فصلنامه علمی پژوهشی دانش زیستی ایران
جلد ۱۵- شماره ۴- زمستان ۱۳۹۹

مقاله تحقیقی

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم‌های **rs11639084** و **rs4774388** ژن **RORA** با استعداد ابتلا به بیماری بهجت

پریسا زارعی[1]، شهره زاع کاریزی[1,*]، مریم عیدی[1]

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

***مسئول مکاتبات:** ایمیل: shohrehzare@yahoo.com

محل انجام تحقیق: گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین – پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین – پیشوا، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۵/۲۶ تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۶/۲۶

چکیده

بهجت یک بیماری خودایمن و مزمن است که چندین سیستم بدن را درگیر کند. پاتوژنز بیماری بهجت شامل عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی می‌باشد، با این حال هنوز علت این بیماری ناشناخته است. پلی‌مورفیسم در ژن‌های مختلفی در بروز بیماری بهجت موثر می‌باشند. در تحقیق حاضر به بررسی ارتباط ۲ پلی‌مورفیسم ژن RORA در بیماران مبتلا به بیماری بهجت پرداخته شده است. در این مطالعه ۱۰۰ فرد مبتلا به بیماری بهجت به عنوان مورد، هم‌چنین ۱۰۰ فرد سالم به عنوان شاهد انتخاب شدند. DNA ژنومی از لوکوسیت‌های خون محیطی استخراج شد. جهت بررسی پلی‌مورفیسم‌های rs11639084 و rs4774388 ژن RORAاز روشARMS-PCR۴ استفاده شد. محصولات روی ژل آکریلامید ۱۲٪ برده و قطعات بررسی شدند. آزمون مربع کای به منظور بررسی تفاوت بین فراوانی آللی و ژنوتیپی افراد بیمار و کنترل با استفاده از نرم افزار SPPS ver16 انجام شد. میزان خطر نسبی با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک بررسی گردید. فراوانی سه ژنوتیپ CC، CT و TTچند شکلی rs11639084 در گروه بیمار به ترتیب ۶۷، ۳۰ و ۳ و در گروه شاهد به ترتیب ۶۱، ۲۸ و ۱۱ می‌باشد. فراوانی ژنوتیپ CC، CT و TTچند شکلی rs4774388 در گروه بیمار ۷، ۴۰ و ۵۳ و در گروه شاهد ۲۱، ۶۰ و ۱۹ می‌باشد. تفاوت معناداری بین فراوانی آللی و ژنوتیپی چندشکلی rs4774388 با استعداد ابتلا به بیماری وجود دارد ($P<0.005$). نتایج نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین برخی پلی‌مورفیسم‌های ژن RORA و بیماری بهجت می‌تواند وجود داشته باشد و این امر مطالعات بیشتر در این زمینه را می‌طلبد.

واژه های کلیدی: بیماری بهجت، بیماری‌های خود ایمنی، ژن *RORA* و4ARMS-PCR

مقدمه

واژه‌ی خودایمنی اغلب به هر بیماری که در آن پاسخ‌های ایمنی به طور اشتباه با آسیب‌های بافتی خودی همراه باشد به کار می‌رود. خودایمنی حاصل شکست سازوکارهای تحمل به خود در سلول‌های T و B است که منجر به عدم تعادل بین فعال شدن لنفوسیت‌ها و سازوکارهای کنترلی است (۱) . فاکتورهای اصلی که در ایجاد خودایمنی نقش دارند، استعداد ژنتیکی و محرک‌های محیطی همانند عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی موضعی می‌باشند. سازوکارهای اجرایی متعددی مسئول آسیب بافتی در بیماری‌های مختلف خود ایمنی هستند. این سازوکارها شامل کمپلکس‌های ایمنی، اتوآنتی‌بادی‌های گردشی و لنفوسیت‌های T خود واکنشگر است (۲). بیماری‌های خودایمن به دو دسته بیماری‌های خودایمن مختص به یک

