پلی مورفیسم ژن اینترفرون گاما در نقطه T/A 874 در پاسخ به درمان در افراد مبتلا به عفونت هپاتیت C

حسین نوروزیان*[1]، جمال سروری[2]، آفاق معطری[3]

۱- کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.
۲- استادیار، گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۳- دانشیار، گروه میکروب شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

یافته / دوره هفدهم / شماره ۴ / زمستان ۹۴ / مسلسل ۶۶

چکیده

دریافت مقاله: ۹۴/۸/۱۰ پذیرش مقاله: ۹۴/۹/۱۳

مقدمه: ویروس هپاتیت C یکی از مشکلات جهانی بهداشت و عامل بیماری مزمن کبدی، سیروز و سرطان کبد می باشد. اینترفرون α با ریباویرین تنها رژیم درمانی قابل قبول برای این بیماران می باشد که تنها درپنجاه درصد از موارد موءثرمی باشد. هدف از این مطالعه بررسی پلی مورفیسم ژن اینترفرون گاما در پاسخ به درمان در افراد مبتلا به عفونت هپاتیت C می باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بصورت توصیفی - مقطعی بوده که تعداد ۷۸ بیمار تحت درمان در بیمارستان نمازی شیراز در سال۹۰-۸۹، پاسخ یا عدم پاسخ به درمان در آنها مشخص شد. DNA نمونه ها بوسیله نمک استخراج و پلی مورفیسم ژن اینترفرون گاما در منطقه T/A 874 بوسیله تکنیک ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز آماری داده ها به کمک نرم افزارهای EPI Info2000 و spss16 و با استفاده از آزمون کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: از بین۷۸ بیمار مورد مطالعه ۳۹ نفر (۵۰ درصد) دارای آلل TT، ۱۱ نفر (۱۴/۱ درصد) دارای الل AA، ۲۸ نفر(۳۹/۹ درصد) دارای آلل TA بودند. ۴۹ نفر (۶۲/۸۲ درصد) به درمان پاسخ داده و بقیه به درمان جواب نداده ند. فراوانی آلل ها و ژنوتیپ TT بین گروه های مورد مطالعه در عدم پاسخ به درمان معنی دار بود.

بحث و نتیجه‌گیری: اینترفرون گاما یک سایتوکاین مهم در پاسخ سیستم ایمنی در برابر بیماری هپاتیت C می باشد. پلی مرفیسم در ژن اینترفرون گاما در نقطه ی T/A 874 می تواند یکی از عوامل مهم ایجاد کننده اختلال در پاسخ به درمان در افراد مبتلا به هپاتیت C باشد.

واژه‌های کلیدی: هپاتیت C ، اینترفرون گاما، پلی مورفیسم .

*آدرس مکاتبه : خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، مرکز تحقیقات هپاتیت.
پست الکترونیک: norozihossin@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

هپاتیت C عامل اصلی بیماری های حاد و مزمن کبدی از قبیل سیروز و سرطانی شدن سلولهای کبد می باشد. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی در حال حاضر بیش از ۱۷۰ میلیون فرد مبتلا به عفونت هپاتیت C (HCV) در دنیا وجود دارد (حدود سه درصد از جمعیت جهان) که از این میزان هفتاد تا هشتاد درصد مبتلا به هپاتیت مزمن هستند و سالانه سه تا چهار میلیون نفر به این تعداد افزوده می شوند (۱). ویروس هپاتیت C از جمله ویروس هایی است که در کل جهان شیوع دارد، بیشترین شیوع این ویروس در کشورهای ژاپن، آمریکای جنوبی، خاورمیانه، کشورهای مدیترانه ای، اروپا و آفریقا گزارش شده است (۲).

طبق مطالعات انجام شده این ویروس به هفت ژنوتیپ مشخص (یک تا هفت) و بیش از نود تحت تیپ 1a ، 1b، 1c و غیره تقسیم می‌شود، در ایران ژنوتیپ یک شایع است و میزان آلودگی افراد به HCV کمتر از یک درصد گزارش شده است. عوامل مختلفی در شیوع این ویروس در کشور ایران نقش دارند، به عنوان مثال ایران در منطقه خاورمیانه واقع شده و همانند پلی میان شبه قاره هند، شبه جزیره عربستان، آسیای میانه و اروپا عمل می کند. علاوه بر این مهاجرت های فراوان از کشورهای افغانستان و عراق به ایران، سفرهای خارجی به غرب و قاچاق دارو از افغانستان و پاکستان، احتمال افزایش آلودگی را در کشور بالا می برد (۳).

