View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Repository of Research and Investigative Information

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره بیستم، شمارهٔ ۱، دی ۱۳۹۶، صفحه ۴۲-۳۶

گزارش کوتاه

ارزیابی ارتباط پلی مورفیسم تک نوکلیوتیدی (rs2275913) در ژن اینترلوکین ۱۷ با عفونت مزمن هپاتیت B در مراجعه کنندگان بیمارستان طالقانی تهران

حمیده طایفی نصرابادی (MSc)[۱]، سید رضا محبی (PhD)[۲*]، پدرام عظیم زاده (PhD)[۳]، بهزاد حاتمی (MD)[۲]، شبنم کاظمیان (MSc)[۲]، مهسا سعیدی نیاسر (MSc)[۲]، افسانه شریفیان (MD)[۲]، محمدرضا زالی (MD)[۲]

۱-مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماریهای دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲-مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳-مرکز تحقیقات بیماری‌های منتقله از آب و غذا، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت:۹۶/۵/۱۰، اصلاح: ۹۶/۸/۱۴، پذیرش: ۹۶/۹/۱۲

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری هپاتیت B یکی از دلایل اصلی در التهاب و آسیب های کبدی است که می تواند منجر به عفونت مزمن ویروسی هپاتیت B شود. پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن سایتوکاین ها می تواند بر پاسخ ایمنی میزبان تاثیر بگذارد. اینترلوکین ۱۷ که توسط سلول های Thelper17 تولید می شود مشخص شده که در عملکرد سیستم ایمنی در بیماری های عفونی و التهابی نقش بازی می‌کند. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم در ژن IL-17 (rs2275913) و عفونت مزمن هپاتیت B انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه موردی-شاهدی بر روی ۱۳۰ بیمار مزمن و ۱۳۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انجام شد. افراد بیمار با نتیجه مثبت تست الایزا برای HBsAg و Anti-HBc Ab و افراد شاهد با نتیجه منفی این تست وارد مطالعه شدند. برای تعیین ژنوتیپ در هر دو گروه از DNA استخراج شده از نمونه خون با روش Salting out استفاده شد. تعیین ژنوتیپ با روش PCR-RFLP انجام گرفت.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ در rs2275913 تفاوت معنی داری بین دو گروه بیمار و شاهد نشان نداد. توزیع ژنوتیپ در گروه بیمار به صورت GG ۴۰/۸٪، AG ۴۱/۵٪ و AA ۱۷/۷٪ و در گروه شاهد GG ۴۲/۳٪ وAG ۴۵/۴٪ و AA ۱۲/۳٪ مشخص شد (p=۰/۴۶۹).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه ارتباطی میان پلی مورفیسم در ژن IL-17 rs2275913 با بیماری هپاتیت B مزمن نشان نداد.

واژه های کلیدی: ویروس هپاتیت B، اینترلوکین۱۷، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی.

