# بررسی ارتباط پلی مورفیسم های rs13075270 و rs13092160 ژن های CCR1 و CCR3 با بیماری بهجت

مهدیه محمدزاده پیربازاری[۱]، شهره زارع کاریزی*[۱]، رضا میرفخرایی[۲]

۱) گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین–پیشوا، ورامین، ایران

۲) گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

**تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۹/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۹**

**چکیده**

***مقدمه:*** بیماری بهجت یک بیماری خودایمنی است که می تواند قسمت های مختلف بدن را درگیر کند. این بیماری با زخم های پوستی، دهانی و چشمی تظاهر می کند. علت این بیماری ناشناخته است. عوامل مختلفی از جمله عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز این بیماری نقش دارند. در این مطالعه ارتباط دو پلی مورفیسم rs13075270 و rs13092160 در ژن های CCR1 و CCR3 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت در جمعیت ایران مورد بررسی قرار می گیرد.

***مواد و روش ها:*** در این مطـــالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به بیماری بهجت و ۱۰۰ فرد سالم، انتخاب شدند. پس از نمونه گیری و استخراج DNA، پلی مورفیسم های ژن‌های گیرنده CCR1 و CCR3 بـــا روش PCR-RFLP بررسی شدند. یافته ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ با سطح معنی داری $P<0.05$ آنالیز شدند.

***یافته های پژوهش:*** فراوانی ژنوتیپ CT پلی مورفیسم rs13092160 در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۱۸ درصد و ۲۳ درصد، ژنوتیپ TT برابر با ۸۲ درصد و ۷۷ درصد بود. فراوانی ژنوتیپ CC پلی مورفیسم rs13075270 در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۱ درصد و ۵ درصد، ژنوتیپ CT برابر با ۸۰ درصد و ۱۹ درصد و ژنوتیپ TT برابر با ۱۹ درصد و ۷۶ درصد بود.

***بحث و نتیجه گیری:*** در چندشکلی rs13075270 ژنوتیپ CT با استعداد ابتلا به بیماری بهجت ارتباط دارد($P<0.05$). چند شکلی rs13092160 اختلاف معناداری در بین افراد با بیماری بهجت و افراد کنترل نشان نداد.

**واژه های کلیدی:** بیماری بهجت، گیرنده کموکاین ها، بیماری های خودایمنی، چندشکلی

* نویسنده مسئول: گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین-پیشوا، ورامین، ایران.

*Email: shohrehzare@yahoo.com*

*Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.*



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]

## مقدمه

بیـــماری بهجت اختلالی است خودایمنی که با زخم های عودکننده دهان، ناحیه تناســـلی، درگیری چشم، مفاصل، پوست، عروق و سیستم ایمنی همراه است. اولین بار پزشک ترک به نام پروفسور «هولوسی بهجت» این بیماری را در سال ۱۹۳۷ گزارش کرد(۱). شیوع این بیماری در کشورهایی که در مسیر جاده ابریشم هستند از جمله: ترکیه، ایران، ژاپن و عراق بیشتر است(۲،۳). شایع ترین زمان آغاز بیماری دهه دوم یا سوم زندگی فرد می باشد(۴). تست پوستی پاترژی که یکی از معیارهای تشخیص بیماری بهجت است، با ایجاد خراشیدگی در قسمت داخلی ساعد توسط سوزن صورت می گیرد(۵).

علت دقیق این بیماری مبهم است اما عوامل محیطی و ژنتیکی به ویژه HLA-B51 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت همراه است(۶). شواهد زیادی از جمله افزایش میزان ایمونوگلوبین ها، وجود آنتی بادی های گردشی، کاهش فعالیت سلول های( Natural killer Nk(cells و افزایش ترشح سایتوکاین ها در زمان التهاب، بیماری بهجت را به عنوان یک بیماری خود ایمنی مطرح می کند(۷).

