

Relationship between the Frequency of rs4936742 Polymorphism of *UBASH3B* Gene and Behcet's Disease in the North West of Iran

Elham Shahriyari¹, Morteza Jabbarpour Bonyadi^{2,*}, Mohammad Hossein Jabbarpour Bonyadi³

¹ MSc in Genetics, Center of Excellence in Biodiversity, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Associate Professor, Department of Molecular and Medical Genetics, Center of Excellence in Biodiversity, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

³ Ophthalmologist, Ophthalmic Research Center of Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding Author:** Morteza Jabbarpour Bonyadi, Department of Molecular and Medical Genetics, Center of Excellence in Biodiversity, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. Email: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

Abstract

Received: 12.05.2017

Accepted: 10.09.2017

How to Cite this Article:

Shahriyari E, Jabbarpour Bonyadi M, Jabbarpour Bonyadi MH. Relationship between the Frequency of rs4936742 Polymorphism of *UBASH3B* Gene and Behcet's Disease in the North West of Iran. *Sci J Hamadan Univ Med Sci*. 2017;24(3): 229-235. DOI: 10.18869/acadpub.ajcm.24.3.229.

Background and Objective: Behcet's disease is an inflammatory disorder with an unknown cause. Various polymorphisms of ubiquitin signaling, including rs4936742 polymorphism of *UBASH3B* gene, are associated with Behcet's disease. *UBASH3B* is involved in the negative regulation of downstream T cell receptor signaling pathways. The purpose of this study was to investigate the possible association of rs4936742 polymorphism of *UBASH3B* gene with Behcet's disease in the North West of Iran.

Materials and Methods: This descriptive-analytic study was conducted on 70 patients suffering from Behcet's disease and 60 healthy subjects living in the North West of Iran who were homogenous in terms of geographical region, age, and gender. The association of rs4936742 (T>C) polymorphism of *UBASH3B* was investigated using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. The data were analyzed through Chi-square and Fisher's exact tests.

Results: According to the results, the frequencies of TT genotype were 24 (34.29%) and 11 (18.33%) cases in the patients and healthy controls, respectively (P=0.004). Furthermore, the frequencies of CC genotype were 14 (20%) and 27 (45%) cases in the patients and controls, respectively (P=0.0). T-allele frequencies in the patients and controls were 80 (57.15%) and 44 (36.67%) subjects, respectively (P=0.001). Additionally, C allele frequencies were 60 (42.85%) and 76 (63.33%) cases in the patients and controls, respectively (P=0.002).

Conclusion: As the findings indicated, the individuals carrying TT genotypes of *UBASH3B* have 2.325 fold increased risk of developing Behcet's disease, compared to those carrying non-TT genotypes.

Keywords: Behcet's Syndrome; Polymerase Chain Reaction; Polymorphism; *UBASH3B* Gene

مطالعه‌ی ارتباط فراوانی بین پلی مورفیسم (T>C) rs4936742 ژن UBASH3B با

بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران

الهام شهریاری^۱، مرتضی جبارپور بنیادی^{۲*}، محمدحسین جبارپور بنیادی^۳^۱ کارشناس ارشد ژنتیک، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران^۲ دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی مولکولی، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران^۳ چشم پزشکی، مرکز تحقیقات چشم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: مرتضی جبارپور بنیادی، گروه ژنتیک پزشکی مولکولی، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

ایمیل: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

چکیده

سابقه و هدف: بیماری بهجت یک اختلال التهابی با علت نامعلوم است. پلی مورفیسم‌های مختلفی از ژن‌های پیام‌رسانی یو بی کوئیتین از جمله پلی مورفیسم rs4936742 ژن UBASH3B با بیماری بهجت در ارتباط هستند. UBASH3B در تنظیم منفی مسیرهای پیام‌رسان پایین دست گیرنده سلول T دخیل است. هدف از این مطالعه بررسی همراهی پلی مورفیسم rs4936742 ژن UBASH3B با بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران است.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۲/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۶/۱۹

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، همراهی پلی مورفیسم (T>C) rs4936742 ژن UBASH3B در ۷۰ بیمار مبتلا به بهجت و ۶۰ فرد سالم از جمعیت شمال غرب ایران که از نظر جغرافیایی، جنس و سن باهم تطابق داشتند با استفاده از روش PCR-RFLP بررسی گردید. جهت ارزیابی اطلاعات از آزمون‌های مربع کای و فیشر استفاده شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ TT در افراد بیمار ۲۴ نفر (۳۴/۲۹ درصد) و در افراد سالم ۱۱ نفر (۱۸/۳۳ درصد) با $P=۰/۰۰۴$ و همچنین فراوانی ژنوتیپ CC در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۱۴ نفر (۲۰ درصد) و ۲۷ نفر (۴۵ درصد) با $P=۰$ است. فراوانی آلل T نیز در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۸۰ نفر (۵۷/۱۵ درصد) و ۴۴ نفر (۳۶/۶۷ درصد) با $P=۰/۰۰۱$ و فراوانی آلل C در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۶۰ نفر (۴۲/۸۵ درصد) و ۷۶ نفر (۶۳/۳۳ درصد) حاصل شد ($P=۰/۰۰۲$).