مقدمه

عفونت با ویروس هپاتیت B یکی از مهم ترین بیماری های عفونی در دستگاه گوارش است. عفونت هپاتیت B در گذشته فراوانی بیشتری داشت. امروزه نیز هنوز ۳۵۰ میلیون نفر در جهان دچار عفونتHBV هستند (۱). وضعیت کلینیکی عفونت HBV با فاکتورهای زیادی از ویروس و میزبان از جمله ژنوتیپ HBV، مسیر عفونت، سن هنگام عفونت و جنسیت تحت تاثیر قرار می‌گیرد. عفونت HBV در بزرگسالان معمولا به صورت حاد، خود محدود شونده و در ۹۰٪ تا ۹۵٪ موارد با احتمال پاک شدن عفونت همراه است. عفونت هپاتیت B در سلولهای کبدی غیر سیتوپاتیک است و آسیب های کبدی با عفونت مزمن هپاتیت B ارتباط دارند که نتیجه ادامه تلاش سیستم ایمنی میزبان برای پاک کردن ویروس از کبد در فرایند بیماری می باشد(۲). به نظر می رسد اختلاف ژنتیکی در ژن های مرتبط با التهاب به خصوص سایتوکاین ها در فرآیند مزمن شدن بیماری هپاتیت B نقش بازی می کنند. مطالعات جدیدی بر روی نقش ژن های سایتوکاین هایی که در التهاب نقش دارند مانند IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-18, IFN و TNF-α انجام شده است (۳). IL-17 خانواده ای از سایتوکاین‌ها می باشد که در پاسخ به التهاب مزمن و حاد شرکت می‌کنند. تاکنون ۶ عضو این خانواده بر اساس شباهت توالی آمینواسیدی شناخته شده اند. IL- A 17 سایتوکاین در این خانواده بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است و با IL-17F بیشترین شباهت را در توالی پروتیینی خود دارد. IL-17 A یک سایتوکاین پیش التهابی ست که در دفاع میزبان علیه عفونت های میکروبی نقش اساسی دارد و در موقعیت های التهابی مختلف مانند بیماری های خودایمنی، اختلالات متابولیکی و سرطان مشارکت دارد. (۴) محل قرارگیری rs2275913 در ژن IL-17 در قسمت پروموتر ژن است که به همین علت می تواند پلی مورفیسم در این ناحیه

* مسئول مقاله: دکتر سیدرضا محبی
آدرس:تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان آیت الله طالقانی، پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۲۵
E-mail:sr.mohebbi@sbmu.ac.ir

بر روی کم یا زیاد شدن بیان این ژن تاثیرگذار باشد(۵). IL-17 جزو سایتوکاین هایی است که توسط Thelper1و Thelper2 ساخته نمیشوند، سلول‌های T تولیدکننده IL-17 Thelper17 (Th17) نامیده میشوند. Th17 سایتوکاین های پیش التهابی مانند IL-17 و IL-۲۲ را ترشح می‌کند که رابطه نزدیکی با ایمنی ضد میکروبی میزبان و التهاب دارند(۶). بیشتر مطالعات ایمونولوژی انجام شده درباره این گروه از سلول‌های T عملکرد آنها در پاکسازی گروه خاصی از میکروارگانیسم های عفونت زا و نقش آنها در القای التهاب و واکنش های مولکولی که در ایجاد تمایز نقش دارند را بررسی می کنند (۷). مطالب زیادی در سال‌های اخیر در ارتباط با عملکردهای IL-17 A در بیولوژی سلول و ارتباط آن با بیماری های مختلف منتشر شده اند (۱۰-۸). در برخی مطالعات نشان داده شد که التهاب مزمن می تواند سنگ بنای پیدایش سرطان باشد. سلول‌های Th17به واسطه نقشی که در پیدایش التهاب به ویژه التهاب مزمن دارند، می‌توانند با پیدایش و پیشرفت سرطان با IL-17 ارتباط داشته باشند (۱۱).