کموکاین ها خانواده ای از سایتوکاین های التهابی با اندازه کوچک هستند که نقش عمده آن ها در فراخوانی سلول های سیستم ایمنی میزبان به جایگاه عفونت و تنظیم رفت و آمد لوکوسیت ها و سایر لنفوسیت ها بین محل التهاب و ارگان های لنفاوی ثانویه می باشد(۸). کموکاین ها بر اساس جایگاه دو ریشه سیستئین نزدیک انتهای N پپتید در توالی های آمینواسیدی خود به چهار زیر خانواده CC، CXC، CX و CX3X تقسیم بندی می شوند. هر کموکاین عمدتاً به چند رسپتور متصل می شود. کموکاین های دارای موتیف CC، دو سیستئین نزدیک انتهای آمینی دارند که بدون هیچ فاصله ای در کنار هم قرار گرفته اند. گیرنده های کموکاین CC (CCRs) عمدتاً از طریق یک پروتئین غـــشایی به نام G پروتئین ها سیگنال می دهند(۹،۱۰). برای رســـیدن به محل التهاب، لوکوسیت های در حال گردش باید از جریان خون خارج شوند. سرعت آهسته چرخش لوکوسیت ها روی سلکتین ها، برخورد با کموکاین ها را افزایش می دهد که روی سطح راســـــی اندوتلـــــیوم توسط گلیکوزآمینوگلیکان ها بیان شده اند(۱۱). اتصال کموکاین ها به گیرنده های خود باعث تغییر تمایل اینتگرین β–2 به ویژه CD11b/CD18 روی سطح سلول لوکوسیت ها و اتصالش به ضد لیگاندهای Ig خود نظیر ICAM می شود. این برهم‌کنش ها اتصال محکم لوکوسیت ها را به اندوتلیوم فراهم می آورند. با ورود لوکوسیت ها به منبع التهاب، یک محیط غنی از سایتوکاین ایجاد می شود که منجر به حذف هجوم آنتـــی ژن هـــا می شود(۱۲،۱۳). CCR3 از نوع گیرنده های CC بوده و دارای لیگاندهای مهمی نظیر: MIP-1α، Eotaxin و RANTES اســـت که در کموتاکسی ماست سل ها و ائوزینوفیل ها دخالت دارد(۱۴). لیگاندهای مهمی به گیرنده CCR1 از جمله: پروتئین التهابی ماکروفاژی ۱–α (MIP-1 α)، تنظیم فعال سازی، بیان و ترشح لنفوسیت های T طبیعی (RANTES) و پروتئین کموتاکتیک مونوسیت–۱ (MCP-1) متصل می شوند. این گیرنده در کاهش TH2 و مهاجرت منوسیت ها نقش دارد(۱۴،۱۵). تحقیقات نشان می دهد ژن های مختلفی از جمله: CCR1 و CCR3 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت ارتباط دارند(۱۶).

هم چنین مطالعاتی که در گذشته صورت گرفته، ارتباط معنی داری بیـــن پلی مـــورفیـــسم های rs13075270 و rs13092160 ژن های CCR1 و CCR3 و افزایش استعداد ابتلا به بیماری بهجت نشان داده اند(۷،۱۷). هـــدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم های rs13092160 و rs13075270 ژن های CCR1 و CCR3 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت برای اولین بار در ایران می باشد.

## مواد و روش ها

*نمونه گیری:* در این مطالعه موردی–شـاهدی ۲۰۰ نفـر بـرای پلـی مورفیسـم هـای rs13092160 و rs13075270 ژن هـــای CCR1 و CCR3 تعیـــین ژنوتیپ شدند. ۱۰۰ بیمار مبتلا به بهجت(۴۴ نفر مرد و ۵۶ نفر زن) وارد مطالعـه شـدند. بیمـاران از ۱۴ تـا ۶۵ سال(میانگین سنی آن ها ۳۵/۷ سال و انحـراف معیـار



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]

۱۰/۴۷۱ سال) سن داشتند. طول مدت بیماری از یک تا ۳۲ سال با میانگین ۶/۴۷ سال و انحراف معیار ۸۴/۴ سال بود. سن شروع بیماری از ۱۳ تا ۶۴ سال با میانگین ۲۹ سال و انحراف معیار ۸/۹۳۵ سال بود.