تنها رژیم درمانی پذیرفته شده برای هپاتیت C ترکیب پگا اینترفرون (اینترفرون آلفا پلی اتیلن گلیکول) همراه با ریباویرین می باشد، که پاسخ افراد به درمان متفاوت است و تنها در پنجاه درصد از بیماران می تواند موجب پاک شدن ویروس از بدن شود و بقیه به درمان پاسخ نمی دهند این مقاومت به عوامل مختلفی از قبیل فاکتورهای میزبانی و فاکتورهای ویروسی بستگی دارد (۴). فاکتورهای ویروسی به خاطر جهش در مناطق مختلف ژنوم ویروس بوده و فاکتورهای میزبانی موءثر در پاسخ به درمان عبارتند از سن، چاقی، مصرف الکل و تفاوت های ژنتیکی می باشد، اینترفرون گاما از عوامل ژنتیکی می باشد که نقش مهمی در پاسخ ایمنی و پاسخ به درمان در این بیماران می تواند داشته باشد (۵). سایتوکاین ها نقش مهمی در پاسخ ایمنی در مقابل ویروس ها انجام می دهند که بصورت مستقیم از طریق مهار تکثیر ویروس و به صورت غیر مستقیم از طریق پاسخ سلولهای میزبان در برابر ویروس ها عمل می کنند. در شرایط آزمایشگاهی تولید سایتوکاین های مختلف در پاسخ به تحریکات میتوژن در میان افراد مختلف متفاوت می باشد. این تفاوت ها مربوط به مکانیسم های مولکولی خاص از جمله تغیرات در مسیر رونویسی، ترجمه و ترشح می تواند باشد. جهش در مناطق برنامه نویسی سایتوکاین ها و همچنین تغیرات در نوکلئوتید ها در مناطق تنظیمی بیشتر ایجاد می شود. این تغیرات یا پلی مورفیسم ها ژنتیکی بر بیان کلی و ترشح سایتوکاین ها در شرایط آزمایشگاهی و گاهاً در شرایط درونی بدن مشخص شده است (۶).

اینترفرون گاما یک سایتوکاین پلئوتروپیک می باشد که نقش کلیدی و عملکردی در تنظیم سیستم ایمنی دارد و مهمترین منابع اینترفرون گاما شامل سلول‌های کمکیT، سلول های T سایتوتوکسیک و سلولهای کشنده طبیعی است (۷). تولید اینترفرون به صورت ژنتیکی کنترل می شود و میزان آن تحت پلی مورفیسم‌های موجود در آن می باشد (۱۰-۸).

در سایت های مختلفی از اینترون و اگزون ژن اینترفرون گاما پلی مورفیسم های مختلفی ایجاد شده است که یکی از این مناطق، نقطه ۸۷۴ از اینترون می‌باشد. پلی مرفیسم در نقطه ۸۷۴ ژن اینترفرون گاما می تواند در مقدار تولید این ژن مؤثر باشد که این پلی

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

مورفیسم به سه صورت TT، AT, AA نشان داده شده است. افرادی که ژنوتایپTT در نقطه ۸۷۴ دارند مقادیر زیادتری اینترفرون گاما نسبت به افراد دارای ژنوتایپ AA تولید می کنند و افراد دارای ژنوتایپ AT مقدار متوسطی اینترفرون گاما تولید می کنند همچنین مطالعات دیگری در این زمینه انجام شده نتایج فوق را تأیید می کند (۱۱).