ارگان و بیماری‌های خودایمن منتشر یا سیستمیک که در آن ها بافت‌های متعددی درگیر می‌شوند، طبقه‌بندی می‌شوند (۳). بهجت[1] یک بیماری التهابی سیستمیک است که به علت اختلال در سیستم ایمنی به وجود می‌آید. در بیماری بهجت سیستم ایمنی به طور غیر قابل پیش بینی شروع به تولید بیش از حد مواد التهاب‌زا می‌نماید. این التهاب بیش از حد، روی رگ‌های خونی به خصوص رگ‌های بسیار کوچک تاثیر گذاشته و در نتیجه نشانه‌های آن در هر جایی که ذخایر خونی وجود داشته باشد به صورت لکه‌های ملتهب ظاهر می‌شود (۴). از دیگر علائم بالینی آن می توان به آفت دهان، زخم ژنیتال، التهاب چشمی، ضایعات پوستی و با فرکانس کمتر درگیری مفاصل، عروق، دستگاه عصبی مرکزی و دستگاه گوارش اشاره کرد، علائم اغلب هم‌زمان با هم رخ نمی‌دهند اما بروز آن‌ها در هر زمانی ممکن است (۵). شیوع این بیماری در کشورهایی که در طول جاده ابریشم هستند از جمله ایران بیشتر می‌باشد، به طوری که فراوانی آن در ایران ۸۰ نفر به ازای هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر برآورد شده است. البته فراوانی این بیماری در مناطق شمال و شمال غربی ایران بیشتر از سایر نقاط است (۵). شیوع بهجت در کشورهای مدیترانه وخاورمیانه بین ۱/۱۰۰۰ تا ۱/۱۰۰۰۰ و در کشور ترکیه حدود ۴۲۰ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است (۶). بیماری بهجت یک بیماری تک‌علتی نیست، عوامل متعددی از جمله زمینه‌ی ژنتیکی فرد، فاکتورهای محیطی از جمله عفونت‌ها و سیستم ایمنی در ایجاد این بیماری دخالت دارند. مطالعات نشان داده که پلی‌مورفیسم ژن‌های درگیر در ایمونوپاتوژنز بیماری در ترکیب با فاکتورهای محیطی نقش مهمی در پیش برد این بیماری دارد (۷). در این مطالعه به بررسی ارتباط چندشکلی‌های ژن RORa با استعداد ابتلا به بیماری بهجت پرداخته شده است. RORa یکی از سه ژن گیرنده هسته ای RAR (α، β و γ) است که در 15q22.2 قرار دارد و یک فعال کننده رونویسی به نام NR1f1 با ۵۵۶ اسید آمینه را کد می‌کند که در دسته گیرنده های هسته‌ای وابسته به هورمون‌های استروئیدی است (۸). ژن RORa در بسیاری از بافت‌ها از جمله مغز، ریه، کلیه و کبد بیان می‌شود و بیش‌ترین میزان بیان را در بافت‌های عصبی به ویژه در مخچه و تالاموس دارد. RARa نقش کلیدی در تمایز سلول‌های Th17، ساعت بیولوژیک و التهاب بازی می‌کند. همچنین می‌تواند تمایز برخی از سایتوکاین‌ها از جمله Il-17 را به صورت مستقیم و غیر مستقیم کنترل کند (۹). القاء بیان RARa به وسیله TGF-β و IL-6 منجر به تمایز سلول‌های Th17 و تولید IL-17 می‌شود. هر چند RORa بیان IL-6 را فعال کرده و به این ترتیب در تمایز Th17 نقش بازی می‌کند.همچنین، RORa پاسخ‌های التهابی، نمو سلول‌های عصبی، متابولیسم استخوان و تصلب شرائین را نیز تنظیم می‌کند (۱۰). براین اساس در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11639084 و rs4774388 ژن RORA با استعداد ابتلا به بیماری بهجت پرداخته شد.

مواد و روش ها

جامعه آماری

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به بهجت (۴۴ نفر مرد و ۵۶ نفر زن) وارد مطالعه شدند. بیماران از ۱۴ تا ۶۵ سال (میانگین سنی آن ها ۳۵/۷ سال و انحراف معیار 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 (۱۱). همزمان ۱۰۰ فرد سالم فاقد بیماری بهجت یا سایر بیماری‌های 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. پس از توضیح هدف تحقیق و تکمیل فرم مشخصات بیماران و کسب رضایت‌نامه نمونه ها از آن‌ها گرفته شد.