در یک بررسی آنالیزی از چندین مطالعه در کشور چین نشان داده شد که پلی مورفیسم در ژن IL-17 A rs2275913 با افزایش ریسک ابتلا به سرطان ارتباط دارد. (۱۲) در مطالعاتی گزارش شده است که درصد سلول های Th17 در خون محیطی به طور معنی داری در بیماران با عفونت مزمن هپاتیت B افزایش می یابد و با شدت یافتن آسیب کبدی در این بیماران ارتباط دارد. IL-17 می تواند به طور گسترده در پاتوژنز بیماری مزمن کبدی و ایمنی ضد ویروسی شرکت کند(۱۳). با توجه به مطالعاتی که به بررسی ارتباط پلی مورفیسم در ژن سایتوکاین های مختلف و بیماری هپاتیت B پرداخته اند در این مطالعه، ارتباط پلی مورفیسم تک نوکلیوتیدی rs2275913 در ژن IL-17 با عفونت مزمن هپاتیت B بررسی شد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه: این مطالعه مورد- شاهدی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.RIGLD.REC.۱۳۹۶ و اخذ رضایتنامه کتبی از شرکت کنندگان در تحقیق بر روی ۱۳۰ نفر داوطلب سالم و ۱۳۰ نفر بیمار مبتلا به هپاتیت B مراجعه کننده به بیمارستان طالقانی تهران در طول سال های ۱۳۹۲ الی ۱۳۹۵ انجام شد. بیماران گروه مورد براساس آزمایش های الایزا HbsAg و Anti-HBc Ab مثبت وارد مطالعه شدند(۱۴) آزمایش های الایزا با کیت های محصول شرکتDiapro ایتالیا توسط پرسنل مجموعه آزمایشگاه ویروس شناسی پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام شد. از هر یک از افراد بیمار و شاهد ۵ میلی لیتر خون وریدی در لوله های حاوی EDTA گرفته شد و جهت استخراج DNA ژنومی از روش Salting out استفاده شد.

تعیین ژنوتیپ: برای تکثیر ناحیه ژنی مورد نظر ازIL-۱۷ با روش PCR یک جفت پرایمر اختصاصی طراحی شد. برای طراحی پرایمر از نرم افزار Gene Runner و OLIGO7 استفاده شد. این جفت پرایمر یک قطعه ۴۲۵ جفت بازی را در پروموتر ژن تکثیر می کند (جدول ۱). برای بررسی اختصاصیت و عدم اتصال آن به قسمتهای دیگر ژنوم، از نرم افزار BLAST سایت NCBI استفاده شد. PCR در دستگاه ترموسایکلر (Eppendorf) انجام شد و در تهیه مخلوط PCR برای انجام واکنش در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر میزان ۱۰۰ نانوگرم از DNA استخراج شده با ۰/۵ میکرولیتر MgCl، ۲/۵ میکرولیتر بافر، ۰/۵ میکرولیتر از مخلوط dNTP و ۵ پیکومول از هر پرایمر و ۲ واحد آنزیم Taq پلیمراز استفاده شد. برای تهیه مخلوط PCR از محصولات شرکت یکتا تجهیز آزما ساخت کشور ایران استفاده شد.

برنامه PCR به صورت ۱۰ دقیقه دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد شروع و سپس با برنامه ۴۵ ثانیه دناتوراسیون با دمای ۹۵ درجه سانتیگراد و ۴۵ ثانیه دمای ۶۳ درجه سانتی گراد به منظور اتصال پرایمرها و ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به منظور تکثیر برای ۳۵ سیکل پیش رفت و در پایان ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه به منظور تکثیر پایانی انجام شد.

جدول ۱. مشخصات پرایمرها

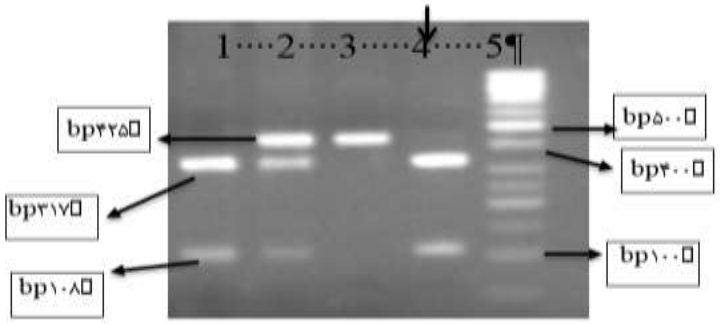
جهت پرایمر	توالی	درصد GC	دمای اتصال
Forward	5’-TTGACCCATAGCATAGCAGC-3’	۵۰	۵۳/۳۷
Reverse	5’-CTCCATAGTCAGAACCCAGC-3’	۵۵	۵۳/۰۴