پلی مورفیسم ژن اینترفرون گاما در پاسخ به درمان و پیشرفت بیماریها از قبیل هپاتیت C، هپاتیتB، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم لپرا، سرطانها مثل سرطان سینه، پیوند کلیه، بیماریهای التهابی، مالتیپل اسکلروزیس، آنمی آپلاستیک بدخیم، بیماریهای عفونی، در کم خونی داسی شکل، بیماریهای انگلی مثل شاگاز و بیماری شیزوفرنی می تواند تأثیر داشته باشد (۱۷-۱۱). در بعضی از بیماریها مثل بیماری سل افزایش مقدار اینترفرون گاما باعث بهبود شخص و پاسخ بهتری به درمان می شود در حالی که بعضی از بیماری ها از قبیل بیماری هپاتیت C افزایش اینتر فرون گاما باعث وخیم تر شدن بیماری و کاهش پاسخ به درمان می شود. نقش پلی مورفیسم ژن اینتروفرون گاما در نقطه ۸۷۴، در پیشرفت بیماری ناشی از ویروس هپاتیت C و ارتباط آن با حساسیت و پاسخ به درمان گزارش شده است (۱۳،۱۸).

به طور کلی بر اساس مطالعات انجام شده در زمینه دموگرافی از نژادهای مختلف، بر اساس اطلاعات بدست آمده در مطالعات دیگر، با توجه به اینکه بیماری هپاتیت C به عنوان بیماری مهمی که در جوامع انسانی باعث مرگ و میر زیاد می شود و همچنین نداشتن واکسن جهت پیشگیری و هزینه های زیاد درمانی و فاکتورهای مختلف تأثیر گذار در پاسخ به درمان، محقق بر آن شدکه در این مطالعه پلی مورفیسم ژن اینتر فرون گاما در نقطه ۸۷۴، که یکی از فاکتورهای مهم و اساسی در پاسخ به درمان در افراد مبتلا به هپاتیت C می تواند باشد را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی– مقطعی انجام شد، ۷۸ بیمار که ۷۲ مرد و ۶ زن با محدوده سنی ۴۳ سال مراجعه کننده به بخش گوارش و کبد بیمارستان نمازی در شیراز وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۹۰-۸۹، مورد بررسی قرار گرفت. تشخیص عفونت هپاتیت C و تأیید بیماری و تحت درمان قرار گرفتن با نظر متخصصین گوارش و کبد در بیمارستان نمازی انجام شد.

تشخیص عفونت هپاتیت C بر اساس بالا رفتن مداوم سطح سرمی امینوترانسفراز در حضور انتی بادی هپاتیت C مثبت شد. شناسایی با استفاده از تکنیک الایزا و حضور HCV RNA توسط واکنش زنجیره ای ریورس ترانس کریپتاز (RT-PCR) بررسی شد.

تمام بیماران به مدت ۲۴هفته با امپول اینترفرون α متصل به پلی اتیلن گلی کول با دوز ۳ میلیون واحد بین المللی هفته یک بار همراه با ریباویرین با دوز ۱۲۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم در روز درمان شدند. بیمارانی که بعد از مصرف دارو تا این مدت هنوز ویروس عامل هپاتیت C در بدن آنها وجود داشت به مدت ۲۴ هفته ای دیگر مورد درمان قرار گرفتند.

از ۷۸ بیمار مورد مطالعه ۴۹ بیمار به درمان جواب دادند که شش ماه بعد از درمان ویروس عامل هپاتیت C در بدن آنها دیده نشد یا SVR (Sustain Viral Response) آنها مثبت بود که ۲۹ نفر به درمان جواب ندادند یا اینکه پایداری بعد از درمان آنها منفی بود.

استخراج DNA ژنومی و آنالیز پلی مورفیسم سایتوکاین

پنج میلی لیتر خون با محلول ضد انعقاد EDTA از بیماران تحت درمان گرفته شد و DNA از لکوسیت‌های خون محیطی با روش salting out

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

استخراج شد، در دمایی ۲۰- درجه تا زمان استفاده قرار داده شد. پلی مورفیسم ژن سایتوکاین توسط واکنش زنجیره پلی مراز با استفاده از یک سیکلر حرارتی (Master (cycler,Eppendorf Germany مورد مطالعه قرار گرفت.

پلی مورفیسم ژن اینتروفرون گاما در نقطه ۸۷۴ با استفاده از الل اختصاصی واکنش زنجیره پلی مراز توسط پارونیکاه با برخی از نطرات دیگر مشخص شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه (۱۹).