نتیجه‌گیری: مطابق نتایج به دست آمده، افراد حامل ژنوتیپ TT در ژن UBASH3B خطر ابتلا به بیماری بهجت را ۲/۳۲۵ برابر نسبت به افرادی که ژنوتیپی غیر از TT دارند افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: سندرم بهجت؛ پلی مورفیسم؛ ژن UBASH3B؛ واکنش زنجیره پلیمرز

مقدمه

شیوع بیماری در دوجنس بسته به نژادهای مختلف متفاوت است [۱]. علی‌رغم توزیع جهانی این بیماری، غالبیت نفوذ آن در کشورهای امتداد جاده ابریشم بیشتر است [۸]. اگرچه سبب شناسی بیماری بهجت بطور کامل مشخص نشده، HLA-B51 بعنوان قوی‌ترین عامل خطر ژنتیکی در جمعیت‌های نژادی مختلف تایید شده است. باین وجود HLA-B برای ایجاد بیماری نه ضروری و نه کافی است زیرا حدوداً ۲۰ درصد از ژن‌های پرخطر برای این بیماری را تشکیل می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمام عوامل ژنتیکی درگیر هنوز کشف نشده‌اند [۹]. شواهد برای سهم ژنتیک در بیماری‌زایی BD از تجمع بالای خانوادگی،

بیماری بهجت (Behcet's Disease; BD) یک اختلال التهابی شدید بازگشتی نادر است که چندین عضو از بدن را درگیر می‌کند [۱، ۲]. علائم شایع این بیماری آفت‌های دهانی، زخم‌های تناسلی، التهاب چشمی و ضایعات پوستی است که تصور می‌شود بیشتر آنها به دلیل واسکولیت باشد [۳، ۴] ولی از علائم بافرکانس کمتر می‌توان تظاهرات گسترده رگی، ترومبوز، ورم مفاصل، درگیری سیستم عصبی مرکزی و گوارش را نام برد [۵، ۶]. درگیری چشمی خطرناک‌ترین مشخصه‌ی این بیماری است که در صورت عدم درمان موثر می‌تواند منجر به کوری شود [۷]. میانگین سنی شروع بیماری از ابتدای ۳۰ سالگی بوده و شدت و

این ناحیه داشته باشد. مطالعه همراهی گسترده ژنومی GWS (Genome wide association) توسط یاپینگ و همکاران نشان دهنده‌ی ارتباط بین آلل T پلی‌مورفیسم rs4936742 ژن *UBASH3B* با استعداد ابتلا به BD بود [۶]. ممکن است این پلی‌مورفیسم در بیماری‌زایی BD دخیل باشد.

باتوجه به عدم بررسی این پلی‌مورفیسم در ایران، این مطالعه با هدف بررسی همراهی پلی‌مورفیسم rs4936742 ژن *UBASH3B* با بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی تعداد ۷۰ بیمار مبتلا به بیماری بهجت و تعداد ۶۰ نفر شاهد فاقد بیماری خودالتهایی که از نظر جغرافیایی، سن و جنس با بیماران مشابه بودند و رابطه خویشاوندی با یکدیگر و یا با بیماران نداشتند در جایگاه پلی‌مورفیسم rs4936742 (T>C) در ژن *UBASH3B* (accession: NC_000011, Gene ID: 84959) مورد مطالعه قرار گرفتند. تمام بیماران از جمعیت شمال غرب ایران انتخاب شده و توسط متخصص مربوطه برای بررسی علائم بالینی طبق معیارهای بین‌المللی معاینه شدند [۲۲]. بعد از شرح کامل موضوع و اخذ رضایت نامه کتبی از آن‌ها و تصویب شماره ثبت کمیته اخلاقی (IR.SBMU.ORB.REC.1396.14) به مقدار ۴ سی‌سی خون وریدی از هر دو گروه گرفته شد و به روش نمک اشباع DNA از لکوسیت‌ها استخراج گردید [۲۳]. لیست مواد شیمیایی و بیولوژیکی مورد استفاده در جدول ۱ درج شده است.

پلی‌مورفیسم rs4936742 ژن *UBASH3B* با پرایم‌های 3' ACCAGCAATGCAAAGTCAAG 5' F: و 3' TGCTCCCAAATCACTCAATG 5' R: با روش PCR (واکنش زنجیره‌ای پلیمرز) تکثیر یافت. برنامه PCR بصورت زیر در ۳۵ چرخه تکثیر انجام گرفت:

با یک مرحله واسرشت سازی اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه و سپس ۳۵ چرخه تکثیر (مرحله واسرشت سازی ۲۵ ثانیه با دمای ۹۵ درجه، مرحله اتصال پرایمر ۳۰ ثانیه با دمای ۵۰ درجه و مرحله طویل سازی ۲۵ ثانیه با دمای ۷۲ درجه) و در نهایت مرحله بسط نهایی به مدت ۳ دقیقه با دمای ۷۲ درجه انجام گرفت که محصول آن قطعاتی به طول ۳۲۹ جفت باز بود. در پایان محصول بدست آمده بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد رنگ آمیزی شده با سیف استین (safe stain) الکتروفورز گردید (شکل ۱). محصولات را در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد بمدت ۲۴ ساعت با آنزیم MboII جهت تعیین ژنوتایپ و انجام RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) آنکوبه شدند. جایگاه شناسایی آنزیم 5' CTTCT 3' می‌باشد که در صورت حضور آلل T آنزیم برش