برای تعیین ژنوتیپ در پلی مورفیسم rs2275913 از روش RFLP استفاده شد. در این بررسی برای برش قطعه موردنظر، از آنزیم محدودالاثر XagI برای مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد استفاده شد. برای مشاهده، محصولات PCR و RFLP روی ژل آگارز ۱ درصد و ۳ درصد برده شد. بر اساس جداسازی قطعات DNA بر روی ژل، ژنوتیپ افراد مورد مطالعه تعیین شد. برای تایید نتایج RFLP، ۵درصد از نمونه ها توسط روش تعیین توالی مستقیم هم تعیین ژنوتیپ شدند. برای تحلیل نتایج سکانس از نرم‌افزار BioEdit استفاده شد.

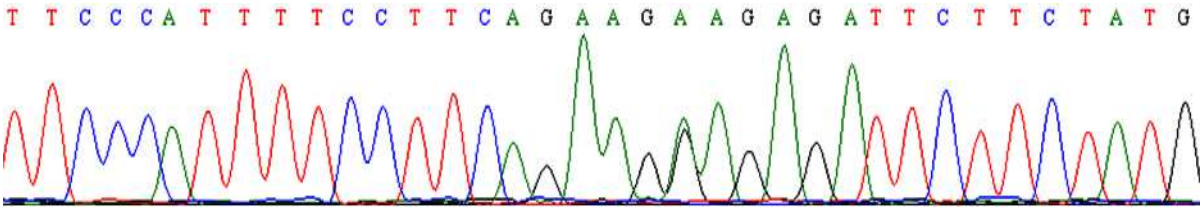
تجزیه و تحلیل آماری: آنالیز تحلیلی داده های کمی (سن) با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون t-test و داده های کیفی (ژنوتایپ و جنسیت) با استفاده از تست آماری مربع کای بررسی شدند. به علت محدودیت در تعداد نمونه ها امکان یکسان سازی از نظر سن و جنس بین دو گروه شاهد و بیمار وجود نداشت. به همین علت از آزمون رگرسیون لجستیک برای حذف عوامل مداخله گر سن و جنس استفاده شد و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B شرکت داشتند که از این تعداد ۷۲ مرد (۵۵/۳۸ درصد) و ۵۸ زن (۴۴/۶۲درصد) با میانگین سنی ۱۵/۳۵±۴۲/۶ سال بودند. در ۱۳۰ نفر شاهد ۴۶ مرد (۳۵/۳۸ درصد) و ۸۴ زن (۶۴/۶۲ درصد) با میانگین سن ۱۵/۳۵±۴۸/۰۷ سال شرکت داشتند. تعیین ژنوتیپ با توجه به الگوی برشی آنزیم XagI انجام شد. در ژنوتیپ AA جایگاه برشی برای آنزیم وجود ندارد. ژنوتیپ AG قطعات ۴۲۵ و ۳۱۷ و ۱۰۸ جفت بازی و در ژنوتیپ GG دو قطعه ۳۱۷ و ۱۰۸ جفت بازی ایجاد می شود. نتیجه RFLP بر روی ژل آگارز در شکل ۱ قابل ملاحظه است. تعیین توالی مستقیم توسط شرکت ژن فن اوران برای ۵ درصد از نمونه ها انجام شد و یافته های به دست آمده توسط روش RFLP را برای این نمونه ها تایید کرد (شکل ۲). اختلاف معنی داری در توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و شاهد مشاهده نشد($p=۰/۴۶۹$)(جدول ۲).