پرایمر	توالی
پرایمر۱	5′-TTC TTA CAA CAC AAA ATC AAA TCT -3
پرایمر۲	5′ - TTC TTA CAA CAC AAA ATC AAA TCA -3′
پرایمر۳	5′- TCA ACA AAG CTG ATA CTC CA -3′
پرایمر کنترل داخلی ۱	′5- ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC -3′
پرایمر کنترل داخلی ۲	5′- CAACTT CAT CCA CGT TCA CC - 3′

واکنش PCR در حجم ۱۰ میکرولیتر با مقادیر بافر PCR۱ x ، 200 میکرومول از هر دزکسی نوکلئوزید تری فسفات، ۵ پیکومول از هر پرایمرو کنترل، ۳/۵ میلی مولار کلرید منیزیوم، ۰/۵ واحد آنزیم Tagپلیمراز ۱/۵میکرو لیتر از DNA استخراج شده انجام شد. برنامه سیکل حرارتی PCR شامل یک مرحله دناتوره کردن اولیه بمدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد و سپس ۳۵ چرخه بصورت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد، ۴۰ ثانیه در دمایی ۶۱ درجه سانتیگراد، ۴۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد انجام گرفت. مرحله نهایی ۵ دقیقه در دمایی ۷۲ درجه سانتیگراد انجام گرفت.

تکثیرDNA توسط دستگاه ترموسایکلر (master cycler gradient) انجام شد. محصولات PCR در ژل اگاروز ۲ درصد، الکتروفورز شده و توسط اتیدیوم بروماید رنگ امیزی وبوسیله دستگاه Gel Documentionتصویر برداری شد.

آنالیز آماری : داده ها به کمک نرم افزارهای EPI Info2000 و spss16 و با استفاده از آزمون کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت، مقدار احتمال کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نطر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۷۸ بیماری که مورد مطالعه قرار گرفت نسبت سن بیشتر یا کمتر از ۴۰ سال در افرادی که به درمان پاسخ داده با افرادی که به درمان پاسخ ندادند به ترتیب در مردان ۴۰/۹ و ۲۲/۷ با ضریب احتمال ۰/۳۷ بود در حالی که این نسبت در زنان به ترتیب ۴۵/۲ و۲۷/۲ با ضریب احتمال ۰/۶ بود.

نمایش مشخصات سایتوکاین در پاسخ یا عدم پاسخ به درمان در افراد مبتلا به هپاتیت C

پلی مورفیسم ژن اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴ در پاسخ به درمان در افراد مبتلا به عفونت هپاتیت C شناخته شد، توزیع ژنوتیپ سایتوکاین و آلل ها در پاسخ و عدم پاسخ به درمان در بیماران در جدول ۲ و۳ نشان داده شده است.

جدول۲. فراوانی ژنوتیپ اینترفرون گاما بین گروه پاسخ دهنده و گروه عدم پاسخ به درمان

انحراف معیار	عدم پاسخ به درمان	پاسخ به درمان	ژنوتیپ اینترفرون گاما
	۱ (۱/۲۸٪)	۱۰ (۱۲/۸۲٪)	AA
	۲۱ (۲۶/۹۲)	۱۸ (۲۳٪)	TT
	۷ (۸/۹۷)	۲۱ (۲۶/۹۲)	TA
۰/۰۰۲	۲۹ (۳۷/۱۷)	۴۹ (۶۲/۸۲)	total

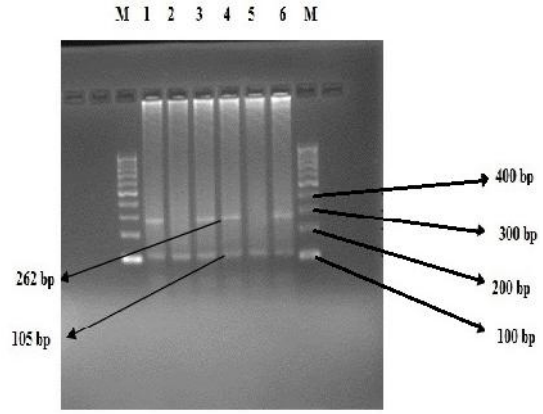
جدول۳. فراوانی آلل های اینترفرون گاما در بین افراد پاسخ یا عدم پاسخ به درمان