استخراج DNA از خون محیطی و تعیین کیفیت و کمیت آن

[1] -Behcet

۵ سی‌سی خون محیطی از ورید افراد مورد مطالعه را به لوله‌های حاوی EDTA (به ازای هر ۱ سی‌سی خون ۱۰۰ میکرولیتر EDTA میلی مولار) منتقل کرده و تا زمان استخراج در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. DNA با روش نمک اشباع استخراج شده و غلظت و کیفیت DNA استخراج شده با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۶۰ نانومترمورد بررسی قرار گرفت و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ برای نمونه‌ها کنترل شد.

بررسی پلی‌مورفیسم rs11639084 و rs4774388

در این مطالعه جهت تعیین ژنوتیپ چندشکلی‌های rs11639084 و rs4774388 از روش 4ARMS-PCR استفاده شد. توالی پرایمرهای اختصاصی جهت بررسی دو SNP فوق در جدول ۱ ارائه شده است. واکنش PCR در حجم ۱۵ µL شامل: ۱۰ میکرولیتر H2O، 1XPCR Buffer، ۰/۵ میکرولیتر MgCl2 (50mM)، ۰/۲ میکرولیتر dNTP (10µm)، ۱۰۰ نانوگرم DNA، ۵ پیکومول از مخلوط پرایمر داخلی و خارجی صورت گرفت. برنامه دمایی و زمانی واکنش زنجیره‌ای پلیمراز نیز به شرح زیر صورت گرفت: برای rs11639084، ابتدا دناتوراسیون اولیه به مدت ۲ دقیقه، سپس ۲۸ سیکل، ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه و ۶۳ درجه به مدت ۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه به مدت ۴۵ ثانیه. برای چند شکلی rs4774388، دناتوراسیون اولیه به مدت ۲ دقیقه، سپس به مدت ۳۲ سیکل، ۹۵ درجه‌ی سانتی گراد به مدت ۵۰ ثانیه و ۶۲ درجه به مدت ۵۰ ثانیه و ۷۲ درجه به مدت ۵۰ ثانیه. برای هر دو واکنش نیز تکثیر نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه انجام شد. تمامی محصولات PCR، روی ژل آکریلامید ۱۲ درصد بررسی شدند. در ضمن جهت تایید نتایج، یک نمونه از هر ژنوتیپ تعیین توالی شد.

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت بررسی چند شکلی های rs11639084 و rs4774388.

پلی مورفیسم	نام پرایمر	توالی پرایمر	طول محصول PCR
rs4774388	FO	CTGTGAGACCCTTTGACAACAGTACGTG	412bp
	RO	TGAGGAAGAGTCCTTAGGAAGGGATGTC	
	FI	CGGCATGATATTCATCGTCAAATCTGTTGC	197 (C allele)
	RI	GCTGAGATGGAGACATCACAGAATGTCA	273 (T allele)
rs11639084	FO	GTATTTGCATTTGTCATCCTTATCAACC	321bp
	RO	AACTGTGGGCAAGTTATTTAACCTCTCT	
	FI	GTTGCCAGCTAATGTTTATTGCATAATC	162 (C allele)
	RI	TGGAGGCTTTAGTCTCTGGAACATATTA	215 (T allele)

آنالیز آماری

آنالیز آمـــاری داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. توزیع ژنوتیپ های هر پلی‌مورفیسم و فراوانی آللی در دو گروه بیـــمار و کنـــترل و انحراف از تعادل هاردی -واینبرگ با اســـتفاده از آزمـــون مربع کای و نرم افزار SNPStats مورد سنجش قرار گـــرفت. هـــم چنین در مورد هر پلی مورفیـــسم برای دو گروه شـــاهد و بیـــمار، میزان نسبت شانـــس (OR) با فاصـــله اطـــمینان ۹۵ درصد محاسبه و میزان P کمتر از ۰/۰۵ به عنـــوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج

در این تحقیق در مجموع ۲۰۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰۰ فرد مبتلا به بیماری بهجت و ۱۰۰ فرد سالم از لحاظ بیماری بهجت انتخاب شدند. به منظور مقایسه دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای سن و جنسیت به ترتیب از آزمون t نمونه‌های مستقل و آزمون کای استفاده شد. تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سن افراد مبتلا به بیماری بهجت (۴/۳۹±۳۸/۴) و افراد سالم (۴/۶۴± ۳۶/۳۹) همچنین جنسیت گروه بیمار و شاهد وجود ندارد (p>۰/۰۵).