شکل ۱. نمونه (۱،۴) مربوط به ژنوتیپ AA. نمونه (۲) ژنوتیپAG. (۳) ژنوتیپ GG. (5) مارکر با اندازه ۵۰ جفت بازی



شکل ۲. یک نمونه از نتایج تعیین توالی مستقیم بر روی محصول PCR بیمار HBV دارای ژنوتیپ هتروزیگوت AG. جایگاه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2275913 در نمودار با پیکان تیره مشخص گردیده است. دو پیک A (رنگ سبز) و G (رنگ مشکی) بر روی هم افتاده اند و نشاندهنده ژنوتیپ هتروزیگوت است

جدول ۲. مقایسه فراوانی و توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و شاهد

متغیر / گروه	GG تعداد(درصد)	AG تعداد(درصد)	AA تعداد(درصد)
بیمار	۵۳(۴۰/۸)	۵۴(۴۱/۵)	۲۳(۱۷/۷)
شاهد	۵۵(۴۲/۳)	۵۹(۴۵/۴)	۱۶(۱۲/۳)
مجموع	۱۰۸(۴۱/۵)	۱۱۳(۴۳/۵)	۳۹(۱۵)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ارتباطی میان پلی مورفیسم (rs2275913) در IL-A در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده شند. در حالی که در مطالعات مختلفی نقش IL-17 در بیماریزایی بیماری های مزمن کبدی و ایمنی ضد ویروسی نشان داده شده است. این مطالعات شواهدی مبنی بر ارتباط مسیر عملکرد IL-17 با واسطه های ایمنی در جراحات کبدی را نشان می دهند (۱۵). همچنین نشان داده شد که فراوانی سلول‌های Th17 که تولید کننده اینترلوکین ۱۷ هستند در بیماران با HBV مزمن افزایش می یابد. (۱۶).

IL-17 و دیگر سایتوکین های مرتبط با Th17 باعث تشدید بیماری های کبدی می شوند. این نتایج نشان می دهند که سلول های Th17 تنها به القای ایمنی سلولی ضد ویروسی در عفونت HBV حاد کمک نمی کنند بلکه در پاسخ های التهابی به عفونت مزمن HBV هم نقش دارند(۱۷). بررسی اهمیت و تاثیر پلی مورفیسم ژن IL-17 در مطالعات ژنتیکی و بالینی متعددی در جمعیت های مختلف انجام گرفته و ارتباط پلی مورفیسم IL-17A با بیماری های مختلفی مشخص شده است.

در مطالعه ای در چین ارتباط میان پلی مورفیسم در ژن IL-17 و ریسک ابتلا به سرطان گوارشی نشان داده شده است (۱۸). در بررسی دیگری در چین مشخص شد در بیماران با HBV مزمن به طور مشخص تحریک سلول های Th17 که تولید کننده IL-17 هستند، افزایش می یابد (۱۹). بررسی های گذشته در ارتباط با پلی مورفیسم در ژن های مختلف و بیماری هپاتیت B نیز نتایج متفاوتی داشته اند. یک مطالعه ارتباط پلی مورفیسم در ژن اینترلوکین۲۰ و خطر ابتلا به عفونت مزمن هپاتیت B در بیماران ایرانی را بررسی کرده و عدم همبستگی بین آنها مشخص شده بود (۲۰).

در مطالعه دیگری وجود ارتباط میان پلی مورفیسم در ژن شماره ۱ گیرنده اینترفرون گاما و بیماری مزمن ناشی از ویروس هپاتیتB نشان داده شده بود. (۲۱) در یک بررسی در جمعیت چین مشخص شد که IL-17A می تواند ژن کاندید برای نشان دادن احتمال ابتلا به سیروز کبدی در نتیجه گسترش عفونت مزمن هپاتیت B باشد (۲۲).