شیوع بالا در جمعیت با تبار آسیایی و مدیترانه‌ای و تایید همراهی با HLA-B51 در گروه‌های نژادی مختلف به دست می‌آید [۶]. همچنین عوامل محیطی همچون عفونت‌های ویروسی و میکروبی از عوامل زمینه ساز بیماری بهجت پیشنهاد شده‌اند [۱۰]. پیام رسانی دقیق توسط گیرنده سلول T (T cell receptor; TCR) برای پاسخ صحیح سیستم ایمنی بدن بسیار مهم است از این رو این مسیرهای پیام رسانی در معرض سطوح مختلف از تنظیم قرار می‌گیرند [۱۱]. TCR بطور گسترده توسط تیروزین کینازها و تیروزین فسفاتازها تنظیم می‌شود [۱۲]. از طرفی واکنش‌های یوبی‌کوئیتیناسیون در فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از جمله تنظیم گیرنده پیام رسان تیروزین کیناز درگیر هستند [۵]. *UBASH3B* مسیرهای پیام رسان پایین دست TCR را بطور منفی تنظیم می‌کند [۱۱]. خانواده *UBASH3/STS/TULA* شامل دو عضو *UBASH3A/TULA/Clip4/STS-2* و *UBASH3B/STS-1/P70/TULA-2* است. این دو پروتئین ساختار چند دومینی (Domain) شامل دومین وابسته به یوبی‌کوئیتین انتهایی N، دومین *Src-homology3(SH3)* و یک دومین هیستیدین فسفاتازی انتهایی C که قادر به دفسفریلاسیون مواد حاوی فسفوتیروزین است، می‌باشد که همولوژی قابل توجهی را به اشتراک می‌گذارند [۱۵-۱۳]. یوبی‌کوئیتیناسیون توسط پروتئین تیروزین فسفاتاز *sts-1* و همولوگ آن *sts-2*، فعالیت *Zap70* را بطور منفی تنظیم می‌کند [۱۶، ۱۷]. *Zap70* جزئی از مسیر پیام رسانی درگیر در فعال سازی سلول‌های T است [۲]. در موش با نقص در هردو *UBASH3B* و *UBASH3A* (هردو پروتئین‌های مرتبط با همولوژی ۷۵ درصد هستند) سلول‌های T به تحریک گیرنده خود واکنش بالایی می‌دهند و تولید سیتوکاین قابل توجهی را نشان می‌دهند. بعلاوه، موش *double knock out* در مقایسه با موش تیپ وحشی، انسفالومیلیت خودایمن آزمایشی (experimental *autoimmune*; EAE) با شدت و بروز بیشتری از خود نشان می‌دهد [۶]. مطالعات نشان می‌دهد که پاسخ التهابی با واسطه‌گری بیش از حد سلول‌های T با فعالیت بیماری مرتبط است [۳]. این اطلاعات پیشنهاد می‌کند که مسیر یوبی‌کوئیتیناسیون غیرنرمال ممکن است در بیماری‌زایی بیماری بهجت دخیل باشد [۶].

آمار دقیقی از میزان فراوانی این بیماری در شمال غرب ایران نداریم اما باتوجه به قرارگیری ایران در مسیر جاده ابریشم، میزان شیوع BD در کشورمان بسیار زیاد است و بعد از ترکیه که فراوانی ۴۲۱ در ۱۰۰،۰۰۰ است، بیشترین میزان شیوع با مقدار ۸۰ در ۱۰۰،۰۰۰ در ایران گزارش شده است [۴، ۱۸]. با توجه به اینکه شمال غرب کشور در نزدیکی کشورهای با شیوع بالا قرار دارد و وجود قرابت نژادی بین آن‌ها و کشور ترکیه، همچنین با توجه به مطالعات متعددی که در شمال غرب کشور انجام شده [۲۱-۱۹، ۲]، احتمالاً این بیماری شیوع بالایی در