تمام بیماران توسط روماتولوژیست برای بررسی علائم بالینی، طبق معیارهای بین المللی معاینه شدند(۱۸). هم زمان ۱۰۰ فرد سالم فاقد بیماری بهجت یا سایر بیماری های خود التهابی که از نظر جغرافیایی، سن و جنس با بیماران مشابه بودند و رابطه خویشاوندی با یکدیگر یا بیماران نداشتند، به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. نمونه های کنترل و بیمار از بیماران مراجعه کننده به آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران(دکتر اکبری) انتخاب شدند. هم چنین از تمام افراد مورد مطالعه پس از دادن آگاهی، رضایت نامه دریافت شد.

*تعیین ژنوتیپ ها:* ۵ سی سی خون محیطی از ورید افراد مورد مطالعه را به لوله های حاوی EDTA (به ازای هر ۱ سی سی خون ۱۰۰ میکرولیتر EDTA ۲۰ میلی مولار pH=۸) منتقل کرده و تا زمان استخراج در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. نمونه DNA هر دو گروه با کیت M&D (شرکت تدبیر فن آزما، ایران) استخراج شد. پرایمرهای اختصاصی رفت و برگشت، جهت بررسی پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی مورد نظر با استفاده از نرم افزار Gene Runner طراحی شد(جدول شماره ۱).

واکنش زنجیره ای پلیمراز در حجم ۱۵ میکرولیتر حاوی ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک، ۱/۵ میکرولیتر بافر PCR با(غلظت 1X)، ۰/۵ میلی مولار از هر dNTP، ۱/۳ میلی مولار $MgCl_2$، ۵ پیکومول از هر پرایمر و ۱ واحد آنزیم Taq DNA پلیمراز(مواد مصرفی تهیه شده از شرکت سیناژن، تهران) انجام شد. برنامه PCR با تنظیم شرایط بهینه برای هر دو جفت پرایمر جهت بررسی دو پلی مورفسیم ژن های CCR1 و CCR3 انجام شد. واسرشت شدگی یک دقیقه در ۹۴ درجه، اتصال پرایمر یک دقیقه در ۶۴ درجه، طویل شدن یک دقیقه در ۷۲ درجه. این مراحل ۳۰ سیکل تکرار گردید. در ضمن واسرشت شدگی ابتدایی ۵ دقیقه در ۹۴ درجه و طویل شدن نهایی ۱۰ دقیقه در ۷۲ درجه بود. محصولات PCR روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز و پس از رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید زیر نور UV بررسی شدند. تعیین ژنوتیپ ها با استفاده از تکنینک PCR-RFLP انجام گرفت.

واکنش RFLP شامل ۵ میکرولیتر محصول PCR، ۰/۲ میکرولیتر آنزیم محدودالاثر، ۱ میکرولیتر بافر مناسب و ۳/۸ میکرولیتر آب مقطر می باشد. انکوباسیون نمونه ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت صورت گرفت. محصولات PCR بعد از اثر آنزیم های محدودالاثر اختصاصی با الکتروفورز ژل پلی اکریل آمید از هم جدا شدند و پس از رنگ آمیزی با نیترات نقره، نتایج مورد ارزیابی قرار گرفتند.

محصول PCR برای پلی مورفیسم rs13092160، طولی معادل ۲۵۲ جفت باز دارد که برش آنزیمی با Mnl1، در افراد واجد ژنوتیپ CC ایجاد سه قطعه ۵۶، ۹۴ و ۱۰۲ جفت بازی، در افراد با ژنوتیپ CT ایجاد چهار قطعه ۵۶، ۹۴، ۱۰۲ و ۱۹۶ جفت بازی و در افراد با ژنوتیپ TT ایجاد دو قطعه ۵۶ و ۱۹۶ جفت بازی می کند(شکل شماره ۱).

