

**Research Paper****Association between Interleukin 16 Gene Polymorphisms (rs1131445, rs4072111) and Late Onset of Alzheimer's Disease in Iranian Patients**Nazanin Esmaeili Anvar<sup>1</sup>, Nilofar Bazazzadegan<sup>1</sup>, Mina Ohadi<sup>1</sup>, Kourosh Kamali<sup>2</sup>, \*Hamid Reza Khorram Khorshid<sup>1</sup>

1. Genetic Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

2. Department of Genetics and Biotechnology Reproduction, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, Tehran, Iran.

**Citation:** Esmaeili Anvar N, Bazazzadegan N, Ohadi M, Kamali K, Khorram Khorshid HR. [Study of association between interleukin 16 gene polymorphisms (rs1131445, rs4072111) and late onset Alzheimer disease in Iran (Persian)]. Iranian Journal of Ageing. 2016; 11(4):64-71. <http://dx.doi.org/10.21859/sija-110164>

**doi:** <http://dx.doi.org/10.21859/sija-110164>

Received: 04 Oct. 2015

Accepted: 31 Jan. 2016

**ABSTRACT**

**Objectives** Alzheimer's disease is the most common kind of dementia in the old age. Previous studies have shown that cytokines are proteins that play an important role in inflammation. It may be responsible for inflammatory pathology seen around old age plaques in Alzheimer's disease. It can also associate with the pathology of Alzheimer's disease. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of 2 polymorphisms of gene IL16 (rs1131445 and rs4072111) on the risk of patients diagnosed with Alzheimer's disease in the Iranian population.

**Methods & Materials** In this study, the intervention group consisted of 144 individuals who were diagnosed with Alzheimer's disease by psychologists based on a clinical test (DSM-IV), and the control group included 173 healthy individuals with no psychological disorders. DNA was extracted by salting out technique. The PCR response was conducted (for replicating the mentioned pieces) for any polymorphism in optimized conditions by using designed primers. The product of PCR was first checked for the confirmation of accurate function of PCR using polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). Next, the PCR product was dissected by restriction fragment length polymorphism (RFLP) method with intended confining enzyme, and then the genotype of the samples was determined by PAGE. Individual genotypes were determined using the PCR-RFLP method. Statistical analyses were done using OpenEpi 2.3.1 and SPSS 11.5.

**Results** The study of allelic analysis between the control and intervention groups by considering the confidence interval (CI=90%) and significant level (0.05) for rs1131445 showed that the C allele had no significant association with Alzheimer's disease (P=0.656). The TC genotype did not show any significant difference with TT genotype (P=0.614). However, the study of allelic analysis for rs4072111 polymorphism between 2 groups showed that the relationship of T allele with the disease is significant, and this allele has a protective role in creating the disease (P=0.008). In addition, TC genotype as a protective status showed a significant association with Alzheimer's disease (P=0.007).

**Conclusion** The existence of polymorphism in some genes of the inflammatory pathway could make people susceptible to Alzheimer's disease. The genetic changes in DNA sequence of gene IL16 could result in changes in cytokine product or its function. The association between rs4072111 and Alzheimer's disease supports the presumptions and shows a probable role of this polymorphism in Alzheimer disease. Besides, the association between rs1131445 and Alzheimer disease cannot be proven due to the small number of samples (Power: 8.23%).

**Key words:**Cardiovascular,  
Alzheimer, Polymorphisms, Cytokines,  
Interleukin 16**\* Corresponding Author:****Hamid Reza Khorram Khorshid, MD, PhD****Address:** Genetic Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Kodakyar Ave., Daneshjo Blv., Evin, Tehran, Iran.**Tel:** +98 (21) 22180138**E-mail:** hrkk1@uswr.ac.ir

## بررسی ارتباط پلی مورفیسم های rs4072111 و rs1131445 ژن مسیر التهابی اینترلوکین ۱۶ با بیماری آلزایمر دیررس در ایران

نازنین اسمعیلی‌انور<sup>۱</sup>، نیلوفر بزاززادگان<sup>۱</sup>، مینا اوحدی<sup>۱</sup>، کوروش کمالی<sup>۲</sup>، حمیدرضا خرم‌خورشید<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.