انحراف معیار	عدم پاسخ به درمان	پاسخ به درمان	آلل های اینترفرون گاما
	۸ (۵)	۴۱ (۲۶/۲)	A
	۴۸ (۳۱)	۵۷ (۳۷/۸)	T
۰/۰۰۶	۵۶ (۳۶)	۹۸ (۶۴)	total

از بین جمعیت مورد مطالعه ۳۹ نفر یعنی (۵۰ درصد) از افراد شرکت کننده در مطالعه آلل TT داشتند که ۱۸ نفر (۲۳ درصد) از آنها به درمان پاسخ داده بودند و

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

تعداد ۲۱ نفر (۲۶ درصد) از آنها به درمان مقاوم بودند، که از لحاظ آماری در مقایسه آلل های دیگر معنی دار می‌باشد.



شکل۱. الکتروفورز ژل اگـاروز بـرای محـصولات PCR پلـی مورفیسم ژن اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴
آلل های A یا T اینترفرون گاما، باند 262 bp .
کنترل داخلی باند 105 bp.
M (مارکر)، لایـن ۱و۲ الـل هـای هموزیگـوA ، لایـن ۳و ۴ آلل‌های هتروزیگوتA وT، لاین ۵و۶ هتروزیگوتT.

ژنوتیپ های ویروس عامل هپاتیتC

از ۷۸ بیمار در این مطالعه ۳۴ (۴۳درصد) مبـتلا بـه ژنوتیـپ ۱، تعـداد ۴ بیمـار (۵/۱۲ درصـد) بـا ژنوتیـپ ۲، تعداد ۳۷ بیمـار (۴۷ درصـد) بـا ژنوتیـپ ۳، تعـداد ۱ نفـر (۱/۲۸درصد) با ژنوتیپ ۴، به صـورت مخلـوط بـا ژنوتیـپ ۱و۳ به تعداد ۲ نفر (۵۶ /۲درصد) می باشد.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز به تصویب رسید، رضـایت کتبی آگاهانه از هر یک از شرکت کننـدگان قبـل از نمونـه گیری بدست آمده است.

بحث و نتیجه گیری

ویروس ها از مهم ترین عوامل ایجـاد کننـده بیمـاری هپاتیت در مقایسه با سایر عوامل ایجادکننـده ایـن بیمـاری هستند، که مهمترین این ویـروس هـا، ویـروس هپاتیـت C می باشد (۱). هدف از درمان HCV کنترل تکثیر ویـروس و جلوگیری از پیـشرفت بیمـاری بـه سـمت سـیروز اسـت، مهمترین درمـان هپاتیـت C بوسـیله ترکیـب ریبـاویرین و اینترفرون الفا می باشد که پاسخ افـراد بـه درمـان متفـاوت است و تنها در پنجاه درصد از بیماران می تواند موجب پاک شدن ویروس از بدن شود و بقیه به درمان پاسخ نمی دهند، این مقاومت به عوامل مختلفی از قبیل فاکتورهـای میزبـانی و فاکتورهای ویروسی بستگی دارد. فاکتورهای ویروسـی بـه خـاطر جهـش در منـاطق مختلـف ژنـوم ویـروس بـوده و فاکتورهای میزبانی موثر در پاسخ به درمان عبارتند از سن، چاقی و مصرف الکل است .تفـاوت هـای ژنتیکـی از عوامـل موثر در پاسخ ایمنی مثل اینترفرون گاما می باشد (۵).

از ۷۸ بیماری که تحت درمان بودنـد و مـاده ژنتیکـی آنها مورد بررسی قـرار گرفـت، تعـداد ۳۹ نفـر یعنـی (۵۰ درصد) از افراد شرکت کننده در مطالعه آلـل TT داشـتند که ۱۸ نفر (۲۳ درصد) از آنها به درمان پاسخ دادند، تعداد ۲۱ نفر (۲۶ درصد) از آنها به درمـان مقـاوم بودنـد، کـه از لحاظ آماری در مقایسه آلل های دیگر معنی دار می باشد.