محصول PCR پلی مورفیسم rs13075270، طولی معادل ۲۷۱ جفت باز داشت. برش آنزیمی با Mva1، در افراد واجد ژنوتیپ CC ایجاد چهار قطعه ۴۴، ۶۳، ۶۵ و ۹۹ جفت بازی، در افراد دارای ژنوتیپ CT ایجاد پنج قطعه ۴۴، ۶۳، ۶۵، ۹۹ و ۱۰۹جفت بازی و در افراد دارای ژنوتیپ TT ایجاد سه قطعه ۶۳، ۹۹ و ۱۰۹ جفت بازی می کند(شکل شماره ۲).

*بررسی آماری:* آنالیز آماری داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. توزیع ژنوتیپ های هر پلی مورفیسم و فراوانی آللی در دو گروه بیمار و کنترل بر اساس تعادل هاردی- واینبرگ محاسبه شد و با استفاده از آزمون مربع کای مورد سنجش قرار گرفت. هم چنین در مورد هر پلی مورفیسم برای دو گروه شاهد و بیمار، میزان نسبت شانس(OR) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه و میزان P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

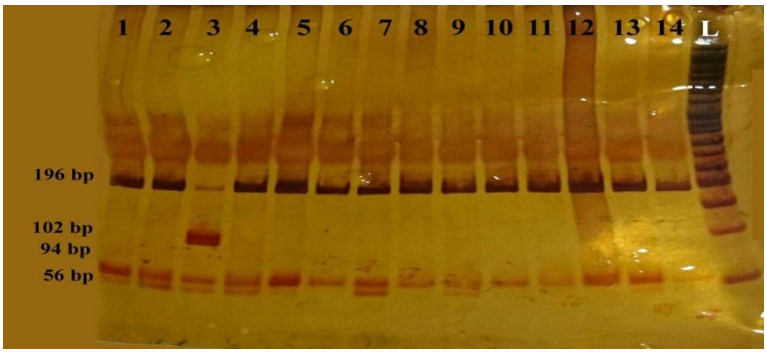
[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]

## یافته های پژوهش

در پلی مورفیسم rs13092160 از تعداد ۱۰۰ نفر بیمار بررسی شده ۱۸ نفر(۱۸ درصد) دارای ژنوتیپ CT و ۸۲ نفر(۸۲ درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. از تعداد ۱۰۰ نفر در گروه کنترل نیز، ۲۳ نفر(۲۳ درصد) دارای ژنوتیپ CT و ۷۷ نفر(۷۷ درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. نتایج نشان داد که در هر دو گروه، فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت TT بیشترین بود و ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ TT و استعداد ابتلا به بیماری بهجت دیده نشد(P=0.381). فراوانی آلل C در گروه بیمار و کنترل به ترتیب معادل ۱۸ نفر(۹ درصد) و ۲۳ نفر(۱۱/۵ درصد) و فراوانی آلل T در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۱۸۲ نفر(۹۱ درصد) و ۱۷۷ نفر(۸۸/۵ درصد) بود. هم چنین ریسک خطر OR=0.761 با ضریب اطمینان(CI) ۹۵ درصد برابر با ۱/۴۵۹-۰/۳۹۷و ارزش احتمالی P=0.410 نشان دهنده عدم اختلاف معنادار میان آلل C و T این پلی مورفیسم در دو گروه بیماران بهجت و کنترل بود(جدول شماره ۲). در پلی مورفیسم rs13075270 یک نفر(۱ درصد) دارای ژنوتیپ CC، ۸۰ نفر(۸۰ درصد) دارای ژنوتیپ CT و ۱۹ نفر(۱۹ درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. در گروه کنترل نیز ۵ نفر(۵ درصد) دارای ژنوتیپ CC، ۱۹ نفر(۱۹ درصد) دارای ژنوتیپ CT و ۷۶ نفر(۷۶ درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. ارزش P محاسبه شد (P=0.001) و نتایج نشان داد که وجود ژنوتیپ CT یک عامل مستعدکننده برای بیماری بهجت می باشد. فراوانی آلل C در گروه بیمار و کنترل به ترتیب معادل ۸۲ نفر(۴۱ درصد) و ۲۹ نفر(۱۴/۵ درصد) و فراوانی آلل T در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۱۱۸ نفر(۵۹ درصد) و ۱۷۱ نفر(۸۵/۵ درصد) بود. هم چنین ریسک خطر OR=4.098 با ضریب اطمینان(CI) ۹۵ درصد برابر با ۶۴۹/۶-۲/۵۲۵ و ارزش احتمالی P=0.001 نشان دهنده مستعد بودن افراد دارای آلل C برای ابتلا به بیماری بهجت بود. بدین معنا که افراد دارای آلل C ۰۹۸/۴ برابر شانس بیشتری برای ابتلا به بیماری بهجت نسبت به افراد فاقد این آلل داشتند(جدول شماره ۳). بررسی آماری نشان دهنده وجود تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت مورد مطالعه بود.