***نتایج تعیین ژنوتیپ چندشکلی* rs11639084**

طول محصول کنترل داخلی چندشکلی rs11639084، ۳۲۱ جفت باز می‌باشد. ژنوتیپ CC، دو قطعه ۱۶۱و ۳۲۱ جفت بازی و ژنوتیپ TT دو قطعه ۲۱۵ و ۳۲۱ جفت بازی ایجاد می‌کند. در صورت تشکیل سه قطعه ۱۶۱،۲۱۵و ۳۲۱جفت بازی فرد واجد ژنوتیپ CT است (شکل ۱).

همچنین جهت حصول اطمینان از نتایج Tetra- PCR ARMS- یک نمونه از هر ژنوتیپ تعیین توالی شد (شکل ۲ معرف هر یک از ژنوتیپ ها می‌باشد).

در تحقیق حاضر فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیمار ۶۷ ٪، در گروه شاهد ۶۱٪ و فراوانی ژنوتیپی CT در گروه بیمار ۳۰٪ ، در گروه شاهد ۲۸٪ و فراوانی ژنوتیپی TT در گروه بیمار ۳٪ ، در گروه شاهد ۱۱٪ می‌باشد. همچنین فراوانی آلل C در افراد کنترل ۱۵۰ (۷۵٪) و افراد بیمار ۱۶۴ (۸۲٪)، تعداد آلل T افراد کنترل۵۰ (۲۵٪) و افراد بیمار ۳۶ (۱۸٪) می‌باشد. بررسی اختلاف بین تعداد افراد با آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف در بیماران و نمونه‌های کنترل در سطح (P<۰/۰۵) با استفاده از نرم‌افزار SPSS-ver۱۶ و مربع کای[۲] موردسنجش قرار گرفت. P-value بیش تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح بی‌معنی در نظر گرفته شد. P-value و میزان نسبت خطر (Odds Ratio) برای این افراد با بیماری بهجت با توجه به جدول ۲ محاسبه گردید.

هر دو گروه کنترل و بیمار از نظر شرایط تعادل هاردی واینبرگ با درجه آزادی یک در حال تعادل بودند. آزمون کای دو نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs11639084 وجود ندارد (P>۰.۰۵). یعنی چندشکلی rs11639084 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت فاقد ارتباط معنی‌دار می‌باشد.

نتایج تعیین ژنوتیپ چندشکلی rs4774388

طول محصول کنترل داخلی چندشکلی rs4774388، ۴۱۲جفت باز می‌باشد. ژنوتیپ CC، دو قطعه ۱۹۷ و ۴۱۲ جفت بازی و ژنوتیپ TT دو قطعه ۲۷۳و ۴۱۲ جفت بازی ایجاد می‌کند. در صورت تشکیل سه قطعه ۱۹۷،۲۷۳و۴۱۲ جفت بازی فرد واجد ژنوتیپ CT است (شکل ۳).

همچنین، جهت حصول اطمینان از نتایج Tetra- PCR ARMS- یک نمونه از هر ژنوتیپ تعیین توالی شد (شکل ۴ معرف هر یک از ژنوتیپ ها می‌باشد).