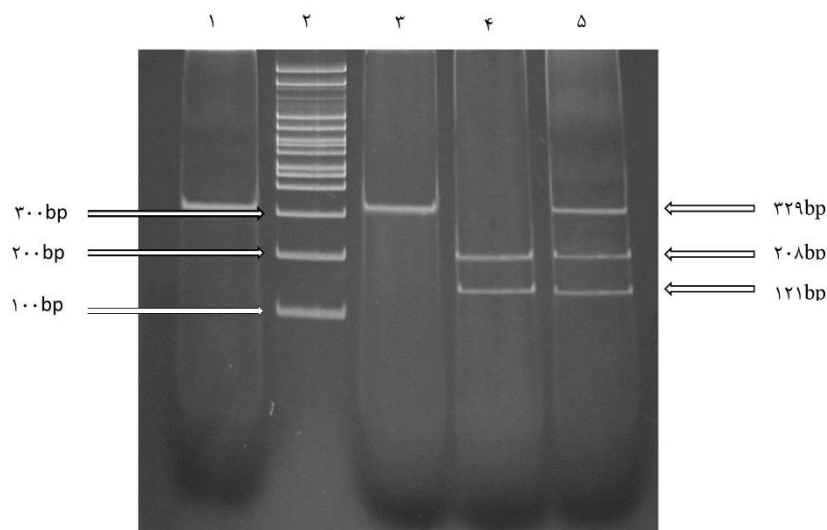
می‌دهد. سرانجام بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد رنگ آمیزی شده با سیف استین قطعات حاصله مشاهده شدند. حضور یک باند نشان دهنده‌ی قطعه ۳۲۹ بازی برش نیافته با ژنوتایپ CC، حضور دو باند نشان دهنده‌ی قطعات برش یافته ۱۲۱ و ۲۰۸ بازی با ژنوتایپ TT و حضور سه باند بیانگر ژنوتایپ هتروزیگوت CT بود (شکل ۱). برای اطمینان از صحت ژنوتیپ‌های تعیین شده تعدادی از نمونه‌ها با روش sequencing توالی‌یابی شدند که نتایج حاصل از PCR-RFLP راتایید کرد (شکل ۲، ۳، ۴). نتایج حاصله در دو گروه بیمار و شاهد به روش کای مربع با استفاده از نرم افزار آنالیز 2-way contingency table analysis مقایسه شدند و مقدار ارزش P به دست آمد. در این مطالعه $P < 0.05$ بیانگر وجود اختلاف معنی دار بین افراد شاهد و بیمار است. برای بررسی رابطه بین افراد بیمار و شاهد از confidence interval استفاده شد که در صورت وجود همپوشانی، داده‌ها اختلاف معنی‌داری ندارند.

یافته‌ها

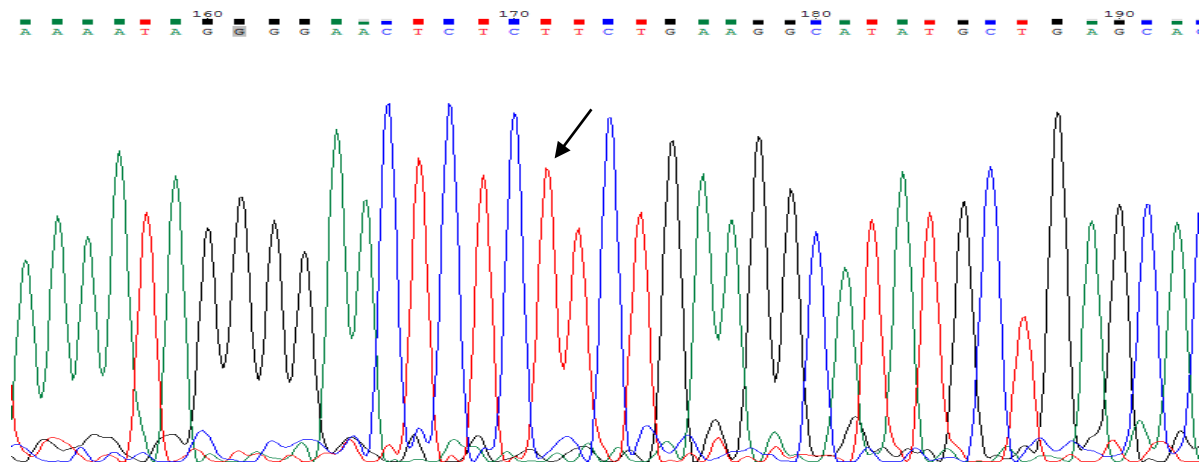
توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم rs4936742 از ژن UBASH3B با تکنیک PCR-RFLP در دو گروه شاهد و بیمار بهجت مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سنی گروه شاهد و بیمار به ترتیب 38 ± 11 سال و 36 ± 9 سال بود. مشاهده شد که از ۷۰ نفر بیمار بررسی شده ۱۴ نفر (۲۰ درصد) دارای ژنوتیپ CC، ۳۲ نفر (۴۵/۷۱ درصد) دارای ژنوتیپ CT و ۲۴ نفر (۳۴/۲۹ درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. در گروه شاهد نیز ۲۷ نفر (۴۵ درصد) دارای ژنوتیپ CC، ۲۲ نفر (۳۶/۶۷ درصد) دارای ژنوتیپ هتروزیگوت CT و ۱۱ نفر (۱۸/۳۳ درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. در بررسی این جایگاه توزیع ژنوتیپ‌های CC، TT بین گروه شاهد و بیمار تفاوت معنی‌داری نشان داد، بطوریکه ارزش P محاسبه شده برای این ژنوتیپ‌ها به ترتیب ۰ و 0.004 بدست آمد.