۲- گروه ژنتیک تولیدمثل و بیوتکنولوژی، پژوهشکده بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشگاه ابن‌سینا، تهران، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۱۲ مهر ۱۳۹۴

تاریخ پذیرش: ۱۱ بهمن ۱۳۹۴

**اهداف:** بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقلی در سنین پیری است. تحقیقات نشان داده است که سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که در مسیرهای التهابی نقش ایفا می‌کنند. IL-16، سیتوکینی است که نقش آن در پارای از بیماری‌های التهابی به اثبات رسیده است. این ژن یکی از ژن‌های کدکننده سیتوکین‌های مسیر التهابی است که می‌تواند در پاتولوژی التهابی مشاهده شده در اطراف پلاک‌های پیری ایجاد شده در بیماری آلزایمر ایفای نقش کند و با پاتولوژی بیماری آلزایمر مرتبط باشد. براین اساس، هدف این مطالعه بررسی اثر دو پلی مورفیسم rs4072111 و rs1131445 از ژن IL-16 بر خطر ابتلا به بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۱۴۴ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر که علائم ابتلا به آلزایمر آنها توسط روان‌پزشک و براساس معیارهای مصاحبه بالینی تأیید شده بود، به‌عنوان گروه بیمار و ۱۷۳ فرد سالم به شرط نداشتن بیماری روانی به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. DNA افراد به روش سالتینگ‌اوت استخراج شد و واکنش PCR برای تکثیر قطعه موردنظر با استفاده از پرایمرهای طراحی شده در شرایط ایتیمایز شده برای هر پلی مورفیسم انجام گرفت. محصول PCR در ابتدا برای تأیید عملکرد صحیح PCR با استفاده از روش الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید (PAGE) کنترل شد. سپس محصول PCR با روش RFLP به کمک آنزیم محدودکننده موردنظر، برش داده شد و به کمک الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید، ژنوتیپ نمونه‌ها تعیین و ژنوتیپ افراد براساس روش PCR-RFLP مشخص شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌های به‌دست‌آمده از نسخه ۲/۲/۱ نرم‌افزار OpenEpi و نسخه ۱۱/۵ نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

**یافته‌ها:** بررسی تحلیل آلی بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان (۹۵ درصد CI) و سطح معناداری ۰/۰۵ برای پلی مورفیسم rs1131445 نشان می‌دهد که رابطه آلل C با بیماری آلزایمر معنادار نبوده ( $P=0/656$ ) و ژنوتیپ TC در مقایسه با ژنوتیپ TT، اختلاف معنادار آماری نشان نداده است ( $P=0/614$ ). باین حال بررسی تحلیل آلی برای پلی مورفیسم rs4072111، بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم نشان می‌دهد که رابطه آلل T با بیماری معنادار است و این آلل در ایجاد بیماری نقش محافظتی دارد ( $P=0/008$ ). علاوه بر این ژنوتیپ TC به‌عنوان یک حالت محافظتی، رابطه معناداری را با بیماری نشان داد ( $P=0/007$ ).

**نتیجه‌گیری:** وجود پلی مورفیسم در برخی از ژن‌های مسیر التهابی، افراد را مستعد ابتلا به آلزایمر می‌کند. تغییرات ژنتیکی در توالی DNA از ژن IL-16 منجر به تغییر محصول سیتوکین یا تغییر فعالیت آنها می‌شود. معناداری ارتباط پلی مورفیسم rs4072111 و بیماری آلزایمر با پیش‌فرض این مطالعه مطابق بوده است و نقش احتمالی این پلی مورفیسم را در بیماری آلزایمر دیررس نشان می‌دهد. با وجود این، نبود ارتباط میان پلی مورفیسم rs1131445 و بیماری آلزایمر دیررس با توجه به کوچک بودن حجم نمونه قابل اثبات نیست و برای اثبات آن به حجم نمونه بزرگ‌تری نیاز است.

### کلیدواژه‌ها:

قلب و عروق، آلزایمر، پلی مورفیسم‌ها، سیتوکین‌ها، اینترلوکین ۱۶

### مقدمه

«زوال عقل»<sup>۱</sup> در سنین پیری است و بروز آن با افزایش سن بیشتر می‌شود. در اتوپسی مغز بیمار مبتلا به آلزایمر آتروفی سربرال<sup>۲</sup> (ناحیه‌ای از مغز که در فرایند یادگیری و حافظه نقش اساسی دارد)، لوب‌های تمپورال، پاریتال، فرونتال و نیز آتروفی هیپوکامپ و آمیگدال قابل مشاهده است که در نتیجه، آتروفی این

بیماری آلزایمر شایع‌ترین عامل زوال عقل در دوران میان‌سالی و پیری محسوب می‌شود که با نقص در فعالیت‌های شناختی، از دست‌دادن حافظه و توانایی انجام حرکات هدف‌دار و تغییرات شخصیتی همراه است. بیماری آلزایمر گسترده‌ترین نوع دمانس

1. Dementia
2. Cerebral atrophy

### \* نویسنده مسئول:

دکتر حمیدرضا خرم‌خورشید

نشانی: تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک.

تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸ (۲۱) ۰۹۸+

پست الکترونیکی: hrkk1@uswr.ac.ir

فرایندهای التهابی گوناگون و سیتوکین‌ها<sup>۹</sup> نقش اساسی در پاتوژنز بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند [۹]. عوامل التهابی توسط سلول‌های ایمنی بدن برای مقابله با عوامل بیگانه و نیز در اثر برخورد با بافت‌های آسیب‌دیده تولید می‌شود. بافت‌های آسیب‌دیده و وجود مواد غیرطبیعی غیرفعال (پلاک‌های پیری) که از نشانه‌های عمده بیماری آلزایمر است، از منابع عمده تحریک‌کننده التهاب در مغز بیماران آلزایمری به‌شمار می‌آید [۱۰]. درحقیقت فرایندهای التهابی موضعی، می‌توانند موجب نوروٹوکسیتی مستقیم، دخالت با بیان و متابولیسم بتا‌آمیلوئید و دوام ترشح پروتئین‌های مرحله حاد شود که در نهایت، رشته‌های بتا‌آمیلوئید را تشکیل می‌دهد [۱۱].

IL-16 نیز یکی از ژن‌های کدکننده سیتوکین‌های مسیر التهابی محسوب می‌شود که ممکن است در پاتولوژی التهابی مشاهده شده در اطراف پلاک‌های پیری ایجاد شده در بیماری آلزایمر ایفای نقش کند و همچنین ممکن است با پاتولوژی بیماری آلزایمر مرتبط باشد. تنوع ژنتیکی در ژن IL-16 می‌تواند موجب تغییر در سیتوکین‌ها و فعالیت آنها و در نتیجه، تفاوت حساسیت افراد در بیماری‌های مختلف شود.

ژن کدکننده IL-16 روی کروموزوم 15q25/1 قرار گرفته است [۱۲]. IL-16 به‌طور برجسته‌ای توسط لنفوسیت‌های CD8<sup>+</sup> در پاسخ به آنتیژن‌ها، میتوزن‌ها، هیستامین یا محرک سروتونین ساخته و ترشح می‌شود و به‌عنوان جاذب شیمیایی<sup>۱۰</sup>، عامل رشد و بقیه عملکردها در لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها از طریق میان‌کنش CD4 عمل می‌کند [۱۳].

نقش IL-16 در بیماری‌های مختلف التهابی مشخص شده است و این موضوع محققان بسیاری را به تحقیق و بررسی روی این ژن واداشته است. با توجه به اینکه بیماری آلزایمر نیز جزو بیماری‌های التهابی دسته‌بندی می‌شود؛ بنابراین، می‌توان انتظار داشت که IL-16 و تغییرات این ژن باعث تفاوت افراد در ابتلا به این بیماری شود. بنابراین هدف این مطالعه بررسی ارتباط دو پلی‌مورفیسم rs1131445 و rs4072111 ژن IL-16 و بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی است. پلی‌مورفیسم rs1131445 در ناحیه 3'UTR و پلی‌مورفیسم rs4072111 در اگزون شماره ۹ از ایزوفرم شماره ۲ و ۳ ژن IL-16 قرار دارد.

### روش مطالعه

در این پژوهش، نمونه‌های خون افراد بیمار و سالم از خانه‌های سالمندان فرزنانگان، شایستگان، مهرورزان، کهریزک و هاشمی‌نژاد کهریزک، برخی نمونه‌های کنترل از آزمایشگاه مرکز

نواحی نقص پیش‌رونده حافظه<sup>۲</sup>، اختلال شناختی<sup>۳</sup> و تغییرات شخصیتی<sup>۴</sup> را در فرد مبتلا به وجود می‌آورد [۱ و ۲].