**جدول شماره ۱. توالی پرایمر، نوع آنزیم محدودالاثر و طول محصول PCR جهت بررسی چندشکلی های rs13092160 و rs13075270**

| نام پلی مورفیسم | آنزیم | توالی پرایمر | طول محصول PCR(bp) |
|---|---|---|---|
| rs13092160 | Mnl1 | Forward: 5´- ATTCACCTTTATGTGGCTGCTCATC-3´<br>Reverse: 5´-TCCAATCAGCTAGATAGACATGACA- 3´ | ۲۵۲ |
| rs13075270 | Mva1 | Forward: 5´- TGTGAGATGTCCCTGTTGCCTAATC-3´<br>Reverse:5´-TGGGGCACACTGTCTGCATGACGAA-3´ | ۲۷۱ |

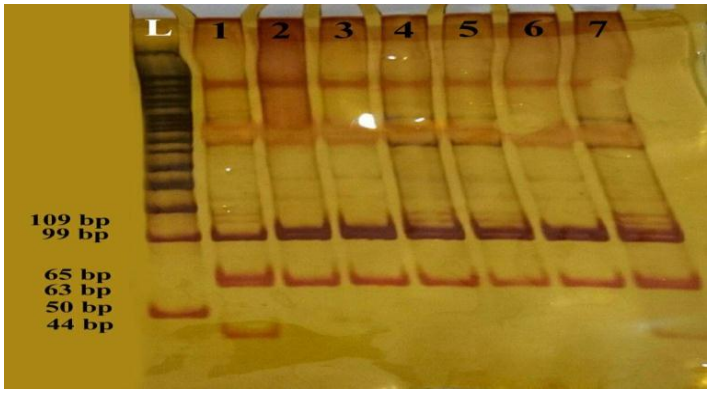



**شکل شماره ۱. ژل آکریل آمید نمایان سازی محصولات PCR-RFLP جایگاه rs13092160.**
**سایز مارکر ۵۰ جفت بازی است. باندهای شماره ۱، ۲ و ٤ تا ١٤ ژنوتیپ TT دارند. باند شماره ۳ ژنوتیپ CT دارد.**



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]




**شکل شماره ۲. ژل آکریل آمید نمایان سازی محصولات PCR-RFLP جایگاه rs13075270**
**سایز مارکر ۵۰ جفت بازی است. باندهای شماره ۱ ژنوتیپ CC، شماره ۲ تا ٦ ژنوتیپ TT و شماره ۷ ژنوتیپ CT را دارند.**

**جدول شماره ۲. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs13092160**

| آلل | فراوانی آلل در گروه بیمار | | فراوانی آلل در گروه کنترل | | P |
|---|---|---|---|---|---|
| | درصد | تعداد | درصد | تعداد | |
| C | ٪۹ | ۱۸ | ٪۱۱/۵ | ۲۳ | ۰/۴۱۰ |
| T | ٪۹۱ | ۱۸۲ | ٪۸۸/۵ | ۱۷۷ | |
| ژنوتیپ | فراوانی ژنوتیپ در گروه بیمار | | فراوانی ژنوتیپ در گروه کنترل | | |
| T/C | ٪۱۸ | | ٪۲۳ | | ۰/۳۸۱ |
| T/T | ٪۸۲ | | ٪۷۷ | | |