جدول ۱: لیست مواد شیمیایی و بیولوژیکی مصرفی

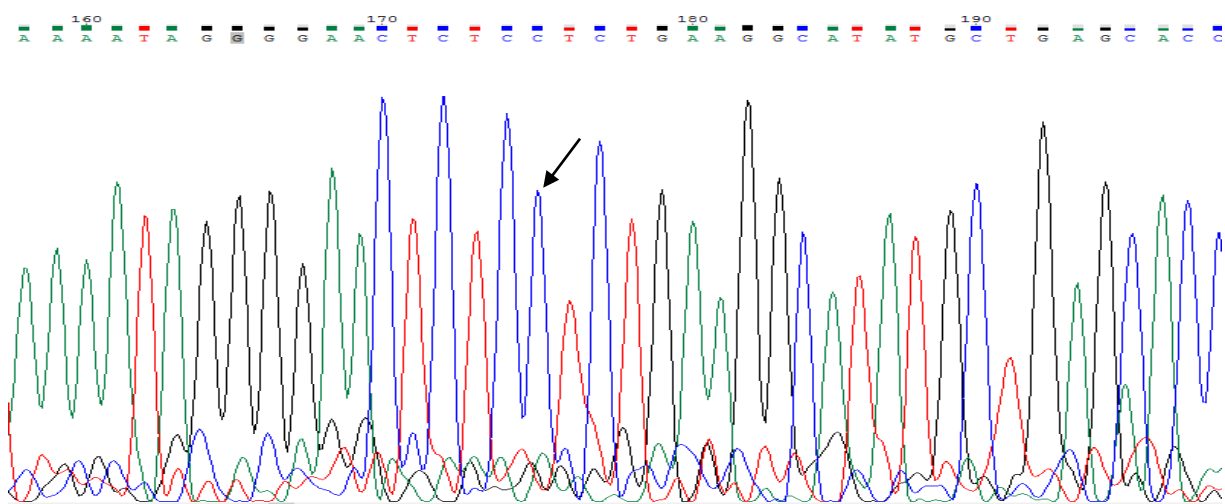
نام ماده	شرکت تولید کننده	کشور سازنده
آمونیم پر سولفات	Merck	آلمان
اتیدیوم برماید (EtBr)	Merck	آلمان
اسید استیک گلابسیال (CH3COOH)	Merck	آلمان
روغن معدنی (Mineral oil)	سینازن	آلمان
الکل اتیلیک مطلق (۹۶٪)	ایران آرات	آلمان
تریس - باز (Tris-base)	Merck	آلمان
Bromophenolblue	Merck	آلمان
Xylen	Merck	آلمان
EDTA	Merck	آلمان
آگارز LE	Fermentase	فرانسه
NaCl (extra pure)	Merck	آلمان
SDS	Merck	آلمان
NaOH	Merck	آلمان
آکریل آمید	Merck	آلمان
گلیسرول	Merck	آلمان
TEMED	Merck	آلمان
آغازگرها (OD=8)	MWO AG BIOTHCH	آلمان
DNA MW Marker	Roche	آلمان
Proteanase K	Fermentase	فرانسه
آنزیم MboII	BioLabS	آمریکا
Tag DNA Polymerase	Rocke	آلمان
dNTP mix	Rocke	آلمان
MgCl2	Rocke	آلمان
PCR buffer	Roche	آلمان
Buffer B	BioLabS	آمریکا



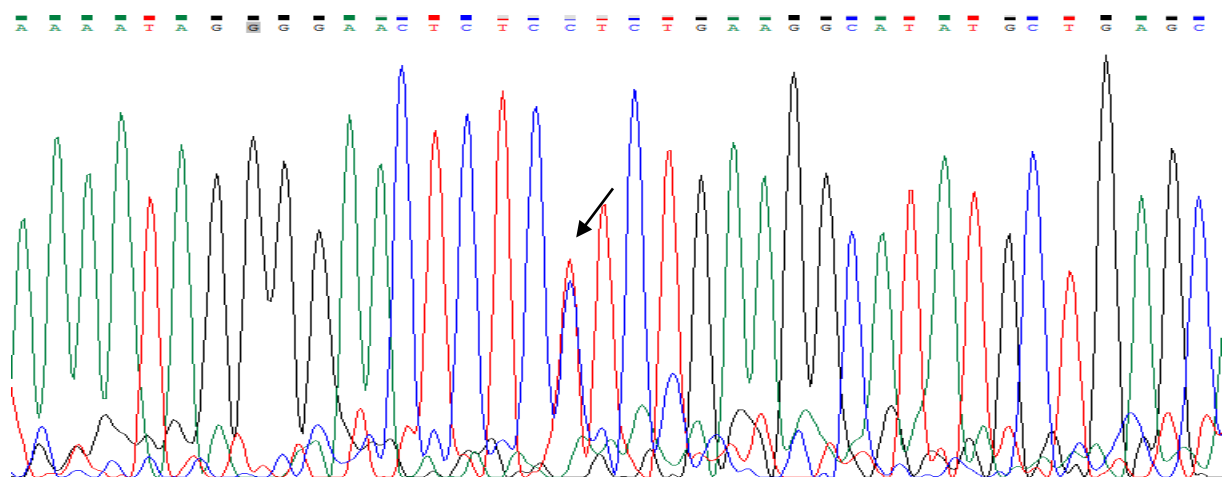
شکل ۱: محصولات PCR-RFLP پلی مورفیسم rs4936742 ژن UBASH3B. ۱: محصول PCR برش نخورده؛ ۲: مارکر برای تعیین اندازه باندها (هر باند مارکر ۱۰۰ bp به ترتیب افزایش می‌یابد)؛ ۳: ژنوتیپ CC؛ ۴: ژنوتیپ CT؛ ۵: ژنوتیپ TT



