مجله ایمنی زیستی
دوره ۷، شماره ۱، بهار ۱۳۹۳

بررسی نقش چند ریختي‌هاي تك نوكلئوتيدي اينترلوكين ۷ در بروز بیماری مولتیپل اسکلروزیس

مائده محسن زاده[۱]، نوشاد پی رویان[۱]، مهرشید فرجی[۱]، طاهره ناجی[۱*]
[۱]دانشجوی کارشناسی ارشد گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۱*]استاد گروه بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

tnaji2002@gmail.com naji_t@iaups.ac.ir

چکیده

مولتیپل اسکلروزیس (اماس) یک بیماری التهابی است که در آن غلاف‌های میلین سلول‌های عصبی در مغز و ستون فقرات آسیب می‌بینند. در میان فاکتورهای ژنتیکی مرتبط با مولتیپل اسکلروزیس، گروهی از ژن‌ها که روی کروموزوم ٦ قرار دارند و به عنوان کمپلکس سازگاری نسجی شناخته شده است، به‌طور مداوم به‌عنوان فاکتور اصلی بروز بیماری معرفی شده است. چند ریختی تک نوکلئوتیدی درگیرنده آلفا، در اینترلوکین ۷ که از دسته‌ی ژن‌های غیرمرتبط با کمپلکس سازگاری نسجی می‌باشد، می‌تواند باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری شود. در این مطالعه، نقش اینترلوکین ۷ و گیرنده‌ی آلفای اینترلوکین ۷، به‌عنوان عامل توسعه ریسک ابتلا به مولتیپل اسکلروزیس مورد بررسی قرار داده شده است.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، چند ریختی‌های تک نوکلئوتیدی، گیرنده اینترلوکین ۷

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی است که در آن غلاف‌های میلین سلول‌های عصبی در مغز و ستون فقرات آسیب می‌بینند. این آسیب‌دیدگی در توانایی بخش‌هایی از سیستم عصبی که مسئول ارتباط هستند، اختلال ایجاد می‌کند و باعث به‌وجود آمدن علائم و نشانه‌های زیادی، از جمله مشکلات فیزیکی و روانی می‌شود (۱و ۲). این بیماری به‌طور معمول در سنین ۲۰ تا ۵۰ سالگی و در زنان دو برابر مردان با علائمی چون اضطراب، ضعف، اختلال در تعادل، اختلال بینایی و تغییرات روانی مانند افسردگی و ناامیدی بروز می‌کند (۳).

اگرچه اتیولوژی این بیماری مشخص نیست، ولی برخی نظریه‌ها از حساس شدن خود به خود Tcell محتوای ساختاری غلاف میلین خبر می‌دهند. این بیماری یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم خودایمنی می‌باشد که روی سیستم عصبی مرکزی تاثیر می گذارد و با التهاب، تخریب میلین و اسکار مشخص می‌شود (٤). به نظر می‌رسد که فعال شدن مکانیسم‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن میلین در ایجاد بیماری

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-07]
[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.1.3.1]

دخیل باشند (۵).

اسکلروزیس چندگانه (MS) یک التهاب مزمن و بیماری تحلیل‌برنده‌ی عصبی مغز و طناب نخاعی با دلیل ناشناخته است (٦). شکل اولیه‌ی MS، عود کننده – تخفیف یابنده RRMS (Relapsing- Remitting MS)، شایع‌ترین نوع بیماری است که در خلال آن آسیب‌های دآمیلیناسیون سیستم عصبی مرکزی شکل می‌گیرد و با مراحل غیرفعال بالینی از هم قابل تفکیک هستند. دوره‌ی بیماری RRMS بسیار متغیر است و فراوانی عود بیماری و نرخ افزایش ناتوانی با فاکتورهای خطر هم‌چون جنس و سن در آغاز بیماری همراه است. وقتی RRMS در اکثر بیماران به سطح متوسط ناتوانی رسید، به شکل پیشرونده‌ی ثانویه SPMS (Secondary progressive MS) بیماری تبدیل می‌شود. شکل دوم بیماری، پیش‌رونده دائمی است که پیشرونده‌ی عود کننده (Primary Progressive MS) PPMS نامیده می‌شود. نرخ پیشرفت بیماری در بیماران مبتلا بسیار یکسان است و فاکتورهای خطر همراه با تسریع افزایش ناتوانی در خلال فاز بهبودیابنده– عودکننده‌ی بیماری، اصلا مرتبط نیستند (۷و ۸).