علایم این بیماری با ازدست‌دادن قدرت حفظ اطلاعات به‌ویژه حافظه موقت آغاز می‌شود [۳]. آلزایمر یک بیماری چندعاملی<sup>۶</sup> است؛ یعنی هم عوامل ژنتیکی و هم محیطی در توزیع جمعیتی آن نقش دارند، ولی باید توجه داشت نقش توارث در ایجاد بیماری بیشتر است [۴]. به‌طور کلی، بیماری آلزایمر از نظر بالینی به دو نوع زودرس<sup>۷</sup> یا ارثی و دیررس<sup>۸</sup> یا تک‌گیر تقسیم می‌شود. نوع زودرس تنها ۳ درصد از جمعیت آلزایمر را تشکیل می‌دهند و سن بروز بیماری پایین‌تر از ۶۵ سال است. نوع دیررس ۹۷ درصد از بیماران آلزایمری را تشکیل می‌دهند و سن بروز بیماری بالای ۶۵ سال و تک‌گیر است [۵] و این مطالعه روی این نوع از بیماری تمرکز دارد.

با توجه به بهبود وضعیت زندگی و افزایش طول عمر، در دهه‌های اخیر بیماری‌های سالمندان به‌مراتب شایع‌تر شده است و نیاز به مطالعه و بررسی دقیق‌تری دارند که بیماری آلزایمر از جمله آنهاست. براساس آخرین آمار وبگاه رسمی انجمن آلزایمر جهان، شیوع این بیماری در سال ۲۰۱۳، ۴۴/۴ میلیون نفر در جهان گزارش شده است [۶]؛ بنابراین، این بیماری یکی از مهم‌ترین عوامل از کارافتادگی و نگران‌کننده سلامتی در سطح جهان به‌حساب می‌آید. در ایران نیز هزاران نفر از این بیماری رنج می‌برند و تعداد مبتلایان با نرخ بالایی روبه‌افزایش است و در جهان تعداد افراد مبتلا به دمانس هر ۲۰ سال دوبرابر می‌شود و در سال ۲۰۴۰ به ۸۱ میلیون نفر می‌رسد [۷].

با توجه به مطالعات قبلی و نبود هرگونه مطالعه در مورد این پلی‌مورفیسم‌ها در ارتباط با بیماری آلزایمر و با توجه به اینکه مسیر التهابی در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش اساسی دارد و ژن IL-16 نقش مهمی در این روند ایفا می‌کند؛ بنابراین، نیاز به انجام مطالعاتی نظیر این تحقیق، ضروری احساس می‌شود. نظر به اینکه «آلزایمر اسپورادیک» با شروع دیررس (بالای ۶۵ سال) نوع بسیار شایع این بیماری است و تقریباً ۹۵-۹۰ درصد موارد ابتلا را دربرمی‌گیرد، تشخیص پلی‌مورفیسم‌ها و دیگر عوامل ژنتیکی ایجادکننده آن از اهمیت بسزایی برخوردار است [۸]. از این‌رو، با توجه به نبود مطالعه درباره این ژن و آلزایمر اسپورادیک، انجام مطالعاتی در مورد پلی‌مورفیسم‌های این ژن، می‌تواند به‌منظور پیشگیری و تشخیص بیماری مورد استفاده قرار گیرد.

3. Progressive memory deficit
4. Cognitive impairment
5. Personality changes
6. Multi factorial
7. Early-onset
8. Late-onset

9. Cytokines

10. Chemo attractant

مورد استفاده برای هر پلی مورفیسم و همچنین طول قطعات حاصل از RFLP در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و ال‌های حاصل از پلی مورفیسم‌های مذکور ژن IL-16 با بیماری آلزایمر، نرم‌افزار SPSS و آزمون غیر پارامتری کای-۲ به کار گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه برای هر دو پلی مورفیسم، ۱۴۴ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر به‌عنوان گروه بیمار و ۱۷۳ فرد عادی به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شده است. در جدول شماره ۲، ارتباط هر دو پلی مورفیسم با بیماری آلزایمر دیررس به نمایش درآمده است. همان‌طور که مشخص است بررسی تحلیل الی بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم برای پلی مورفیسم rs1131445 نشان می‌دهد که رابطه ال C با بیماری معنادار نبوده است ( $P=0/656$ ). علاوه بر این، ژنوتیپ TC در مقایسه با ژنوتیپ TT اختلاف معنادار آماری نشان نداده است ( $P=0/614$ )، اما بررسی تحلیل الی برای پلی مورفیسم rs4072111 بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم نشان می‌دهد که رابطه ال T با بیماری معنادار است و این ال در ایجاد بیماری نقش محافظتی<sup>۱۶</sup> دارد ( $P=0/008$ ). همچنین ژنوتیپ TC به‌عنوان یک حالت محافظتی، رابطه معناداری با بیماری نشان داد ( $P=0/007$ ).

