



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته ایمونولوژی

عنوان

بررسی میزان سرمی IL-37 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک (PU) آلوده به هلیکوباکتریپیلوری و
ارتباط بیماری با پلی مورفیسم های ژنی rs3811047 و rs2723176

توسط

الهام داورپناه

استاد راهنما

دکتر عبدالله جعفرزاده

سال تحصیلی (مهر ۹۸)

شماره پایان نامه: (۵۳۰)

تاریخ: ۹۸/۷/۱۷

بسمه تعالی



شماره: ۹۸/۲/۵۴۹

صور جلسه دفاع از پایان نامه

که اخذ شد: ۱۴/۱۳/۹۸

دانشگاه علوم و پزشکی کرمان

تخصصان تکمیلی دانشکده

جلسه دفاع پایان نامه **خاتم الهام داوودزاده** کارشناس ارشد رشته ایمنی شاسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان
 " بررسی میزان سرخی اپتروکونین - ۳۷ (IL-37) در بیماران مبتلا به زخم پدیک (PU) آلوده به هلیکوباکتری پیلوری و ارتباط بیماری با
 پس موزیسیم های ژنی rs3011047 و rs2723176 در ژن IL-37 در ساعت ۱۰ روز چهارشنبه مورخ ۹۸/۷/۱۷ حضور انصار محرم
 هیات داوران تشکیل از

صفت	نام و نام خانوادگی	امضا
رئیس هیات داوران (اول)	جناب آقای دکتر عبدالله جعفرزاده	
نایب استاد (اول)	_____	
رئیس هیات مشاور	_____	
نایب استاد مشاور (دوم)	_____	
عضو هیات داوران (داخلی)	سرکار خاتم دکتر فرناز صدیقی	
عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر شهریار دبیری	
رئیس هیات تخصصی تکمیلی	سرکار خاتم دکتر نورات محمودی	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۲۰ مورد تأیید قرار گرفت.



چکیده:

مقدمه و اهداف: واکنش های ایمنو پاتولوژیک نقش مهمی در توسعه بیماری های دستگاه گوارش مرتبط با هلیکوباکتری پیلوری دارد. اینترلوکین-37 (IL-37) یکی از اعضای خانواده IL-1 است که به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی شناخته می شود و نقش مهمی را در سرکوب پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی ایفا می کند. IL-37 عمدتاً توسط سلول های تک هسته ای محیطی، ماکروفاژها، سلول های اپیتلیال، دندریتیک سل ها و سلول های T پس از تحریک با سایتوکاین های التهاب آفرین بیان می شود. هدف از این مطالعه اندازه گیری سطح سرمی IL-37 و همچنین تعیین SNP های جایگاه های rs3811047(-6962 A/G) و rs2723176 (-6962 A/C) در ژن IL-37 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک آلوده به هلیکوباکتری پیلوری است.

روش ها: از 100 بیمار مبتلا به زخم پپتیک (PU)، 100 فرد آلوده به هلیکوباکتری پیلوری فاقد علائم بالینی (AS) و 100 فرد سالم به عنوان گروه کنترل که از نظر سن و جنس مطابقت داده شده بودند، نمونه خون جمع آوری گردید. سطح سرمی سایتوکاین IL-37 با استفاده از روش الیزا اندازه گیری شد. از نمونه های خون کامل DNA نیز استخراج گردید و SNP های ذکر شده با استفاده از تکنیک ARMS-PCR تعیین شدند.

یافته ها: میانگین سطح سرمی IL-37 در بیماران PU به طور معناداری بالاتر از افراد AS و گروه کنترل بود (به ترتیب با $P < 0/0001$ و $P < 0/0001$). بر اساس جنسیت، میانگین سطح سرمی IL-37 در بین زنان و مردان در هیچ کدام از گروه ها تفاوت معناداری نداشت. علاوه بر این، میانگین سطح سرمی IL-37 در افراد آلوده به هلیکوباکتری پیلوری $CagA^+$ به طور معناداری بیشتر از افراد آلوده به هلیکوباکتری پیلوری $CagA^-$ در گروه های PU و AS بود (به ترتیب با $P < 0/0001$ و $P < 0/0001$). در بیماران PU، فراوانی ژنوتایپ GG و آلل G در rs3811047 و ژنوتایپ CC و آلل C در rs2723176 در مقایسه با افراد سالم از نظر زخم پپتیک (گروه کنترل + AS)، به طور قابل توجهی بیشتر بود (به ترتیب با $P < 0/003$ و $P < 0/005$ برای rs3811047 و به ترتیب با $P < 0/0045$ و $P < 0/006$ برای rs2723176). حضور ژنوتایپ AG و GG و آلل G در جایگاه rs3811047 و ژنوتایپ AC و CC و آلل C در جایگاه rs2723176 به طور قابل توجهی شانس ابتلا به زخم پپتیک را افزایش