در میان فاکتورهای ژنتیکی که نقش بسیار مهمی در بروز بیماری دارند، ارتباط کمپلکس سازگاری نسجی با بروز بیماری به‌طور مداوم تایید شده است. پلی‌مورفیسم در ژن‌هایی که مرتبط با کمپلکس سازگاری نسجی نمی‌باشند نیز، به‌عنوان عوامل دخیل در بروز این بیماری معرفی شده است (۹). بررسی‌های مختلفی که روی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیز انجام شده، نشان می‌دهد که در این بیماران، جنبه‌های مختلف سیستم ایمنی فاقد عملکرد صحیح می‌باشد (۱۰). به‌عنوان مثال، افزایش بیش از حد فعالیت تهاجمی Th17 و Th1 که در ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی نقش دارند و سلول‌های TCD8 در ایمونو پاتوژنز بیماری دارای نقش می‌باشند، به‌طوری که گفته شد که کاهش سلولهای T تنظیمی در این بیماران، بسیار مشاهده شده است (۱۰).

در این میان، گیرنده اینترلوکین ۷ که زنجیره آلفا در گیرنده اینترلوکین ۷ را کد می‌کند، به‌عنوان یکی از عوامل مرتبط با بروز این بیماری می‌باشد. اینترلوکین۷، گلیکوپروتئین ۲۵ کیلودالتونی است که در تنظیم خون‌سازی و لنفوپواز دخالت دارد و عملکرد آن روی رده‌های سلول‌های لنفوئیدی می‌باشد. این گلیکوپروتئین یک فاکتور ضروری بقاء برای لنفوسیت می‌باشد. مطالعات متعددی نقش این سایتوکاین را در گسترش بیماری نشان داده‌اند (۱۱و ۱۲). در بررسی‌هایی که روی جمعیت‌های بیماران اماس در اسکاندیناوی، آمریکا و انگلستان انجام شده، تائید شده است که زنجیره α رسپتور اینترلوکین ۷ به‌عنوان دومین ژنی است که بدون هر گونه ابهام، مشخصا با بیماری اماس ارتباط دارد (۱۳). این مطالعه با بررسی چندریختی (پلی‌مورفیسم) ژن گیرنده اینترلوکین ۷ با دو تکنیک SSCP و تعیین توالی انجام شد. Lundmark و همکارانش در سال ۲۰۰۷ با بررسی که روی ۱۲۱۰ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در شمال اروپا انجام دادند، ارتباط معنی‌داری بین بیماری و چندریختی تک نوکلئوتیدی بین rs6871748 و rs2303137 مشاهده کردند (١٤). در مطالعه‌ی دیگری در سال ۲۰۱۱، در کار تحقیقاتی GREGOR و

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.1.3.1]

همکارانش، ارتباط مشخصی بین این بیماری و چندریختی‌های تک نوکلئوتیدی Single Nucleotide Polymorphism (SNP) دیده شد (۱۵). مطالعات آن‌ها نشان داد که این بیماری منجر به تبدیل باز تیمین به سیتوزین که در دمین بین غشایی گیرنده اینترلوکین ۷ قرار دارد، می‌شود. اینترلوکین ۷ گلیکوپروتئین ۲۵ کیلودالتونی است که در تنظیم خون‌سازی و لنفوپواز دخالت دارد و عملکرد آن روی رده‌های سلول های لنفوئیدی می‌باشد. تعیین نقشه ژنی که در سال ۱۹۹۲ انجام شد، مشخص کرد که این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم ۵ (5p) قرار دارد. اندازه این ژن در انسان ۱۹kbp است و واجد هشت اگزون می‌باشد. گیرنده IL-7R شامل زنجیره آلفا و زنجیره گاما مشترک سایتوکان است. همچنین نشان داده شده است که چندریختی تک نوکلئوتیدی با rs6897932، منجر به تغییر آمینو اسیدی و جایگزینی ایزولوسین به جای ترئونین می‌شود. این تغییر زمینه‌ساز بروز بیماری اماس می‌باشد (۱٤، ۱٦و ۱۹). مطالعات نشان داد که هموزیگوت بودن rs6897932 SNP در اگزون ٦ می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را بالا ببرد. با توجه به وجود چندریختی در تحقیقات محققین متفاوت، به‌نظر می‌رسد چندریختی‌های تک نوکلئوتیدی می‌توانند به‌عنوان عوامل خطرزای مهم در جمعیت‌ها تلقی شوند و دانستن نحوه ارتباط آن‌ها با بیماری مولتیپل اسکلروزیس، گامی در تشخیص زود هنگام بیماری محسوب می‌شود. با توجه به این‌که تکامل و توسعه اینترلوکین ۷ و سایر اینترلوکین‌ها در دوران جنینی شکل می‌گیرد، بنابراین اگر بتوانیم در دوران جنینی با یک سری تکنیک‌های اختصاصی، این تغییر یا به‌طور کلی موتاسیون‌های اتفاق افتاده در این سایتوکاین‌ها را تشخیص دهیم، شاید بتوانیم به درمان این بیماری کمک کنیم.

فهرست منابع

References

1- Compston A, Coles A. April (2002). Multiple sclerosis". Lancet 359 (9313): 1221–31. doi:10.1016/S0140-6736(02)08220-X. PMID 11955556.

2- Lublin FD, Reingold SC. (1996). National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey". Neurology 46 (4): 907–11. doi:10.1212/WNL.46.4.907. PMID 8780061.