اثر متقابل ژنوتیپ‌ها و ال‌ها از نظر جنسیت نیز برای هر دو پلی مورفیسم بررسی شد. جدول شماره ۳ توزیع ال‌ها و ژنوتیپ‌ها را در زنان بیمار و سالم برای rs1131445 نشان می‌دهد. براساس این جدول، ال C و ژنوتیپ TC با بیماری آلزایمر اختلاف معنادار آماری ندارند. جدول توزیع ال‌ها و ژنوتیپ‌ها برای این پلی مورفیسم در بین مردان بیمار و سالم تفاوت معناداری نشان نمی‌دهد؛ بنابراین، بین پلی مورفیسم مورد مطالعه با بیماری

رمانیسم ایران و بسیاری از نمونه‌های بیماران از انجمن آلزایمر ایران، جمع‌آوری و ۱۷۳ فرد سالم و ۱۴۴ بیمار بررسی شدند. میانگین سن بیماران  $78/39 \pm 7/87$  و میانگین سن افراد سالم  $77/07 \pm 6/97$  بود که از نظر آماری اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P < 0/05$ ). علاوه بر این، حداقل سن در افراد بیمار و سالم، ۶۵ سال بود. دیگر مشخصات افراد بیمار و سالم در پژوهش حاضر از جمله جنسیت، قومیت، تحصیلات و شغل همسان‌سازی شدند؛ به این معنی که مقدار P در آزمون مربع خي-۲، در هیچ‌یک از سطوح معنادار نبود.

تشخیص بیماری در بیماران توسط گروهی از روان‌پزشکان با راهنمای تشخیصی و آماری اختلال‌های روانی<sup>۱۱</sup>، سن بالای ۶۵ سال و امضای فرم رضایتنامه توسط بیمار یا سرپرست وی به‌عنوان معیار ورود به مطالعه<sup>۱۲</sup> محسوب می‌شد و همچنین افراد گروه شاهد به شرط نبود بیماری روانی انتخاب شدند. پس از نمونه‌گیری خون افراد سالم و بیمار، DNA آنها به روش سالتینگ‌اوت<sup>۱۳</sup> استخراج گردید. واکنش چندزنجیره‌ای (PCR)<sup>۱۴</sup> به‌منظور تکثیر قطعه موردنظر با استفاده از پرایمرهای طراحی شده (به کمک برنامه‌های بیوانفورماتیک) در شرایط ایتیمایز برای هر پلی مورفیسم انجام شد. در ابتدا، محصول واکنش چندزنجیره‌ای برای تأیید عملکرد صحیح واکنش چندزنجیره‌ای با استفاده از روش الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید (PAGE) کنترل شد. سپس محصول واکنش چندزنجیره‌ای با روش محدودیت طول قطعات پلی مورفیسم (RFLP)<sup>۱۵</sup> و به کمک آنزیم محدودکننده موردنظر برش داده شد و به کمک الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید ژنوتیپ نمونه‌ها تعیین گردید. توالی پرایمرها و آنزیم

11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)
12. Inclusion Criteria
13. Salting out
14. Poly Chain Reaction
15. Restriction Fragment Length Polymorphism

جدول ۱، توالی پرایمرها، طول قطعات حاصل از PCR، آنزیم مناسب جهت برش برای هر پلی مورفیسم و قطعات قابل مشاهده بعد از RFLP برای پلی مورفیسم‌های rs1131445 و rs4072111

پلی مورفیسم	تغییر نوکلئوتید	توالی پرایمر	اندازه قطعات حاصل از PCR (bp)	آنزیم محدودکننده (دمای انکوباسیون)	اندازه قطعات حاصل RFLP
rs1131445	(T/C)	پرایمر روبه‌جلو: 5'- ACTCATACATCTGGCCGTTG-3' پرایمر معکوس: 5'- CTGATGGAGTATGGTGGAGG-3'	۲۲۱	BsaAI (۳۰°C)	T=۲۲۱ C=۱۵۰+۷۱
rs4072111	(C/T)	پرایمر روبه‌جلو: 5'- CACTGTGATCCCGGTCCAGTC-3' پرایمر معکوس: 5'- TTCAGGTACAAACCCAGCCAGC-3'	۱۶۴	BsmAI (۳۷°C)	C=۱۶۴ T=۱۴۰+۲۴

سالم

جدول ۲. بررسی توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم برای پلی‌مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445.