شکل ۲: نتیجه حاصل از توالی یابی پلی مورفیسم (rs4936742) T>C نمونه‌ی هموزیگوت (TT)



شکل ۳: نتیجه حاصل از توالی یابی پلی مورفیسم (rs4936742) T>C نمونه‌ی هموزیگوت (CC)



شکل ۴: نتیجه حاصل از توالی یابی پلی مورفیسم (rs4936742) T>C نمونه‌ی هتروزیگوت (CT)

نشان دهنده‌ی فراوانی بالای آلل T و ژنوتیپ TT در افراد بیمار و فراوانی بالای آلل C و ژنوتیپ CC در افراد شاهد بود که نشان دهنده‌ی ارتباط این پلی مورفیسم با بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران می‌باشد. نتایج حاصل از آنالیز آماری در جدول ۲ آورده شده است.

فراوانی آللی T و C نیز محاسبه شد که در گروه بیمار به ترتیب معادل ۸۰ نفر (۵۷/۱۵ درصد)، ۶۰ نفر (۴۲/۸۵ درصد) و در گروه کنترل به ترتیب معادل ۴۴ نفر (۳۶/۶۷ درصد)، ۷۶ نفر (۶۳/۳۳ درصد) بود. ارزش P محاسبه شده برای آلل T برابر با ۰/۰۰۱ و برای آلل C برابر با ۰/۰۰۲ بدست آمد. آنالیزهای آماری

جدول ۲: توزیع ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم rs4936742 (T>C) ژن UBASH3B بین گروه بیمار و شاهد در جمعیت شمال غرب کشور

ژنوتیپ	بیمار		شاهد		ارزش P	CI=۹۵%*
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
CC	۱۴	۲۰	۲۷	۴۵	۰	۰/۱۵۵-۰/۵۹۹
CT	۳۲	۴۵/۷۱	۲۲	۳۶/۶۷	۰/۱۰۸	۰/۷۹۴-۲/۶۶۶
TT	۲۴	۳۴/۲۹	۱۱	۱۸/۳۳	۰/۰۰۴	۱/۱۵۴-۴/۷۱۴
آل‌ها						
C	۶۰	۴۲/۸۵	۷۶	۶۳/۳۳	۰/۰۰۲	۰/۲۳۶-۰/۷۹۶
T	۸۰	۵۷/۱۵	۴۴	۳۶/۶۷	۰/۰۰۱	۱/۲۵۶-۴/۲۳۵

*CI: Confidence interval

بحث

یک ژن UBASH3B با بیماری بهجت در ارتباط است [۶]. در مطالعه حاضر ارتباط بین پلی مورفیسم rs4936742 ژن UBASH3B در جمعیت منطقه شمال غرب کشور برای اولین بار مورد بررسی قرار گرفت و بین پلی مورفیسم این ژن و BD ارتباط معنی دار قابل توجهی حاصل شد. فراوانی ژنوتایپ TT در مبتلایان BD نسبت به گروه شاهد احتمالاً نشان دهنده اثر مستعدکنندگی این ژنوتایپ و فراوانی بالای آلل T به عنوان یک عامل خطر برای بیماری است. همچنین فراوانی پایین ژنوتایپ CC و آلل C در بین مبتلایان BD نسبت به گروه شاهد نقش احتمالی محافظتی را در برابر بیماری پیشنهاد می‌کند. نتیجه این مطالعه هم راستا با بررسی صورت گرفته در جمعیت ترکیه بوده ولی با نتایج حاصل از بررسی صورت گرفته در جمعیت هان چین مغایر است که می‌تواند ناشی از وجود تفاوت‌های ژنتیکی اعم از اثر پلی مورفیسم‌های مختلف برهم، فراوانی آلی متفاوت در جمعیت‌ها و تاثیر شرایط محیطی مختلف و یا مجموعه‌ای از این عوامل باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه حاکی از نقش مستقیم احتمالی پلی-مورفیسم rs4936742 ژن UBASH3B در استعداد ابتلا به بیماری بهجت در جمعیت شمال غرب ایران دارد. یافته‌های بدست آمده نشان می‌دهد که در افراد با ژنوتیپ TT احتمال ابتلا به بیماری بهجت ۲/۳۲۵ برابر بیشتر از افراد با ژنوتیپ‌های غیر از TT است. ژنوتیپ CC ممکن است نقش محافظتی داشته باشد و نیز آلل T عامل احتمالی مستعد کننده و آلل C عامل احتمالی محافظتی است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک مصوب دانشگاه تبریز به شماره ثبت ۳۵۸۱/۵۲ د می‌باشد. نویسندگان از همکاران دانشکده علوم طبیعی و همچنین از تمامی خانواده‌های محترمی که در این پروژه شرکت کرده‌اند نهایت تشکر و قدردانی را دارند. ضمناً نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نیست.