در یک مطالعه دیگر هم در چین Ren و همکاران با بررسی ۱۲۰۸ نفر بیمار و شاهد نشان دادند که پلی‌مورفیسم‌های rs763780 و rs2275913 در ژن IL-17 با عفونت هپاتیت B در ارتباط دارند(۲۳). در مطالعه دیگری در جمعیت ایرانی مشخص شد که بین پلی مورفیسم از ژن IL-17F rs763780 با عفونت مزمن هپاتیت B ارتباط معنی داری وجود ندارد(۲۴). برخلاف مطالعه

Ren و همکاران (۲۳) در چین نتایج این تحقیق نتوانست ارتباط معنی داری میان ژنوتیپ های بررسی شده در ژن IL-17A rs 2275913 و بیماری مزمن هپاتیت B نشان دهد. یکی از علت ها می تواند تفاوت جغرافیایی و نژادی در جمعیت مورد بررسی باشد. همچنین ممکن است با بررسی تعداد بیشتر افراد بیمار و شاهد و یا پلی مورفیسم‌های دیگر در ژن اینترلوکین ۱۷ به نتایج متفاوتی رسید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و از تمامی همکاران بخش پذیرش و نمونه گیری مرکز تحقیقات به ویژه آقای مهدی طلوعی مقدم و همچنین خانمها فرحناز جباریان، مریم متانی بورخیلی، تقدیر و تشکر می گردد.

Analysis of Association between IL-17 gene rs2275913 Single Nucleotide Polymorphism and Chronic Hepatitis B Infection

H. Tayefinasrabadi (MSc)[1], S.R. Mohebbi (PhD)[•2], P. Azimzadeh (PhD)[3], B. Hatami(MD)[2], Sh. Kazemian (MSc)[2], M. Saeedi Niasar (MSc)[2], A. Sharifian (MD)[2], M.R. Zali (MD)[2]

1.Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Gastroenterology and Liver Diseases Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

2.Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Gastroenterology and Liver Diseases Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

3.Foodborne and Waterborne Diseases Research Center, Gastroenterology and Liver Diseases Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(1); Jan 2018; PP: 36-42

Received: Aug 1st 2017, Revised: Nov 5th2017, Accepted: Dec 3rd 2017

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Hepatitis B disease is one of the main causes of inflammation and liver damage that can lead to chronic hepatitis B virus infection. Single nucleotide polymorphism in the cytokines gene can affect the host immune response. Interleukin 17 produced by Thelper17 cells has been shown to play a role in immune function in infectious and inflammatory diseases. This study was conducted to investigate the association between polymorphism in IL-17 gene (rs2275913) and chronic hepatitis B infection.

METHODS: This case-control study was performed on 130 chronic patients as a case group and 130 healthy individuals as control. Patients with positive result of ELISA test for HBsAg and Anti-HBc Ab and control subjects with negative result of this test were enrolled. PCR-RFLP was used to genotype extracted DNA from blood samples.

FINDINGS: The genotype frequencies of rs2275913 did not show significant difference between patients and control groups. Distribution of genotypes inpatients were, 40.8% GG, 41.5% AG, 17.7% AA and in control group were, 42.3% GG, 45.4% AG, 12.3% GG (p=0.469).

CONCLUSION: The results of study showed no relation between IL-17 gene polymorphism rs2275913 and chronic HBV.

KEY WORDS: *Hepatitis B virus, Interleukin-17, Single Nucleotide Polymorphism*.

Please cite this article as follows:

Tayefinasrabadi H, Mohebbi SR, Azimzadeh P, Hatami B, Kazemian Sh, Saeedi Niasar M, Sharifian A, Zali MR. Analysis of Association between IL-17 gene rs2275913 Single Nucleotide Polymorphism and Chronic Hepatitis B Infection. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(1):36-42.

•Corresponding Author: S.R. Mohebi (PhD)

Address: Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Ayatollah Taleghani Hospital, Gastroenterology and Liver Diseases Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

Tel: +98 021 22432525

E-mail: sr.mohebbi@sbmu.ac.ir

References

1.Wang L, Chen S, Xu K. IL-17 expression is correlated with hepatitis B related liver diseases and fibrosis. Ijmm. 2011;27:385-392

2.Walsh R, Locarnini S. Hepatitis B precore protein: pathogenic potential and therapeutic promise. Yonsei Med J. 2012; 53(5), 875-885.