تعداد ۱۱ نفر (۱۴/۱ درصد) دارای آلل AA، تعـداد ۱۰ نفر (۸۲/ ۱۲ درصد) از آنها به درمان پاسخ داده و یک نفر از آنها به درمان مقاوم بود، آلل AT بـه تعـداد ۲۸ نفـر (۳۵/۹ درصد) بود که ۲۱ نفر (۲۶/۹۲ درصد) از آنهـا بـه درمان پاسخ داده و تعداد ۷ نفر (۸/۹۷ درصـد) بـه درمـان مقاوم بود. پارونیکاه و همکـارانش نـشان دادنـد افـرادی کـه ژنوتایپ TT در نقطه ۸۷۴ دارند مقادیر زیادتری اینترفرون گاما نسبت به افراد دارای ژنوتایپ AA تولیـد مـی کننـد و افراد دارای ژنوتایپ AT مقـدار متوسـطی اینترفـرون گامـا تولید می کند، همچنـین مطالعـات دیگـری در ایـن زمینـه انجام شده است که نتایج فوق را تأیید می کند (۱۸).

در بعضی از بیماریهـا افـزایش مقـدار اینترفـرون گامـا باعث بهبودی بیمار و پاسخ بهتر به درمـان مـی شـود. طـی مطالعاتی که در ایران و مصر بر روی افراد مبـتلا بـه باسـیل سل انجام شد، ژنوتایپ AA ژن اینترفـرون گامـا در نقطـه ۸۷۴ که با تولید کمتر اینترفرون گامـا همـراه اسـت کـه در

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

حساسیت به بیماری و شدت بیماری در ارتباط بود و ارتباط معنی داری بین فراوانی ژنوتایپ AA در افراد مبتلا به باسیل سل در مقایسه با افراد کنترل سالم وجود داشت (۲۰, ۱۳). طی مطالعه ای در ایران فراوانی ژنوتایپ TT اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴ در بیماران دیابت نوع II و I نسبت به افراد کنترل سالم بیشتر وجود داشت (۲۱). که با یافته های این مطالعه مطابقت دارد. در حالی که در مطالعه که رسولی و همکاران در شیراز در رابطه با پلی مرفیسم ژن اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴ در بیماری تب مالت انجام گرفت ارتباط معنی داری بین فراوانی آلل AA این ژن با کنترل سالم دیده شد که با حساسیت به بیماری برسلوز ارتباط داشت (۲۲). بنابراین بر طبق این مطالعه و مطالعات بسیاری که بر روی بیماریهای مختلفی که انجام گرفته سطح اینترفرون گاما در حساسیت و پاسخ به درمان در بیماریهای مختلف متفاوت می باشد.

با توجه به نقش اینترفرون گاما در بیماری های داخل سلولی مثل سل و تب مالت می توان چنین نتیجه گیری کرد که افراد دارای آلل T که با تولید بیشتر اینترفرون گاما همراه است نسبتاً برای این بیماری ها مقاومت بیشتری در مقایسه با افراد واجد آلل A از خود نشان می دهد. در یک مطالعه افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس در تهران نشان داد که فراوانی آلل A در افراد مبتلا نسبت به افراد کنترل سالم بیشتر می باشد در نتیجه این آلل می تواند در حساسیت به این بیماری مرتبط باشد. همچنین گزارش شده است که ژنوتایپ AA ژن اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴ در بیماری توکسوپلاسما در حساسیت اشخاص به این بیماری مرتبط است (۱۶, ۲۳). در مطالعه ای که بر روی پلی مرفیسم ژن اینترفرون گاما در بیماران مبتلا به هپاتیت C در نقطه ۸۷۴ انجام گرفت فراوانی ژنوتایپ AA (۷۲/۵ درصد) بود که مقادیر مشابه آن در آمریکا و آفریقا (۶۶ درصد) به وسیله ی دلانی و همکارانش گزارش شد. باتوجه به نتایج بدست آمده از مطالعه ما می توان نتیجه گرفت که نژادهای مختلف می توانند بر روی تولید مقدار این ژن تاثیر گذار باشند، در بیماران مبتلا به هپاتیت C افزایش اینترفرون گاما می تواند در پاسخ به درمان اختلال ایجاد کند. ریباویرین موجب کاهش سطح اینترفرون گاما می‌شود و از این طریق موجب تأثیر بیشتر اینترفرون آلفا و افزایش پاسخ به درمان در این بیماران می شود (۱۸).