اعتقاد بر این است که در سبب شناسی بیماری بهجت هر دو استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی دخیل می‌باشد [۲۴]، شیوع این بیماری در گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است و تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که نفوذ آن در ترکیه ۴۲۱ در ۱۰۰،۰۰۰، چین و ژاپن ۱۳/۵ در ۱۰۰،۰۰۰، ایران ۸۰ در ۱۰۰،۰۰۰، عراق ۱۷ در ۱۰۰،۰۰۰، ایالات متحده ۵ در ۱۰۰،۰۰۰ و در جمعیت قفقازی ساکن در انگلستان ۰/۶۴ در ۱۰۰،۰۰۰ که غیرمتداول است [۴۰]. در حالیکه در کشورهای غربی شیوع کمتری دارد [۲۵، ۲۶]. مطالعات مختلف قبلی پیشنهاد می‌کنند که واکنش‌های یوبی کوئیتیناسیون در تنظیم سیگنالینگ گیرنده تیروزین کینازی درگیر هستند و احتمالاً نقش‌های مهمی در مسیر فعالسازی TNF- α ، IL-1 β و NF- κ B توسط TCR ایفا می‌کنند [۲۷، ۲۸]. از این رو برخی ژن‌های یوبی کوئیتیناسیون در رابطه با بیماری بهجت مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است برای نمونه مطالعه پلی مورفیسم C438T ژن SUMO4 در جمعیت کره که با افزایش خطر ضایعات پوستی papulopustular همراهی نشان داده است [۲۹]. مطالعه ژن SUMO4 در جمعیت تونس با استعداد ابتلا به BD همراهی نشان داده است [۳۰]. در مطالعه‌ای دیگر که در جمعیت ترکیه و در جهت بررسی ژن UBE2QL1 انجام شده همراهی آن با بیماری بهجت نشان داده شده است [۳۱]. مطالعه انجام شده توسط فی و همکارانش نشان داد که بین UBAC2 و بیماری بهجت ارتباط وجود دارد و احتمالاً در بیماریزایی BD مشارکت می‌کند [۶]. پلی مورفیسم از درون و اطراف ژن UBAC2 در جمعیت‌های ترکیه، چین و ایتالیا مورد بررسی قرار گرفت که rs9513584 از جمله پلی مورفیسم بررسی شده است که در جمعیت‌های ترکیه و هان چین با بیماری بهجت همراهی نشان داده است [۳۲، ۳۳]. مطالعات محدودی جهت بررسی ارتباط بین ژن UBASH3B و بیماری‌های التهابی صورت گرفته است. بررسی‌های صورت گرفته بر روی ژن UBASH3B در جمعیت‌های مختلف نتایج متفاوتی به همراه داشته است. مطالعه‌ی همراهی گسترده ژنومی که در جمعیت ترکیه انجام گرفته بود نشان داد که پلی مورفیسم rs4936742 در اینترون