در تحقیق حاضر فراوانی ژنوتیپی TT در گروه بیمار ۵۳٪، در گروه شاهد ۱۹٪ و فراوانی ژنوتیپی CT در گروه بیمار ۴۰٪، در گروه شاهد ۶۰٪ و فراوانی ژنوتیپی CC در گروه بیمار ۷٪ ، در گروه شاهد ۲۱٪ می‌باشد. علاوه بر این، فراوانی آللی تحقیق حاضر به طوری است که تعداد آلل C افراد کنترل ۱۰۲ (۵۱٪) و افراد بیمار۵۴ (۲۷٪)، تعداد آلل T افراد کنترل ۹۸ (۴۹٪) و افراد بیمار ۱۴۶ (۷۳٪) می‌باشد. در نهایت مطابق با روش قبلی، P-value و میزان نسبت خطر (Odds Ratio) برای این افراد با بیماری بهجت با توجه به جدول ۳ محاسبه گردید.

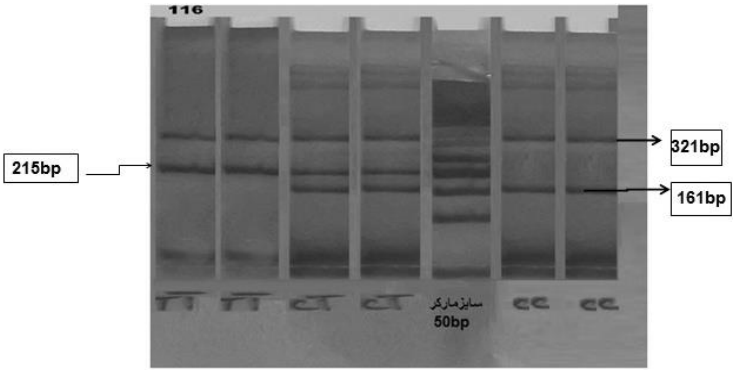
هر دو گروه کنترل و بیمار از نظر شرایط تعادل هاردی واینبرگ با درجه آزادی یک در حال تعادل بودند. آزمون کای دو نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs4774388 وجود دارد (P<۰/۰۰۰۱).در این مطالعه، ژنوتیپ TT با استعداد ابتلا به بیماری بهجت مرتبط می‌باشد. سطح معنی‌داری به دست آمده برابر با ۰/۰۰۰۱ و نسبت شانس برابر با ۸/۳۷ (CI:۳/۰۷-۲۲/۸۲ ۹۵ درصد) می‌باشد، یعنی حضور ژنوتیپ TT در فرد به میزان ۸/۳۷ برابر احتمال ابتلا به بیماری بهجت را در فرد افزایش می‌دهد.

بحث و نتیجه گیری

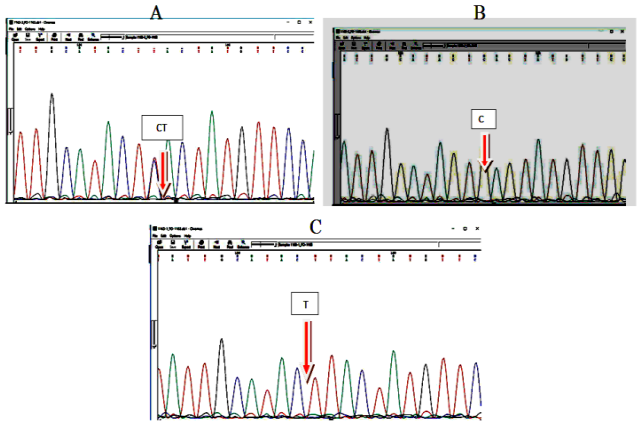
با وجود تمام مطالعات انجام گرفته هم‌چنان پاتوژنز بیماری بهجت به طور کامل شناخته نشده است. اما عوامل متعددی از جمله زمینه‌ی ژنتیکی فرد، فاکتورهای محیطی از جمله عفونت‌ها و سیستم ایمنی در ایجاد بیماری دخالت دارند. بیماری بهجت که یک بیماری تک علتی نیست، بلکه بیماری با یک مجموعه علائم با تنظیم سیستم ایمنی متفاوت و غیرطبیعی و یافته‌های مرتبطه‌شان می‌باشد. از این رو پلی‌مورفیسم ژن‌های درگیر در ایمونوپاتوژنز بیماری

[2] -Pearson Chi-Square

در ترکیب با فاکتورهای محیطی نقش مهمی در پیشبرد این بیماری دارد.