پلی‌مورفیسم	متغیر	تعداد افراد بیمار N (%)	تعداد افراد کنترل N (%)	P-value	OR (CI=۹۵٪)
rs1131445	ژنوتیپ				
	TT	۸۲(۵۶/۹)	۹۳(۵۲/۶)		
	TC	۵۴(۳۷/۵)	۶۹(۴۰/۱)	۰/۶۱۴	۰/۱۸۸(۰/۵۶-۱/۴)
	CC	۸(۵/۶)	۱۱(۶/۳)	۰/۶۹۳	۰/۱۸۲(۰/۳۲-۲/۱)
	الل				
	T	۲۱۸(۷۵/۶)	۲۵۵(۷۳/۶)		
C	۷۰(۲۴/۴)	۹۱(۲۶/۴)	۰/۵۶۵	۰/۹(۰/۶-۱/۳)	
rs4072111	ژنوتیپ				
	CC	۱۱۹(۸۲/۷)	۱۲۰(۶۹/۵)		
	TC	۲۵(۱۷/۳)	۵۲(۳۰)	۰/۰۰۷	۰/۴۸(۰/۲۸-۰/۸۳)
	TT	۰(۰)	۱(۰/۵)	1 Fisher exact test P-value	Unidentified
	الل				
	C	۲۶۳(۹۱/۴)	۲۹۲(۸۴/۴)		
T	۲۵(۸/۶)	۵۴(۱۵/۶)	۰/۰۰۸	۰/۵۱(۰/۳۱-۰/۸۵)	

## سالمند

آلزایمر دیررس در مردان بیمار و سالم، تفاوت معناداری دیده نشد. ارتباط این ژن با بیماری آلزایمر انجام نشده است، اما با توجه به اینکه شده است و از طرفی براساس شباهت سازوکار ایجاد این بیماری با بیماری آلزایمر و التهابی بودن هر دو بیماری و از طرف دیگر، با توجه به اهمیت پروتیین محصول این ژن به‌عنوان یکی از سیتوکین‌های مهم سیستم ایمنی - که نقش مهمی در ایجاد بیماری آلزایمر دارند- می‌توان احتمال داد که این ژن در ایجاد بیماری آلزایمر مؤثر است. احتمالاً وجود پلی‌مورفیسم در این ژن با تغییر در بیان سیتوکین‌ها خطر ابتلا به آلزایمر را در حاملین این پلی‌مورفیسم‌ها متفاوت می‌کند.

تاکنون چند مطالعه به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های این ژن و بیماری‌های التهابی و خودایمنی پرداخته است. برای مثال، در سال ۲۰۰۹ تعدادی از محققان روی ۱۳۸ بیمار مبتلا به SLE<sup>۱۸</sup> و ۱۹۹ فرد عادی مطالعه کردند و به این نتیجه رسیدند که افراد حامل الل T برای پلی‌مورفیسم rs4072111 در مقایسه با حاملین الل C، با احتمال بیشتری به این بیماری دچار می‌شوند [۱۵]. براساس مطالعه هنگ و همکاران (۲۰۱۲)، رابطه بین پلی‌مورفیسم rs1131445 و بیماری شریان کرونری ثابت شد. ll-16 در مسیر التهابی این بیماری درگیر است و پلی‌مورفیسم‌های

بررسی جدول توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها در زنان بیمار و سالم برای rs4072111 نشان می‌دهد که رابطه الل T با بیماری معنادار بوده است (P=۰/۰۳۱) و همچنین ژنوتیپ TC اختلاف معنادار آماری (P=۰/۰۳۶) را در مقایسه با ژنوتیپ CC نشان داد. در این حالت الل C در بیماران فراوانی بیشتری دارد. با این حال تفاوت معناداری در توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها برای rs4072111 در بین مردان بیمار و سالم ملاحظه نگردید.

