



ارزیابی پلی مورفیسم 49AG ژن رمزکننده CTLA-4 در بیماران مبتلابه لوپوس اریتماتوی سیستمیک: مطالعه مرور منظم و متاآنالیز

مهديه شجاع^۱، مهرداد آقايي^۲، مصطفی قربانی^{۳*}، پاتريشيا خشايار^۴، عباسعلی کشتکار^۵، رامین محبی^۶

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات استنوپورز- پژوهشگر.
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی گلستان- مرکز تحقیقات بافت همبند و استخوان- فوق تخصص روماتولوژی- استادیار.
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی البرز- دانشکده پزشکی- گروه پزشکی اجتماعی- استادیار.
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات استنوپورز- پژوهشگر- دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی.
- ۵- دانشگاه علوم پزشکی تهران- مرکز تحقیقات استنوپورز- اپیدمیولوژیست- استادیار.
- ۶- دانشگاه علوم پزشکی شاهد- پزشک عمومی- پژوهشگر.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۹/۱۱

چکیده

مقدمه: آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک نقش مهمی در بازدارندگی فعالیت سلولهای T بر عهده دارد. به نظر می‌رسد پلی مورفیسم 49AG مرتبط با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک باشد اما نتایج مطالعاتی که تاکنون انجام شده است متناقض می‌باشد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی بیشتر این ارتباط انجام شده است.

مواد و روش‌ها: جستجو از بانک‌های (Pubmed Science Direct, OVID, Iran doc, Iran medex, SID (Scientific Information Database)) انجام شد. کلیه مقالات تا تاریخ ۳۰ دسامبر ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA نسخه ۱۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط بین داده‌ها، نسبت شاناس (OR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ در نظر گرفته شد. در صورت وجود هتروژنیته از مدل تصادفی (با استفاده از روش درسیمونیان و لیرد) و در صورت عدم وجود هتروژنیته، از مدل ثابت (با استفاده از روش مانتل هنزل) استفاده گردید.

نتایج: در مجموع ۱۵ مطالعه در ارتباط با پلی مورفیسم 49AG و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک وارد مطالعه گردید. ۱۷۰۵ فرد بیمار و ۲۲۹۹ فرد سالم به‌عنوان گروه مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی حاضر هیچ‌گونه ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم مورد بررسی و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک در هیچ یک از گروه‌های نژادی یافت نشد.

نتیجه‌گیری: در متا آنالیز حاضر، هیچ‌گونه ارتباطی بین پلی مورفیسم 49AG و بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک یافت نشد. پیشنهاد می‌گردد در آینده با افزایش حجم نمونه، نتایج دقیق‌تری به‌دست آورد.

واژه‌های کلیدی: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، پلی مورفیسم 49AG، CTLA-4، متا آنالیز.

*نویسنده مسئول: تهران- بیمارستان شریعتی- طبقه پنجم- پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۹۱۲۵۸۵۵۰۲۱، Email: mqorbani1379@gmail.com

ارجاع: شجاع مهديه، آقايي مهرداد، قربانی مصطفی، خشايار پاتريشيا، آملی مهسا، کشتکار عباسعلی، محبی رامین. ارزیابی پلی مورفیسم 49AG ژن رمزکننده CTLA-4 در بیماران مبتلابه لوپوس اریتماتوی سیستمیک: مطالعه مرور منظم و متاآنالیز. مجله دانش و تندرستی ۲۰۱۱؛ ۹(۳):۱۳۹۳-۲۰.