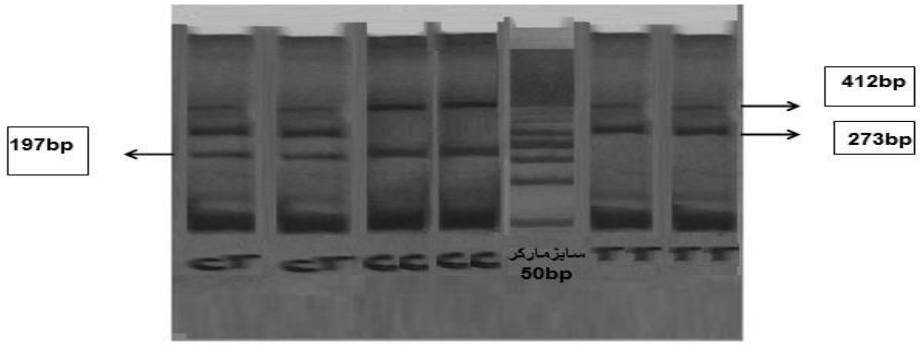
شکل ۱- ژنوتیپ هموزیگوت TT، هتروزیگوت CT و هموزیگوت CC مربوط به rs11639084 را روی ژل آکریلامید ۱۲درصد نشان می‌دهد.



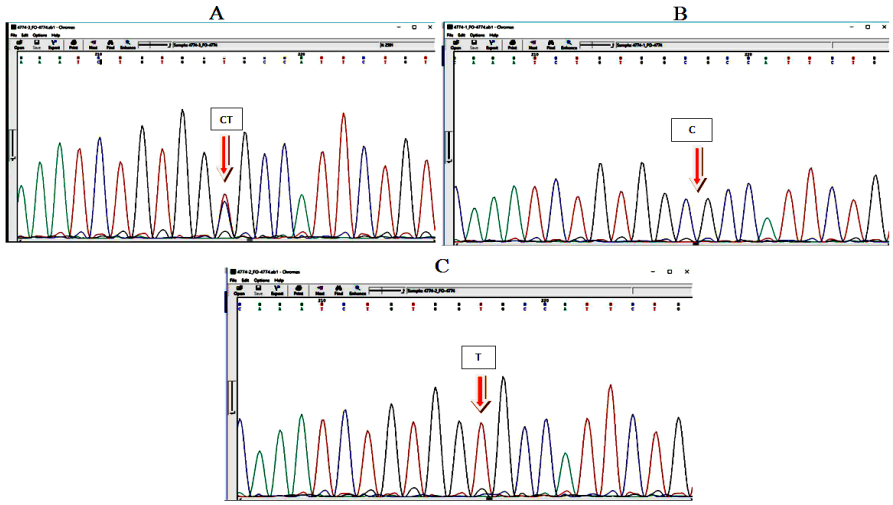
شکل۲- گراف A: الکتروفورگرام مربوط به rs11639084 با پرایمر فوروارد(ژنوتیپ CT)، گراف B: الکتروفورگرام مربوط به rs11639084 با پرایمر فوروارد(ژنوتیپ CC) و گراف C الکتروفورگرام مربوط به rs11639084 با پرایمر فوروارد(ژنوتیپ TT).

جدول ۲- بررسی نسبت خطر و ضریب اطمینان آللی و ژنوتیپی جایگاه rs11639084 در بیماری بهجت

		بیمار(%) (n=100)	کنترل(%) (n=100)	OR(95% CI)	P-value
ژنوتیپ	TT	11	3	0.25(0.07-0.93)	
	CT	28	30	0.98(0.52-1.81)	0.94
	CC	61	67	1(reference)	
آلل	T	75	82	0.66(0.411107)	0.09
	C	25	18	1/52(0.94-2.64)	



شکل ۳- ژنوتیپ هموزیگوت TT، هتروزیگوت CT و هموزیگوت CC مربوط به rs4774388 را روی ژل آکریلامید ۱۲درصد نشان می‌دهد.



شکل ۴- گراف A: الکتروفورگرام مربوط به rs4774388 با پرایمر فوروارد(ژنوتیپ CT)، گراف B: الکتروفورگرام مربوط به rs4774388 با پرایمر فوروارد(ژنوتیپ CC) و گراف C الکتروفورگرام مربوط به rs4774388 با پرایمر فوروارد(ژنوتیپ TT).

