xue H, Lin B, An J, Zhu Y, Huang G. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk.BMC Cancer 2012; 12:102.
24. Azarpira N, Borhani Haghighi A, Pourjafar M, Shariat A. Interleukin 10 Gene Polymorphism in Iranian Patients with Multiple Sclerosis . Acta Neurol Taiwan. 2010; 19(2):107-11.
25. Cheong JY, Cho SW, Hwang IL, Yoon SK, LeeJH, Park CS, et al. Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21(7): 1163-9.

26. 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 J Gastroenterol 2009; 15(44): 5610-9.

27. Wu JF, Ni YH, Lin YT, Lee TJ, Hsu SH, Chen HL, et al. Human interleukin- 10 genotypes are associated with different precore/core gene mutation patterns in children with chronic hepatitis B virus infection. J Pediatr. 2011; 158(5):808-13.

28. 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. Int J Immunogenet 2008; 35(3):255-64.

29. Yan Z, Tan W, Zhao W, Dan Y, Wang X, Mao Q, et al. Regulatory polymorphisms in the IL-10 gene promoter and HBV-related acute liver failure in the Chinese population. J Viral Hepat 2009; 16(11): 775-83.

30. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet 1997; 24(1): 1-8.

31. Ren H, Zhang TT, Hu WL.A -819 C/T polymorphism in the interleukin-10 promoter is associated with persistent HBV infection, but -1082 A/G and -592A/C polymorphisms are not: a meta-analysis. Arch Virol 2015; 160(3):747-56.

32. Sofian M, Kalantar E, Aghakhani A, Hosseini S, Banifazl M, Eslamifar A, Jourabchi A, Farazi AA, Ramezani A. No correlation between interleukin-10 gene promoter polymorphisms and hepatitis B virus infection outcome. Hepat Mon. 2013; 13(5):e8803.

33. Talaat RM, Dondeti MF, El-Shenawy SZ, Khamiss OA.Association between IL-10 gene promoter polymorphism and hepatitis B viral infection in an Egyptian population. Biochem Genet. 2014; 52(9-10):387-402.