می دهند (به ترتیب با $P < 0.009$ و $P < 0.001$ برای rs3811047 و به ترتیب با $P < 0.003$ ، $P < 0.001$ و $P < 0.002$ برای rs2723176). در گروه PU، میانگین سطح سرمی IL-37 در افراد دارای آلل A در جایگاه rs2723176 به طور معناداری بیشتر از افراد دارای آلل C در این جایگاه بود ($P < 0.05$). در گروه های AS و NHC، میانگین سطح سرمی IL-37 در افراد دارای ژنوتیپ AA یا آلل A در جایگاه rs2723176 به طور معناداری بیشتر از افراد دارای ژنوتیپ CC یا آلل C در این جایگاه بود (به ترتیب با $P < 0.001$ و $P < 0.002$ برای گروه AS و به ترتیب با $P < 0.001$ و $P < 0.001$ برای گروه NHC).

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان دادند که مقادیر IL-37 در سرم افراد مبتلا به زخم پپتیک آلوده به هلیکوباکتریلوری، احتمالاً به منظور کاهش التهاب حاصل از بیماری به طور تنظیمی افزایش یافته است. تولید IL-37 ممکن است تحت تاثیر وضعیت فاکتور بیماری زا *CagA* قرار گیرد. حضور ژنوتیپ GG و آلل G در rs3811047 و ژنوتیپ CC و آلل C در rs2723176 ممکن است باعث افزایش خطر ابتلا به زخم پپتیک شود. هم چنین سطح سرمی IL-37، احتمالاً تحت تاثیر تغییرات ژنتیکی در SNP rs2723176 قرار می گیرد، بطوریکه ژنوتیپ CC و آلل C از این پلی مورفیسم ممکن است باعث کاهش بیان IL-37 شوند.

کلمات کلیدی: زخم پپتیک، هلیکوباکتریلوری، IL-37، پلی مورفیسم ژنی، rs2723176، rs3811047.

Abstract

Background and Objectives: The immunopathologic responses play a major role in the development of H. pylori (HP)-related gastrointestinal diseases. IL-37 is an anti-inflammatory cytokine with potent suppressive effects on innate and adaptive immune responses. Here, we investigated the IL-37 levels and two single nucleotide polymorphisms (SNPs) including rs3811047 and rs2723176 in IL-37 gene in HP-infected patients to identify any relationship.

Methods: Three groups, including 100 HP-infected PU patients, 100 HP-infected asymptomatic (AS) subjects and 100 non-infected healthy control (NHC) subjects were enrolled

to study. Serum IL-37 levels and the genotyping at rs3811047 and rs2723176 were determined using ELISA and ARMS-PCR methods, respectively.

Results: Significantly higher IL-37 levels were observed in PU patients compared with AS and NHC groups ($P < 0.0001$). In both PU and AS groups, the CagA+ HP-infected participants displayed higher IL-37 levels compared with those infected with CagA⁻ strains ($P < 0.0001$). There were significant differences between PU, AS and NHC groups regarding the distribution of genotypes and alleles at rs3811047 and rs2723176 SNPs. The genotype GG and allele G at IL-37 rs3811047 SNP, and the genotype CC and allele C at IL-37 rs2723176 SNP more frequently expressed in PU patients than total healthy subjects (AS + NHC groups) and were associated with an increased risk of PU development (genotype GG: RR= 3.08, $P < 0.009$; allele G: RR= 2.94, $P < 0.01$; genotype CC: RR= 5, $P < 0.01$; and allele C: RR= 0, $P < 0.02$, respectively). The PU patients having allele A at IL-37 rs2723176 SNP expressed higher amounts of IL-37 compared with patients having allele C at the same position ($P < 0.05$). In AS carriers and NHC individuals, the IL-37 levels in subjects having genotype AA or allele A at IL-37 rs2723176 SNP were higher than those having genotype CC or allele C at the same location ($P < 0.01$ and $P < 0.02$ for AS group; $P < 0.0001$ and $P < 0.001$ for NHC subjects, respectively).

Conclusion: The increased IL-37 levels may consider as a valuable marker of PU development in HP-infected individuals. The SNPs rs3811047 and rs2723176 were associated with PU development. The CagA status of HP and IL-37 rs2723176 SNP may affect the IL-37 levels.

Keywords: Helicobacter pylori, Interleukin-37, Peptic ulcer, Gene polymorphisms.



**KERMAN UNIVERSITY
OF MEDICAL SCIENCES**

Faculty of Medicine

In partial fulfilment of the requirement for the Degree MSc

Title

Evaluation of the serum levels of IL-37 in Helicobacter pylori-infected peptic ulcer (PU) patients and its association with rs3811047, rs2723176 gene polymorphisms

By

Elham Davarpanah

Supervisor

Abdollah Jafarzadeh (Ph.D)

Date (October, 2019)

Thesis No: (530)