نقش اینترفرون گاما بر روی فعالیت اینترفرون آلفا در سلول های کبدی مشخص شد، نشان داده شد که اینترفرون گاما یک اثر مهاری بر روی اینترفرون آلفا از طریق بیان STAT1 داشته است، STAT1 باعث تحریک نسخه برداری از ژن های حساس به اینترفرون گاما از قبیل ژن‌های کد کننده بافت سازگاری نسجی, آنزیم‌های سنتز کننده مواد میکروب کش مثل اکسید نیتریت و سایتوکاین هایی مثل زیر واحد۴۰ P اینترلوکین ۱۲ می‌شود، و همچنین باعث تحریک فاکتورهای نسخه برداری از قبیل فاکتور پاسخ به اینترفرون ۱ می شوند. بنابراین STAT1 تنظیم کننده اصلی اعمال اینترفرون گاما است چنانچه موش هایی که ژن STAT1 آنها تخریب شده است هیچگونه پاسخی به اینترفرون گاما نمی دهند (۹).

می توان گفت که وجود آلل T باعث افزایش مقدار اینترفرون گاما می شود در نتیجه در افراد مبتلا به هپاتیت C در نقطه ۸۷۴ در ژن اینترفرون گاما می تواند در عدم پاسخ به درمان مؤثر باشد.

در پایان بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه ما می توانیم نتیجه بگیریم که فراوانی ژنوتایپ های مختلف ژن اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴ در مقایسه با افراد کنترل سالم معنی دار بوده است، پس این پلی مورفیسم می تواند در ابتلا و مزمن شدن بیماری در افراد مؤثر باشد. فراوانی بیشتر ژنوتایپ TT در ژن اینترفرون گاما در مقاومت به درمان در افراد مبتلا به هپاتیت C موءثر بود که این ژنوتایپ باعث افزایش تولید اینترفرون گاما در این افراد بود که مانع از اثر درمانی اینترفرون الفا و ریباویرین بود و از

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

لحاظ آماری این ژنوتایپ با مقاومت درمانی معنی دار بود. طبق نتایج به دست آمده در این تحقیق، شناسایی و مراقبت از بیمارانی که دارای ژنوتایپ TT ژن اینترفرون گاما در نقطه ۸۷۴ می باشند می تواند در درمان بهتر آنها و جلوگیری از پیشرفت بیمار مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی شیراز که حمایت مالی این طرح را به عهده داشتند و از بخش غدد و گوارش درمانگاه مطهری بیمارستان نمازی شیراز و تمام پرسنل این درمانگاه و کسانیکه در انجام این طرح ما را یاری کردند کمال تشکر را دارد.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