**جدول۳. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم rs13075270**

| آلل | فراوانی آلل در گروه بیمار | | فراوانی آلل در گروه کنترل | | P |
|---|---|---|---|---|---|
| | درصد | تعداد | درصد | تعداد | |
| C | ٪۴۱ | ۸۲ | ٪۱۴/۵ | ۲۹ | ۰/۰۰۱ |
| T | ٪۵۹ | ۱۱۸ | ٪۸۵/۵ | ۱۷۱ | |
| ژنوتیپ | فراوانی ژنوتیپ در گروه بیمار | | فراوانی ژنوتیپ در گروه کنترل | | |
| C/C | ٪۱ | | ٪۵ | | |
| T/C | ٪۸۰ | | ٪۱۹ | | ۰/۰۰۱ |
| T/T | ٪۱۹ | | ٪۷۶ | | |

## بحث و نتیجه گیری

پلی مورفیسم های مختلفی در ژن های CCR3 و CCR1 گزارش شده اند که با بیماری های مختلف از جمله بیـــــماری بهجت مرتبط می باشند. از جمله این پلی مورفیـــــسم ها rs13092160 و rs13075270 را می توان نام برد. مطالعات بسیار محدودی در مورد ارتباط چندشکـــــلی rs13092160 با بیماری بهجت وجود دارد. پلی مورفیـــــسم rs13092160(C/T) روی کروموزوم ۳ و در موقعیت نوکلئوتید ۴۶۲۱۳۳۰۰ قرار گرفته است. این پلی مورفیسم در منطقه اینترون قرار دارد و اهمیت کلینیکی آن نامعلوم است. تاکنون مطالعه ای روی مکـــــانیسم و نـــــحوه عملکرد این پلی مورفیسم صورت نگرفته است.

در مطالعه Hou و هـــــمکاران در سال ۲۰۱۲ به بررسی پلی مورفیسم rs13092160 و ارتباط آن با بیماری بهجت پرداختند. در این تحقیق افراد بیمار و کنترل از طریق Real Time PCR مورد بررسی قرار گرفتند. بیان ژن های CCR1 و CCR3 در افرادی که



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]

ژنوتیپ CT دارند، افزایش پیدا کرده بود. rs13092160 از طریق افزایش میزان mRNA و پروتئین، با افزایش استعداد ابتلا به بیماری بهجت نقش دارد(۱۹).

در تحقیق حاضر در هر دو گروه بیمار و کنترل فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت TT بیشترین است. با توجه به نتایج آزمون مربع کای میزان P برابر با ۳۸۱/۰ و بزرگ تر از مقدار ۰۵/۰ است که نشان می دهد ارتباط معنادار میان پلی مورفیسم rs13092160 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت وجود ندارد.

مطالعات محدودی روی پلی مورفیسم(C/T) rs13075270 صورت گرفته است. پلی مورفیسم rs13075270 روی کروموزوم ۳ و در موقعیت نوکلئوتیدی ۴۶۲۱۲۲۹۸ قرار دارد. این پلی مورفیسم در اینترون قرار گرفته و اهمیت کلینیکی آن نامعلوم است. تاکنون مطالعه ای روی مکانیسم و عملکرد این پلی مورفیسم صورت نگرفته است. نتایج تحقیق حاضر نشان می دهد که در گروه بیمار فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت CT و در گروه کنترل فراوانی ژنوتیپی هموزیگوت TT بیشتر از سایر ژنوتیپ ها است. اختلاف معنادار میان پلی مورفیسم rs13075270 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت دیده شد( $x^2$=74.453, P<0.05). بنا بر این می توان نتیجه گرفت که وجود ژنوتیپ CT یک عامل مستعدکننده برای بیماری بهجت است.