3- Clanet M. (2008). Int MS J 15 (2): 59–61. PMID 18782501. Charcot, J. (1868). Histologie de la sclerose en plaques. Gazette des hopitaux, Paris 41: 554–5

4- Smeltzer S, Bare B, Hinkle J, Cheever K. (2010). Text book of Medical Surgical Nursing, Volume 2, 12th edition, Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins Co, p1956.

5- Bruce S, Rabinb M. (2002). Can stress participate in pathogenesis of auto immune disease? JAH, 30 (4): 71-75

6- Leray, E. etal. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 133, 1900–1913

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.1.3.1]

7- Confavreux, C., Vukusic, S. & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain 126, 770– 782.

8- Koch, M., Kingwell, E., Rieckmann, P. & Tremlett, H. 1996–2002 (2009). The natural history of primary progressive multiple sclerosis. Neurology 73.

9- Frida Lundmark, Kristina Duvefelt, Ellen Iacobaeus, Ingrid Kockum, Erik Wallstro¨m, Mohsen Khademi,Annette Oturai, Lars P Ryder, Janna Saarela, Hanne F Harbo, Elisabeth G Celius8, Hugh Salter,Tomas Olsson3 & Jan Hillert. July (2007). Variation in interleukin 7 receptor a chain (IL7R) Influences risk of multiple sclerosis. NATURE GENETICS. doi:10.1038/ng2106

10- Dhib-Jalbut S. (2007). Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in multiple sclerosis.Neurology .68:S13-21.

11- Fry TJ, Mackall CL. (2007). The many faces of il-7: from lymphopoiesis to peripheral t cell maintenance. J Immunol. 174(11): 6571-6.

12- Morrone G, Bond HM, Cuomo C, Agosti V, Petrella A, Pagnano AM, etal. (1995). Differential regulation of theexpression of interleukin-2 receptor y-chain during the in vitro differentiation of human myeloid cells. Biochem J. 308(Pt 3): 909-14.

13- McKay FC, Swain LI, Schibeci SD, Rubio JP, Kilpatrick TJ, Heard RN, et al. (2008). Heliotypes of the interleukin7 receptor alpha gene are correlated with altered expression in whole blood cells in multiple sclerosis. Genes Immun . 9(11): 1-6.

14- Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallstrom E, Khademi M, et al. (2007). Variation in interleukin7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. Nature Genet. 39(9): 1108-13.

15- Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A. (2007). Interleukin 7 receptor alpha chain(IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. Nature Genet.39(9): 1083-91.

16- Morrone G, Bond HM, Cuomo C, Agosti V, Petrella A, Pagnano AM, et al. (1995). Differential regulation of theexpression of interleukin-2 receptor y-chain during the in vitro differentiation of human myeloid cells. Biochem .308; 909-14.

17- Sreeram V, Ramagopalan MA, Carl A, Dessa Sadovnick A, Ebers GC. (2007). Genomewide study of multiplesclerosis. N Engl J Med. 357: 21.

18- Pleiman CM, Gimpel SD, Park LS, Harada H, Taniguchi T, Ziegler SF. (1991). Organization of the Murine andInterferon-Inducible Promoter. Mol Cell Biol. 11(6): 3052-59.

19- McKay FC, Swain LI, Schibeci SD, Rubio JP, Kilpatrick TJ, Heard RN, etal. (2008). Haplotypes of the interleukin7 receptor alpha genes are correlated with altered expression in whole blood cells in multiple sclerosis. Genes Immun. 9(11): 1-6.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.1.3.1]

Investigation of interleukin-7 as a risk factor for incidence of Multiple sclerosis

Maede Mohsen zade[1], Noshad Peyravian[1], Mehrshid Faraji[1], Tahere Naji[1*]

[1] M.Sc. student of Cell and Molecular biology, pharmaceutical sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[1*] Professor of Cell and Molecular biology, pharmaceutical sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

tnaji2002@gmail.com naji_t@iaups.ac.ir Abstract

Abstract

Multiple sclerosis (MS), is characterized as an inflammatory demyelinating disease that the insulating covers of nerve cells in the brain and spinal cord are damaged. Between genetic factors, differences in a group of genes on chromosome 6 that characterized as the major histocompatibility complex (MHC) have been repeatedly confirmed to be associated with multiple sclerosis. Cytokine IL-7 is a 25–kDaglycoprotein that has an important role in Lymphopoiesis. Interleukin VII receptor gene has been identified to be associated with multiple sclerosis, so its assessment is important Polymorphisms (single-nucleotide polymorphism (SNP)) in a number of non-HLA genes such as interleukin-7 receptor-α (IL-7Rα)/IL-7 pathway is associated with an increased risk to develop multiple sclerosis (MS). In this study we aimed to investgate the role of interleukin-7 receptor-α (IL-7Rα)/IL-7 as a risk factor for incidence of Multiple sclerosis.

Keywords: Multiple sclerosis, single-nucleotide polymorphism, interleukin-7 receptor-α

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-07]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1393.7.1.3.1]