References

1. Drazan K. Molecular biology of hepatitis C infection. Liver transplantation. 2000; 6(4):396-406.
2. Agnello V, Ábel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang Q-X. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. Proceedings of the Natio nal Academy of Sciences. 1999;96(22): 12766–12771.
3. Alavi SM, Hajiani E. Hepatitis C infection: a review on epidemiology and management of occupational exposure in health care workers for general physicians working in Iranian health network setting. Jundishapur Journal of Microbiology. 2011;4(1):1-9.
4. Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review: executive summary. Health technology assessment. 2000; Vol. 4: No. 33.
5. Turcot V, Bouchard L, Faucher G, Tchernof A, Deshaies Y, Perusse L, et al. A polymorphism of the interferon-gamma-inducible protein 30 gene is associated with hyperglycemia in severely obese individuals. Human Genetics. 2012;131(1):57-66.
6. Ben-Ari Z, Pappo O, Druzd T, Sulkes J, Klein T, Samra Z, et al. Role of cytokine gene polymorphism and hepatic transforming growth factor β1 expression in recurrent hepatitis C after liver transplantation. Cytokine. 2004;27(1):7-14.
7. Chevillard C, Henri S, Stefani F, Parzy D, Dessein A. Two new polymorphisms in the human interferon gamma (IFN-γ) promoter. European journal of immunogenetics. 2002;29(1):53-6.
8. Uang Y YH, Borg BB, Su X, Rhodes SL, Yang K. A functional SNP of interferon-gamma gene is important for interferon-alpha-induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infectionProc Natl Acad Sci U S A. 2007;16(3):985-990.
9. Radaeva S, Jaruga B, KIM W, Heller T, LIANG T, Gao B. Interferon-gamma inhibits interferon-alpha signalling in hepatic cells: evidence for the involvement of STAT1 induction and hyperexpression of STAT1 in chronic hepatitis C. Biochem J. 2004;379:199-208.
10. Y, Liu X, Xu C. Association of interferon-gamma gene haplotype in the Chinese population with hepatitis B virus infection. Immunogenetics. 2006;58(11):859-864.
11. Chang H, Zeng F, Zhang J-Y, Mu X-Y, Meng W-T, Ma H-B, et al. Association of the interferon-gamma single nucleotide polymorphism+ 874 (T/A) with response to immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anemia. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2010;45(4):313-6.
12. Zibar L, Wagner J, Pavlinić D, Galić J, Pasini J, Juras K, et al. The Relationship Between Interferon- γ Gene Polymorphism and Acute Kidney Allograft Rejection. Scandinavian journal of immunology. 2011;73(4):319-324.
13. Hashemi M1, Sharifi-Mood B, Nezamdoost M, Moazeni-Roodi A, Naderi M, Kouhpayeh H,et al. Functional polymorphism of interferon-γ (IFN-γ)

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

gene+ 874T/A polymorphism is associated with pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. Prague Med Rep. 2011;112(1):38-43.

14. Torres OA, Calzada JE, Beraún Y, Morillo CA, González A, González CI, et al. Role of the IFNG + 874T/A polymorphism in Chagas disease in a Colombian population. Infection, Genetics and Evolution. 2010;10(5):682-5.
15. Joannes M, Loko G, Deloumeaux J, Chout R, Marianne-Pepin T. Association of the+ 874 T/A interferon gamma polymorphism with infections in sickle cell disease. International Journal of Immunogenetics. 2010;37(4):219-23.
16. Izad M, Vodjgani M, Nicknam MH, Lotfi J, Fathi D, Amirzargar AA. Interferon-Gamma gene polymorphism in iranian patients with multiple sclerosis. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology 2004 ;3(3):115-9.
17. Qiu-Ju Gao, Dian-Wu Liu, Shi-Yong Zhang, Min Jia, Li-Min Wang, Li-Hong Wu, et al. Polymorphisms of some cytokines and chronic hepatitis B and C virus infection. World journal of gastroenterology. 2009 ; 15(44): 5610–5619.
18. Dai C-Y, Chuang W-L, Hsieh M-Y, Lee L-P, Hou N-J, Chen S-C, et al. Polymorphism of interferon–gamma gene at position+ 874 and clinical characteristics of chronic hepatitis C. Translational Research. 2006;148(3):128-33.
19. Antonio C.R. Vallinoto ESG, Mauro S. IFNG 874T/A polymorphism and cytokine plasma levels are associated with susceptibility to Mycobacterium tube . Human Immunology . (2010) :692–696
20. Mosaad YM SO, Tawhid ZE, Sherif DM. nterferon-gamma +874 T/A and interleukin-10 -1082 A/G single nucleotide polymorphism in Egyptian children with tuberculosis. Clinical Immunology Unit. 2010 4; 72(4)):358-6.
21. Arababadi MK, Pourfathollah AA, Daneshmandi S, Hassanshahi G, Zrandi ER, Shamsizadeh A, et al. Evaluation of relation between IL-4 and IFN-γ polymorphisms and type 2 diabetes. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2009;12(2):100-4.
22. Rasouli M, Kiany S, Alborzi A. Polymorphism in the first intron of interferon-gamma gene (+ 874T/A) in Iranian patients with Brucellosis. Iranian Journal of Immunology. 2005;2(4):226-31.
23. Neves EdS, Curi ALL, Albuquerque MCd, Palhano-Silva CS, Silva LBd, Bueno WF, et al. Genetic polymorphism for IFNγ+ 874T/A in patients with acute toxoplasmosis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2012;45(6):757-60.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]