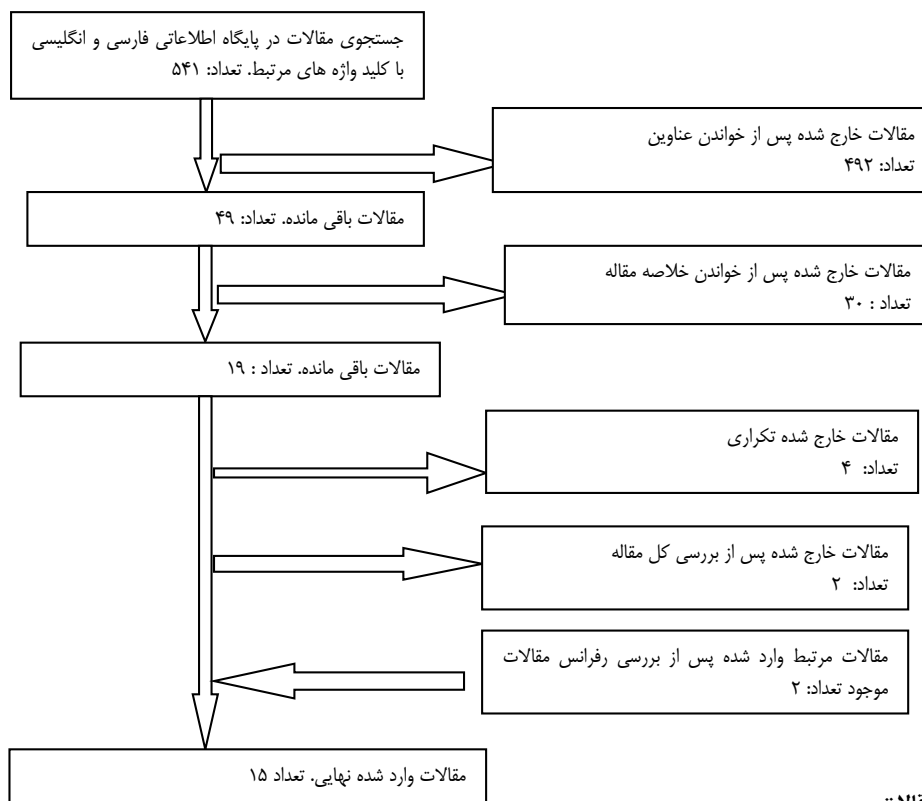
مقدمه

انجام شده است اما نتایج متناقض می‌باشد (۱۲-۱۵). بنابراین هدف از این مطالعه مرور منظم بررسی اثر این پلی‌مورفیسم بر بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک از طریق آنالیز نتایج سایر مطالعات انجام شده در این زمینه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

استراتژی جستجوی مقالات: جهت جستجوی مقالات از کلمات کلیدی "Systemic Lupus Erythematosus [mh]" or "Systemic Lupus Erythematosus [tiab]" or "SLE" or "CTLA-4" or "CTLA4" or "49AG" or "49AG polymorphism" and "(Systemic Lupus Erythematosus [mh] OR Systemic Lupus Erythematosus [tiab]) AND (CTLA-4 OR CTLA4)" استفاده گردید. جستجو از بانک‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی زبان شامل Medline, Science Direct, OVID, IranMedex, SID, IranDOC, PubMed, Scopus, Embase و CINAHL انجام شد. کلیه مقالات تا تاریخ ۳۰ دسامبر ۲۰۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند. فهرست منابع مقالات یافت شده نیز مورد بررسی قرار گرفت. کلیه مطالعات مقطعی، آینده‌نگر یا گذشته‌نگر که به بررسی پلی‌مورفیسم مورد نظر پرداخته بودند، وارد مطالعه گردیدند. مقالاتی که پلی‌مورفیسم‌های دیگر ژن CTLA-4 و یا ژن‌های دیگر در ارتباط با بیماری لوپوس را مورد بررسی قرار داده بودند از مطالعه خارج گردیدند.

لوپوس اریتماتوی سیستمیک (SLE) یک بیماری التهابی چند سیستمی مزمن با علت ناشناخته می‌باشد (۱). بیماری در زنان شایع‌تر بوده و بیشتر موارد گزارش شده آن در دهه‌های دوم، سوم و چهارم زندگی گزارش می‌گردد (۲). علت بیماری ناشناخته است اما دو عامل ژنتیک و محیط در بروز آن دخیل می‌باشند (۳). ژن CTLA-4 بر روی سلول‌های T بیان می‌شود که فعالیت این سلول‌ها را مهار می‌کند (۴) و در موارد التهابات خود ایمنی، ژن CTLA-4 گیرنده‌های سلول‌های T را تضعیف می‌کند تا از پاسخ‌های واکنشی جلوگیری کند (۶ و ۷). اختلال ایمنولوژیک اتو آنتی‌بادی‌ها علیه اجزای سلولی منجر به فعال شدن سلسله‌ای از واکنش‌های ایمنولوژیک و التهابی شده و در نهایت موجب بروز تخریب سلولی و بافتی می‌گردد (۸). این اتو آنتی‌بادی‌ها در ظهور بسیاری از بیماری‌ها در ارگان‌های مختلفی از قبیل کلیه‌ها، قلب، ریه، مفاصل و سیستم ایمنی نقش دارند (۹). مکان ژن CTLA-4 در 2q33 می‌باشد (۱۰). پلی‌مورفیسم‌های این ژن با بیماری‌های اتوایمیون مختلفی از قبیل بیماری گریوز، دیابت تیپ ۱، بیماری تیروئید، آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک در ارتباط می‌باشند (۱۱). یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها، 49AG می‌باشد که در ناحیه اگزون ۱ واقع شده است. تاکنون بررسی‌های فراوانی در ارتباط با این پلی‌مورفیسم



شکل ۱- فلوجارت انتخاب مقالات

سیستمیک و ۲۲۹۹ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۱). توزیع ژنوتیپ افراد کنترل در تمامی مطالعات با تعادل هاردی-واینبرگ (HWE) مطابقت داشت. از مجموع ۱۵ مطالعه، ۸ مطالعه به جمعیت آسیایی، ۶ مطالعه به جمعیت قفقازی (سفید پوست) و یک مطالعه نیز به جمعیت آفریقایی- امریکایی اختصاص داشتند (جدول ۱).

نتایج اصلی این متآنالیز به همراه آزمون هتروژنیته در جدول ۲ خلاصه شده است. همان طور که مشاهده می گردد ارتباط ژنوتیپ های مختلف با بیماری به صورت کلی و به تفکیک در نژادهای آسیایی، قفقازی (سفیدپوست) و آفریقایی- امریکایی بررسی شده است. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می گردد هیچ یک از ال ها و ژنوتیپ های مربوط به پلی مورفیسم مورد بررسی در مجموع و به تفکیک نژادهای مختلف ارتباط معناداری با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نشان ندادند. شکل ۷-۲ نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ و ال های مختلف برای ابتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک را نشان می دهد.