3.Xi X.E, Liu Y, Lu Y, Huang L, Qin X, Li S. Interleukin-17A and interleukin-17F gene polymorphisms and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk in a Chinese population. Med Oncol.2015; 32(1), 355.

4.Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. Cytokine. 2013; 64(2), 477-485.

5.Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. RMD Open 2017;3:

6.O'Quinn D, Palmer M, Lee Y, Weaver C. Emergence of the Th17 pathway and its role in host defense. Adv Immunol 2008; 99: 115-63

7.Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med 2009;361: 888–98.

8.Jiang Y, Li G, Yi D, Yu P. A meta-analysis: The association between interleukin-17 pathway gene polymorphism and gastrointestinal diseases. Gene 572 (2015) 243–251

9.Qinghai Z, Yanying W, Yunfang C, et al. (2014) Effect of interleukin-17A and interleukin-17F gene polymorphisms on the risk of gastric cancer in a Chinese population. Gene 537:328–332.

10.Chen J, Deng Y, Zhao J, et al. (2010) The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis. J Clin Immunol 30:539–545.

11.Horlock C, Stott B, Dyson PJ, et al. The effects of trastuzumab on the CD4+CD25+FoxP3+ and CD4+IL17A+ Tcell axis in patients with breast cancer. Br J Cancer 2009, 100(7): 1061-1067.

12.Niu Y. M, Yuan H, Zhou Y. Interleukin-17 gene polymorphisms contribute to cancer risk. Mediators Inflamm, 2014, 128490.

13.Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. Cell Mol Immunol 2010;7: 250-254

14.Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261-83

15.Wang L, Chen S, Xu K. IL-17 expression is correlated with hepatitis B-related liver diseases and fibrosis. ijmm.2011; 385-392

16.Zhang J-Y, Zhang Z, Lin F ,et al. Interleukin-17–producing CD4+ T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010, 51: 81–91.

17.Isogawa M, Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection. Hepatology Research 2015; 45: 179–189

18.Dean Y, Shi N, Pan C, Chen H-L, Zhang S-Z. Association between the Interleukin-17A -197G>A (rs2275913) Polymorphism and Risk of Digestive Cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014, 15 (21), 9295-9300

19. Zhao R, Yang X, Dong J, et al. Toll-like receptor 2 promotes T helper 17 cells response in hepatitis B virus infection. Int J Clin Exp Med 2015;8(5):7315-7323

20.Mirfakhar F, Mohebbi S R, Hosseini S, Azimzadeh P, Derakhshani S, Sarbazi M R, et al . Lack of association between Single Nucleotide Polymorphism (rs1400986) in Interleukin-20 Gene and Chronic Hepatitis B Virus Infection. JBUMS. 2017; 19 (4) :28-35

21.Khanizadeh S, Ravanshad M, Mohbbi R, et al. The relationship between -611G/A (SNP) at promoter of interferon-γ receptor 1 gene and chronic HBV infection. AMUJ. 2012; 15(66): 10-18

22.Ge J, Yu Y, Li T, et al. IL-17A G197A gene polymorphism contributes to susceptibility for liver cirrhosis development from patients with chronic hepatitis B infection in Chinese population. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(6): 9793–9798.

23.Ren W, Wu Z, Ma R, Liu Z, Wang Y, Wu L, Liu S,Wang Z. Polymorphisms in the IL-17 Gene (rs2275913 and rs763780) Are Associated with Hepatitis B Virus Infection in the Han Chinese Population . Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2017, 21(5): 286-291.

24.Tayefinasrabadi H, Hosseini M, Mohebbi SR, Azimzadeh P, Zali MR. Association between rs763780 polymorphism in IL-17 gene and chronic hepatitis B infection in the patients referring to Taleghani Hospital, in Tehran, Iran. KMUJ 2016; 20(80): 69–75