REFERENCES

- Paovic J, Paovic P, Sredovic V. Behcet's disease: systemic and ocular manifestations. *Biomed Res Int.* 2013;**2013**:247345. PMID: 24199188 DOI: 10.1155/2013/247345
- Abdolmohammadi R, Bonyadi M. Polymorphisms of promoter region of TNF- α gene in Iranian Azeri Turkish patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci.* 2017;**32**(1):33-7. PMID: 27914129 DOI: 10.3346/jkms.2017.32.1.33
- Li L, Yu H, Jiang Y, Deng B, Bai L, Kijlstra A, et al. Genetic variations of NLR family genes in Behcet's disease. *Sci Rep.* 2016;**6**:20098. PMID: 26833430 DOI: 10.1038/srep20098
- Mohammad A, Mandl T, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behcet's disease in southern Sweden. *Rheumatology.* 2013;**52**(2):304-10. PMID: 23012468 DOI: 10.1093/rheumatology/kes249
- Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity Rev.* 2012;**11**(10):687-98. PMID: 22197900 DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.026
- Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G, Sawalha AH. Identification of novel genetic susceptibility loci for Behcet's disease using a genome-wide association study. *Arthritis Res Ther.* 2009;**11**(3):R66. PMID: 19442274 DOI: 10.1186/ar2695
- Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;**12**(6):429-35. PMID: 20862570 DOI: 10.1007/s11926-010-0132-z
- Tugal-Tutkun I. Behcet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;**16**(4):219-24. PMID: 20404988 DOI: 10.4103/0974-9233.58425
- Hou S, Qi J, Zhang Q, Liao D, Li Q, Hu K, et al. Genetic variants in the JAK1 gene confer higher risk of Behcet's disease with ocular involvement in Han Chinese. *Hum Genet.* 2013;**132**(9):1049-58. PMID: 23674219 DOI: 10.1007/s00439-013-1312-5
- Durrani K, Papaliadis GN. The genetics of Adamantiades-Behcet's disease. *Semin Ophthalmol.* 2008;**23**(1):73-9. PMID: 18214795 DOI: 10.1080/08820530701745264
- Mikhailik A, Ford B, Keller J, Chen Y, Nassar N, Carpino N. A phosphatase activity of Sts-1 contributes to the suppression TCR signaling. *Mol Cell.* 2007;**27**(3):486-97. PMID: 17679096 DOI: 10.1016/j.molcel.2007.06.015
- Luis BS, Carpino N. Insights into the suppressor of T-cell receptor (TCR) signaling-1 (Sts-1)-mediated regulation of TCR signaling through the use of novel substrate-trapping Sts-1 phosphatase variants. *FEBS J.* 2014;**281**(3):696-707. PMID: 24256567 DOI: 10.1111/febs.12615
- Tsygankov AY. Multidomain STS/TULA proteins are novel cellular regulators. *IUBMB Life.* 2008;**60**(4):224-31. PMID: 18344182 DOI: 10.1002/iub.36
- Tsygankov AY. TULA-family proteins: an odd couple. *Cell Mol Life Sci.* 2009;**66**(17):2949-52. PMID: 19585081 DOI: 10.1007/s00018-009-0071-x
- Rigden DJ. The histidine phosphatase superfamily: structure and function. *Biochem J.* 2008;**409**(2):333-48. PMID: 18092946 DOI: 10.1042/BJ20071097
- Hu H, Sun SC. Ubiquitin signaling in immune responses. *Cell Res.* 2016;**26**(4):457-83. PMID: 27012466 DOI: 10.1038/cr.2016.40
- Carpino N, Chen Y, Nassar N, Oh HW. The Sts Proteins target tyrosine phosphorylated, ubiquitinated proteins within TCR signaling pathways. *Mol Immunol.* 2009;**46**(16):3224-31. PMID: 19733910 DOI: 10.1016/j.molimm.2009.08.015
- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's Disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010;**13**(4):367-73. PMID: 21199472 DOI: 10.1111/j.1756-185X.2010.01549.x
- Bonyadi M, Gholizadeh M, Soltan-Ali M. MDR1 C3435T polymorphism associated with the development of clinical features in Behcet's disease in Iranian Azeri Turkish patients. *Int J Dermatol.* 2014;**53**(10):1235-40. PMID: 24898446 DOI: 10.1111/ijd.12540
- Esmaili M, Bonyadi M, Khabbazi A, Ebrahimi AA, Sharif SK, Hajjalilo M, et al. Common MEFV mutations in Iranian Azeri Turkish patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2011;**40**(5):383-6. PMID: 21623663 DOI: 10.3109/03009742.2011.562532
- Bonyadi M, Jahanafrooz Z, Esmaili M, Kolahi S, Khabazi A, Ebrahimi AA, et al. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azeri Turkish patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int.* 2009;**30**(2):285-9. PMID: 19774383 DOI: 10.1007/s00296-009-1134-x
- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;**335**(8697):1078-1080. PMID: 1970380
- Miller SA, Dykes DD, Polsky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;**16**(3):1215. PMID: 3344216
- Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behcet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;**28**(1):39-44. PMID: 26599381 DOI: 10.1097/BOR.0000000000000234
- Kaklamani VG, Vaopoulos G, Kaklamani PG. Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;**27**(4):197-217. PMID: 9514126
- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;**38**(6):411-22. PMID: 9509911 DOI: 10.3349/ymj.1997.38.6.411
- Deng L, Wang C, Spencer E, Yang L, Braun A, You J, et al. Activation of the IkappaB kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain. *Cell.* 2000;**103**(2):351-61. PMID: 11057907
- Zhou H, Wertz I, O'Rourke K, Ultsch M, Seshagiri S, Eby M, et al. Bcl10 activates the NF-kappaB pathway through ubiquitination of NEMO. *Nature.* 2004;**427**(6970):167-71. PMID: 14695475 DOI: 10.1038/nature02273
- Park G, Kim HS, Choe JY, Kim SK. SUMO4 C438T polymorphism is associated with papulopustular skin lesion in Korean patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int.* 2012;**32**(10):3031-7. PMID: 21901353 DOI: 10.1007/s00296-011-2086-5
- Kamoun M, Ben Dhifallah I, Karray E, Zakraoui L, Hamzaoui K. Association of small ubiquitin-like modifier 4 (SUMO4) polymorphisms in a Tunisian population with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;**28**(4 Suppl 60):S45-9. PMID: 20868570
- Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet.* 2010;**42**(8):698-702. PMID: 20622878 DOI: 10.1038/ng.625
- Sawalha AH, Hughes T, Nadig A, Yilmaz V, Aksu K, Keser G, et al. A putative functional variant within the ubiquitin-associated domain-containing protein 2 gene (UBAC2) is associated with increased risk of Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 2011;**63**(11):3607-12. DOI: 10.1002/art.30604
- Hou S, Shu Q, Jiang Z, Chen Y, Li F, Chen F, et al. Replication study confirms the association between UBAC2 and Behcet's disease in two independent Chinese sets of patients and controls. *Arthritis Res Ther.* 2012;**14**(2):R70. PMID: 22455605 DOI: 10.1186/ar3789