جدول ۳- بررسی نسبت خطر و ضریب اطمینان جایگاه rs4774388 در بیماری بهجت

		بیمار(%) (n=100)	کنترل(%) (n=100)	OR(95% CI)	P-value
ژنوتیپ	CC	21	7	1(reference)	
	CT	60	40	2.00(0.78-5.14)	
	TT	19	53	8.37(3.07-22.82)	<0.0001
آلل	C	51	27	0.36(0.23-0.54)	
	T	49	73	2.81(1.85-4.27)	<0.0001

در مطالعه حاضر بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن RORa مد نظر قرار گرفت. در این مطالعه برای اولین بار ارتباط معنی دار چندشکلی rs4774388 با استعداد ابتلا به بیماری بهجت مشاهده شد. چندشکلی ها براساس موقعیت خود می توانند اسپلایسینگ، بیان یا پایداری mRNA را تحت تاثیر قرار دهند. rs4774388 یک چندشکلی اینترونی است که منجربه تغییر میل اتصال فاکتورهای رونویسی مانند Pou2F2،CEBPA وTcF11 می‌شود. این فاکتورهای رونویسی، تنظیم‌کننده‌های اصلی عملکردهای سلولی از جمله پاسخ استرس اکسیداتیو، تمایز سلول‌های خونی و پاسخ‌های التهابی هستند (۱۲،۱۳). چندشکلی rs11639084 در بالادست ژن RORa قرار دارد و منجر به تغییر تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی NKX2 و BATF می‌شود.BATF نقش مهمی در تمایز سلول‌های TH17 بازی می‌کند (۱۴). مطالعات بر اهمیت عوامل التهابی در بروز بیماری‌های خودایمنی دلالت دارد. همان طور که پیشتر اشاره شد RARa نقش بسیار مهمی در تمایز Th17 و در نتیجه تنظیم ترشح Il-17 بازی می‌کند و Il-17 نقش پیش التهابی دارد. علاوه بر اثرات مستقیم پیش‌التهابی، IL-17A باعث القای تولید سایر واسطه‌های محلول از جمله IL-6 ، IL-1، TNF، GM-CSF، MMP و CXCL8 در سلول‌های مختلف می گردد، که همگی ماهیت پیش التهابی سلول‌های Th17را نشان می‌دهند (۱۵). IL-17 نقش بسیار مهمی در پس زدن پیوند آلوگرافت، بیماری‌های التهابی روده، التهاب راه‌های هوایی و چندین بیماری خود ایمنی از جمله ارتریت روماتوئید، لوپوس، پسوریازیس و مولتیپل اسکلروزیس دارد (۱۶). مطالعات متعددی نشان داده اند که مکانیسم‌های خودایمنی به ویژه فعال شدن سلول‌های T و نوتروفیل‌ها نقش مهمی در پاتوژنز بیماری بهجت دارند. بخصوص پاسخ‌های Th1 و سایتوکاین‌های پیش التهابی از قبیل اینترلوکین‌های ۶، ۸، ۱۸و TNFa بسیار مهم می‌باشد. بهجت هم یک بیماری به واسطه Th1 می‌باشد. Th17 نقش مرکزی در بیماری‌های خودایمنی دارد (۱۷). Th17 بیماری‌های التهابی و خودایمنی را تنظیم می‌کند. سایتوکاین‌هایی از قبیل IL6، Il-21، IL-23 وTGF-b منجر به تمایز سلول‌های Th0 به سلول‌های Th17 از طریق STST3 و سایر فاکتورهای رونویسی می شوند. سلول‌های Th17 سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-17، IL-21، IL-22 و IL-23 را تولید می‌کنند که التهاب و خودایمنی را تنظیم می‌کنند (۱۸). میزان بیان سلول‌های Th17 و سایتوکاین‌های مرتبط، با شدت بیماری بهجت مرتبط است. فراوانی سلول‌های Th17 در حال گردش، در حالت وخیم بیماری به طور معنی‌داری بیش از حالت خاموش بیماری است. مطالعات نشان داده در سرم بیماران مبتلا به بهجت میزان IL-17 افزایش می‌یابد. به دنبال این افزایش، حالت التهابی افزایش یافته و منجر به تمایز سلول‌های Th17 می‌شود (۱۹). بنابراین IL-17 اهمیت زیادی در ایجاد پاسخ‌های التهابی و بیماری‌زایی بهجت دارد. با توجه به اهمیت ژن RARa در تمایز Th17 و بیان IL-17 احتمالا می توان با مطالعه بیشتر این ژن و پلی مورفیسم های آن به درک بهتری از مکانیسم بیماریزای بهجت وحتی روش های درمانی این بیماری دست یافت.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از پایاننامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین-پیشوا به انجام رسیده است. بدینوسیله از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق حمایت کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع مورد استفاده