## بحث

وجود پلی‌مورفیسم در برخی از ژن‌های مسیر التهابی، افراد را مستعد ابتلا به آلزایمر می‌کند. تغییرات ژنتیکی در توالی DNA از ژن ll-16 منجر به تغییر محصول سیتوکین یا تغییر فعالیت آنها می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که سطح ll-16 در بیماران CVD<sup>۱۷</sup> و آلزایمر افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد که سیستم ایمنی نقش مهمی را در ناهنجاری‌های نورودژنراتیو ایفا می‌کند [۱۴].

تاکنون هیچ مطالعه‌ای درباره بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن

18. Systemic Lupus Erythematosus

17. Cerebral Vascular Dementia

جدول ۳. بررسی همسانی توزیع الل‌ها و ژنوتیپ‌ها به‌طور جداگانه برای مردان و زنان بیمار و سالم برای پلی مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445.

پلی مورفیسم	متغیر	مرد		زن	
		بیمار	کنترل	بیمار	کنترل
		OR (۹۵٪ CI), P-value		OR (۹۵٪ CI), P-value	
	ژنوتیپ N (%)				
rs1131445	TT	۴۱(۶۱/۲)	۳۶(۵۵/۴)	۳۸(۵۳/۵)	۵۳(۵۳)
	TC	۲۴(۳۵/۸)	۲۷(۴۱/۵)	۲۸(۳۹/۴)	۳۹(۳۹)
	CC	۲(۳)	۲(۳/۱)	۵(۷/۱)	۸(۸)
	الل N (%)				
	T	۱۰۶(۷۹/۱)	۹۹(۷۶/۱)	۱۰۴(۷۳/۲)	۱۴۵(۷۲/۵)
	C	۲۸(۲۰/۹)	۳۱(۲۳/۹)	۳۸(۲۶/۸)	۵۵(۳۷/۵)
	ژنوتیپ N (%)				
rs4072111	CC	۵۳(۷۹/۱)	۴۷(۷۲/۳)	۶۰(۸۴/۵)	۷۰(۷۰)
	TC	۱۴(۲۰/۹)	۱۸(۲۷/۷)	۱۱(۱۵/۵)	۲۹(۲۹)
	TT	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱)
	الل N (%)				
	C	۱۲۰(۸۹/۶)	۹۴(۸۶/۲)	۱۳۱(۹۲/۳)	۱۶۹(۸۴/۵)
	T	۱۴(۱۰/۴)	۱۸(۱۳/۸)	۱۱(۷/۷)	۳۱(۱۵/۵)

### سالمند

گروه بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان (CI=۹۵٪) و سطح معناداری ۰/۰۵ در ارتباط با پلی مورفیسم rs1131445 نشان می‌دهد که بین افراد سالم و بیمار، اختلاف معنادار آماری وجود ندارد که با توجه به حجم کم نمونه‌ها (Power=۸/۳۲٪) برای اثبات این عدم ارتباط به جامعه آماری بزرگ‌تری نیاز است.

برای مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم ضمن در نظر گرفتن فاصله اطمینان (CI=۹۵٪) و سطح معناداری ۰/۰۵ در ارتباط با rs4072111 نشان می‌دهد که بین افراد سالم و بیمار، اختلاف معناداری در حالت هتروزایگوت TG وجود دارد (P=۰/۰۰۷). همچنین مقایسه الل T بین افراد سالم و بیمار، اختلاف معنادار آماری را نشان داد که در نتیجه نشان‌دهنده این است که الل T برای آلزایمر عاملی محافظت‌کننده محسوب می‌شود (P=۰/۰۰۸).

### نتیجه‌گیری نهایی

با توجه به نقش غیرقابل انکار پلی مورفیسم‌ها در بیماری‌های مختلف، تلاش این مطالعه در راستای پی‌بردن به تأثیر احتمالی دو پلی مورفیسم از یکی از ژن‌های مسیر التهابی بر بیماری آلزایمر دیررس بود. رابطه معنادار rs4072111 با بیماری آلزایمر

مختلف آن، احتمال ابتلا به این بیماری را تغییر می‌دهند [۱۶].