در مطالعه و همکاران در سال ۲۰۱۲ به بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs13075270 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت پرداختند. در این تحقیق افراد بیمار و کنترل از طریق Real Time PCR مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که rs13075270 روی بیان ژن های CCR1 و CCR3 اثر می گذارد. بیان ژن های CCR1 و CCR3 در افراد واجد ژنوتیپ CT افزایش پیدا کرده بود(۱۹). مطالعات انجام شده در مناطق مختلف جهان تناقضاتی را در زمینه سطح معنی داری این پلی مورفیسم ها نشان دادند. این تفاوت در نتایج می تواند به دلیل ارتباط رخداد پلی مورفیسم ها در جمعیت های مختلف باشد. با توجه به شیوع پایین برخی از آلل ها در جمعیت مورد مطالعه، احتمال یافتن ژنوتیپ هموزیگوت موتانت نیز کاهش می یابد. به ویژه اگر حجم نمونه مورد بررسی کم باشد.

ثانیاً ایران کشوری است که علاوه بر جمعیت زیاد اقوام مختلفی را هم در خود جای داده است و هر قوم می تواند فراوانی آللی مخصوص را داشته باشد. بنا بر این نادیده گرفتن این موضوع می تواند گاهی اوقات نتایج خلاف واقع را نشان دهد. در پلی مورفیسم rs13092160 فراوانی آلل C در افراد بیمار و کنترل به ترتیب ۹ و ۱۱/۵ درصد و فراوانی آلل T در افراد بیمار و کنترل به ترتیب ۹۱ و ۸۸/۵ درصد است. در پلی مورفیسم rs13075270 فراوانی آلل C در افراد بیمار و کنترل به ترتیب ۴۱ و ۱۴/۵ درصد و فراوانی آلل T در افراد بیمار و کنترل به ترتیب ۵۹ و ۸۵/۵ درصد است.

بنا بر این در صورتی که بتوان حجم نمونه زیادی را با در نظر گرفتن این عوامل مورد بررسی قرار داد، می توان با اطمینان بیشتری در مورد معنی دار بودن یا نبودن این پلی مورفیسم ها با بیماری بهجت در بیماران ایرانی بحث نمود.

هم چنین در این مورد نباید برهم‌کنش ژن ها بر هم و محیط نادیده گرفته شود.

## سپاسگزاری

در این مقاله از همکاری کارکنان آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دکتر اکبری و آزمایشگاه تحقیقاتی ژنیران، تشکر و قدردانی می شود.

*Refrences*

1.Mazzoccoli G, Matarangolo A, Rubino R, Inglese M, Cata A. Behçet syndrome from pathogenesis to novel therapies. Clin Exp Med 2016;16:1-2. doi: 10.1007/s10238-014-0328-z.

2.Wozniacka A, Jurowski P, Omulecki A, Kot M, Dziankowska B. Behcets disease leaves the silk road. Adv Dermatol Allergol Pos 2014;31:417. doi: 10.5114/pdia.2014.40943.



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]

3. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçets disease. Yon Med J 2012;53:35-42. doi: 10.3349/ymj.2012.53.1.35.
4. Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behçets disease in Korea. Adam Behçe Dis 2004;2: 59-63. doi: 10.1007/0-306-48382-3_10
5. Ozdemir M, Balevi S, Deniz F, Mevlitoglu I. Pathergy reaction in different body areas in Behçets disease. Clin Exp Dermatol2007;32:85-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02284.x
6. Ombrello MJ, Kirino Y, Bakker PI, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell mediated cytotoxicity. Proce National Acad Sci 2014;111:8867-72. doi: 10.1073/pnas.1406575111
7. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçets disease a comprehensive review. J Autoimmunity 2015;64:137-48. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.013
8. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. New England J Med 2006;354:610-21. doi: 10.1056/NEJMra052723
9. Kufareva I, Salanga CL, Handel TM. Chemokine and chemokine receptor structure and interactions: implications for therapeutic strategies. Immunol Cell Biol 2015;93:372-83. doi: 10.1038/icb.2015.15.
10.Ziarek JJ, Kleist AB, London N, Raveh B, Montpas N, Bonneterre J, et al. Structural basis for chemokine recognition by a G protein coupled receptor and implications for receptor activation. Sci Signal 2017;10: 5756. doi: 10.1126/scisignal.aah5756.
11.Monneau Y, Arenzana F, Lortat H. The sweet spot how GAGs help chemokines guide migrating cells. J Leuk Biol2016;99:935-53. doi: 10.1189/jlb.3MR0915-440R.
12. Podolnikova NP, Kushchayeva YS, Wu Y, Faust J, Ugarova TP. The role of integrins αMβ2 Mac-1 CD11b/CD18 and αDβ2 CD11d/CD18 in macrophage fusion. Am J Pathol 2016;186:2105-16. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.04.001.
13. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 ICAM-1 expression and cell signaling cascades. Free Rad Biol Medicine 2000;28:1379-86.
14.Loetscher P, Pellegrino A, Gong JH, Mattioli I, Loetscher M, Bardi G, et al. The ligands of CXC chemokine receptor 3 I-TAC Mig and IP10 are natural antagonists for CCR3. J Biol Chem2001;276:2986-91. doi: 10.1074/jbc.M005652200
15. Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors positioning cells for host defense and immunity. Annual Rev Immunol 2014; 21;32:659-702. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.
16. Scherrer MA, Rocha VB, Garcia LC. Behçets disease review with emphasis on dermatological aspects. Anais Brasil Dermatol 2017;92:452-64. doi: 10.1590/abd1806-4841.20177359.
17.Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal I, Seyahi E, et al. Genome wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcets disease and epistasis between HLA-B 51 and ERAP1. Nature Genet2013;45:202. doi: 10.1038/ng.2520
18. Zhang Z. Validation of the International criteria for Behcet's disease (ICBD) in China. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(50):S6-7.
19. Hou S, Kijlstra A, Yang P. The genetics of Behcets disease in a Chinese population. Front Med 2012;6:354-9.

[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]

# Investigation of the Association between Rs13075270 and Rs13092160 Polymorphisms of CCR1 and CCR3 Genes with Behcet's Disease

*Mohammadzadehpirbazari M[1], Zarekarizi S[1*], Mirfakhraie R[2]*

**(Received: December 4, 2017 Accepted: March 10, 2018)**

## Abstract

*Introduction:* Behcet's disease is an autoimmune disease that can affect various parts of the body. This disease manifests itself with skin, oral and ocular lesions. Although it is an idiopathic disease, various factors, including environmental and genetic factors, contribute to the onset of it. In this study, the association between two polymorphisms, namely rs13075270 and rs13092160 of CCR1 and CCR3 genes and susceptibility to Behcet's disease were investigated in Iranian population.

*Materials & Methods:* Totally, 100 patients with Behcet's disease and 100 healthy individuals were selected in this study. After DNA sampling and extraction, polymorphisms of CCR1 and CCR3 receptor genes were examined using PCR-RFLP method. The findings were analyzed in SPSS software (Version 22). P-value less than 0.05 were considered statistically significant.

*Findings:* According to the results, the frequencies of CT genotype of rs13092160 polymorphism in the patient and control groups were 18% and 23%, respectively; moreover, the frequencies of TT genotype were 82% and 77%, respectively. Furthermore, the frequencies of CC genotype of rs13075270 polymorphism were 1% and 5%, the frequencies of CT genotype were 80% and 19%, and TT genotype were 19% and 76% in the patient and control groups, respectively.

*Discussion & Conclusions:* In rs13075270 polymorphism, CT genotype is associated with Behcet's disease ($P<0.005$). Moreover, there is no significant difference between the patients with Behcet's disease and the control group regarding the rs13092160 polymorphism.

*Keywords:* Autoimmune diseases, Behcet's disease, Chemokine receptor, Polymorphism

*1. Dept of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Islamic Azad University ,Varamin-Pishva Branch, Varamin, Iran*
*2. Dept of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran*
** Corresponding author Email: shohrehzare@yahoo.com*



[ Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-09 ]

[ DOI: 10.29252/sjimu.27.1.184 ]