1. Davatchi, F., 2018. Behcet's disease. International Journal of Rheumatic Diseases 21(12): 2057-2058.
2. Mat, M.C., Sevim, A., Fresko, I., Tüzün, Y., 2014. Behcet's disease as a systemic disease. Clinics in Dermatology 32(3): 435-42.
3. Grateau, G., Hentgen, V., Stojanovic, K.S., Jéru, I., Amselem, S., Steichen, O., 2013. How should we approach classification of auto-inflammatory diseases? Nature Reviews Rheumatology 9(10): 624-9.

4. Topcuoglu, O.M., Topcuoglu, E.D., Altay, C.M., Genc, S., 2017. Imaging pearls of pediatric Behcet's disease. European Journal of Radiology 94: 115-124.
5. Williams, D.S., 2019. Behcet's Disease. The Journal of Insurance Medicine 48(1): 103-105.
6. Akkoç, N., 2018. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behcet's disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 32(2): 261-270.
7. Kufareva, I., Salanga, C.L., Handel, T.M., 2015. Chemokine and chemokine receptor structure and interactions: implications for therapeutic strategies. Immunol Cell Biol 93: 372-83.
8. Ning, L., Lou, X., Zhang, F., Xu, G., 2019. Nuclear receptors in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease. Mediators of Inflammation 21: 2624941.
9. Janesick, A., Wu, S., Blumberg**,** B., 2015. Retinoic acid signaling and neuronal differentiation. cellular and molecular life Sciences 72(8):1559-76.
10. Capone, A., Volpe, E., 2020. Transcriptional regulators of T helper 17 cell differentiation in health and autoimmune diseases. Frontiers in Immunology 12(11): 348.
11. Zhang, Z. 2008. Validation of the international criteria for Behcet's disease (ICBD) in China. Clin Exp Rheumatol 26(4Suppl 50): S6-S7.
12. Theodorou, E., Dalembert, G., Heffelfinger, C., 2009. A high throughput embryonic stem cell screen identifies Oct-2 as a bi-functional regulator of neuronal differentiation. Genes *&* Development 23(5): 575-588.
13. Farahani, S., Solgi, L., Bayat, S., Abedin Do, A., Zare-Karizi, S., Safarpour Lima, B., Mirfakhraie, R., 2020. RAR-related orphan receptor A: One gene with multiple functions related to migraine. CNS Neuroscien*ce* & Therapeutics 26(12): 1315-1321.
14. McMahon, A.P., 2000. Neural patterning: the role of Nkx genes in the ventral spinal cord. Genes *&* Development 14(18): 2261-2264.
15. Nalbant, A., Eskier, D., 2016. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function. Frontiers in Bioscience (Elite Ed) 1(8): 427-35.
16. van Hamburg, J.P., Tas, S.W., 2018. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. Journal of Autoimmunity 87: 69-81.
17. Yang, J., Sundrud, M.S., Skepner, J., Yamagata, T., 2014. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases. Trends in Pharmacological Sciences 35(10): 493-500.
18. Stadhouders, R., Lubberts, E., Hendriks, R.W., 2018. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. Journal of Autoimmunity 87: 1-15.
19. Nieto, I.G., Alabau, J.L.C., 2020. Immunopathogenesis of Behcet Disease. Current Rheumatology Reviews 16(1): 12-20.