در این مطالعه دو پلی مورفیسم این ژن انتخاب و بررسی شد؛ بنابراین، هدف اصلی این پژوهش پاسخ به این سؤال بود که آیا در جامعه آلزایمری و جامعه افراد کنترل سالم در کشور ایران بین فراوانی پلی مورفیسم‌های rs4072111 و rs1131445 از ژن IL-16 به‌گونه‌ای که بتوان آن را به‌عنوان یک عامل خطر ابتلا به بیماری آلزایمر در جمعیت کشور محسوب کرد، تفاوت معناداری وجود دارد؟

در آینده، با افزایش اطلاعات حاصل از این‌گونه مطالعات و با در اختیار داشتن اطلاعات مربوط به ژن‌ها و پلی مورفیسم‌های درگیر با بیماری آلزایمر می‌توان افراد مستعد به بیماری را شناسایی و برای پیشگیری از ابتلا به بیماری اقدام کرد. در مطالعه حاضر که از نوع کنترل موردی<sup>۱۹</sup> انجام گرفت، برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و الل‌های حاصل از پلی مورفیسم‌های مذکور ژن IL-16 با بیماری آلزایمر، نرم‌افزار SPSS و آزمون ناپارامتری خی-۲ مورد استفاده قرار گرفت. در بررسی حاضر حجم نمونه برای هر دو پلی مورفیسم ۱۴۴ فرد بیمار و ۱۷۳ فرد سالم (به‌عنوان نمونه کنترل) تعیین شد. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو

19. Case-control

References

[1] Kaida KI, Takeda K, Nagata N, Kamakura K. Alzheimer's disease with asymmetric parietal lobe atrophy: A case report. *Journal of the Neurological Sciences*. 1998; 160(1):96-9.

[2] Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 184(1):69-91.

[3] Szymański P, Markowicz M, Janik A, Ciesielski M, Mikiciuk-Olasik E. Neuroimaging diagnosis in neurodegenerative diseases. *Nuclear Medicine Review*. 2010; 13(1):23-31.

[4] Araria-Goumidi L, Lambert JC, Cotel D, Amouyel P, Chartier-Harlin MC. No association of the HLA-A2 allele with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. 2002; 335(2):75-8.

[5] St George-Hyslop PH, Petit A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *Comptes Rendus Biologies*. 2005; 328(2):119-30.

[6] Dementia statistics [Internet]. 2014 [Cited 08 Nov. 2014]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/statistics>.

[7] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*. 2006; 366(9503):2112-7.

[8] Bertram L, Tanzi RE. Alzheimer's disease: One disorder, too many genes? *Human Molecular Genetics*. 2004; 13(1):135-41.

[9] Greig NH, Mattson MP, Perry T, Chan SL, Giordano T, Sambamurti K, et al. New Therapeutic Strategies and Drug Candidates for Neurodegenerative Diseases: p53 and TNF- $\alpha$  Inhibitors, and GLP-1 Receptor Agonists. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1035(1):290-315.

[10] Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Ageing*. 2000; 21(3):383-421.

[11] Terreni L, Fogliarino S, Quadri P, Ruggieri RM, Piccoli F, Tetamanti M, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  polymorphism C-850T is not associated with Alzheimer's disease and vascular dementia in an Italian population. *Neuroscience Letters*. 2003; 344(2):135-7.

[12] Gao LB, Liang WB, Xue H, Rao L, Pan XM, Lv ML, et al. Genetic polymorphism of interleukin-16 and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 409(1):132-5.

[13] Zhang Y, Center DM, David MH, Cruikshank WW, Yuan J, Andrews DW, Kornfeld H. Processing and activation of pro-interleukin-16 by caspase-3. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273(2):1144-9.

[14] Di Rosa M, Dell'Ombra N, Zambito AM, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Chitotriosidase and inflammatory mediator levels in Alzheimer's disease and cerebrovascular dementia. *European Journal of Neuroscience*. 2006; 23(10):2648-56.

[15] Xue H, Gao L, Wu Y, Fang W, Wang L, Li C, et al. The IL-16 gene polymorphisms and the risk of the systemic lupus erythematosus. *Clinica Chimica Acta*. 2009; 403(1):223-5.

[16] Huang H, Zeng Z, Zhang L, Liu R, Li X, Qiang O, et al. The association of interleukin-16 gene polymorphisms with susceptibility of coronary artery disease. *Clinical biochemistry*. 2013; 46(3):241-4.

دیررس، تأییدی بر پیش‌فرض این پژوهش محسوب می‌شود و برای بررسی تغییر در بیان ساختار و عملکرد پروتیین اینترلوکین ۱۶ نیازمند مطالعات بیشتر عملکردی است، اما در این مطالعه rs1131445 رابطه معناداری را با بیماری آلزایمر نشان نداد که البته برای اثبات این عدم ارتباط به تعداد نمونه بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را از همکاری کلیه بیماران در روند پژوهش ابراز می‌دارند.