بر اساس آزمون ایگر، هیچ گونه تورش انتشاری مشاهده نگردید. مقدار ضریب رگرسیون و سطح معنی داری این آزمون برای آل مختلف بدین شرح است:

AA) در مقابل AG/GG: $\beta_0 = -1/96$ و $P = 0/36$; AA/AG در مقابل GG: $\beta_0 = 0/32$ و $P = 0/89$; AA در مقابل GG: $\beta_0 = 2/94$ و $P = 0/29$; AA در مقابل AG: $\beta_0 = -1/45$ و $P = 0/29$; AG در مقابل GG: $\beta_0 = -0/63$ و $P = 0/75$; A در مقابل G: $\beta_0 = 8/99$ و $P = 0/20$.

بحث

مطالعات مختلفی عنوان می کنند که عوامل محیطی و ژنتیکی در کنار یکدیگر احتمال ابتلا به بیماری را افزایش می دهند (۲۶). اما وراثت یکی از عوامل خطر مهم ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک به شمار می رود. آنتی ژن ۴ وابسته به لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) نقش مهمی در بازدارندگی فعالیت سلول های T بر عهده دارد (۲۷). کاهش بیان یا سطح عملکرد CTLA-4 در پاتوژنز اختلالات خود ایمنی نظیر لوپوس اریتماتوی سیستمیک مؤثر می باشد. مطالعات مختلفی به بررسی ارتباط پلی مورفیسم 49AG ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک پرداخته اند اما نتایج آنها متناقض می باشد (۱۷-۲۵). با استفاده از مطالعات مروری و متآنالیزها می توان بر محدودیت هایی از قبیل حجم نمونه پایین و توان پایین مطالعه غلبه کرد.

همچنین مقالاتی که ارتباط ژن CTLA-4 را با سایر بیماری ها نشان می دادند نیز از مطالعه خارج شدند. مقالات مروری، گزارشات موردی و چکیده های مطرح شده در کنگره ها نیز مورد بررسی قرار نگرفتند. چنانچه چندین مقاله در یک جمعیت انجام شده بود، تنها مطالعه ای که بیشترین حجم مطالعه را داشت، بررسی گردید.

کلیه مقالات جمع آوری شده، به طور مستقل توسط دو پژوهشگر از لحاظ کیفیت روش شناسی مورد بررسی قرار گرفتند و مقالاتی که تفاوت های شدیدی با حداقل شاخص های ارزیابی منتقدانه مقالات داشتند از مطالعه خارج گردیدند. اختلاف نظر بین دو پژوهشگر به فرد صاحب نظر سوم واگذار شد. فرم ارزیابی کیفیت مقالات (Checklist) توسط پژوهشگران و بر حسب شرایط مطالعه طراحی گردید.

داده ها با توجه به معیار استاندارد و معیارهای ورود مقالات، توسط دو پژوهشگر از مطالعات استخراج گردید. اختلاف نظرها به فرد صاحب نظر سوم واگذار شد. شاخص های استخراج شده از مقالات شامل سال انتشار، نویسنده اول مقاله، کشور انجام مطالعه، جامعه مورد مطالعه (Base population)، حجم نمونه، قومیت، منطقه جغرافیایی ارتباط پلی مورفیسم با بیماری لوپوس، فراوانی ال ها و فراوانی ژنوتیپ ها بودند.

نتایج

داده ها با استفاده از نرم افزار STATA نسخه 11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط بین داده ها، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ در نظر گرفته شد. تعادل هاردی- واینبرگ (HWE) برای تمامی گروه های کنترل با استفاده از آزمون نکویی برازش ارزیابی گردید. عدم تجانس (هتروژنیته) بین مطالعات با استفاده از آزمون های کای-دو مورد بررسی قرار گرفت و مقدار $P < 0/1$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد. در صورت وجود هتروژنیته از مدل تصادفی (با استفاده از روش درسیمونیان و لیرد) استفاده گردید و در صورت عدم وجود هتروژنیته، از مدل ثابت (با استفاده از روش مانتل هنزل) استفاده شد. تورش انتشار (Publication bias) با استفاده از آزمون رگرسیون خطی ایگر بررسی و مقدار $P < 0/05$ به عنوان سطح معناداری لحاظ شد.

در مجموع ۱۴ مقاله چاپ شده، واجد شرایط بودند که به بررسی ارتباط پلی مورفیسم 49AG ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس پرداخته بودند (۱۲-۲۵). از آنجایی که پارک و همکاران در بررسی خود، دو جمعیت مختلف را به صورت جداگانه مورد بررسی قرار داده بودند، بنابراین نتایج ایشان به عنوان دو مطالعه مجزا در نظر گرفته شد (۱۳) و در نهایت ۱۵ مطالعه با احتساب ۱۷۰۵ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی

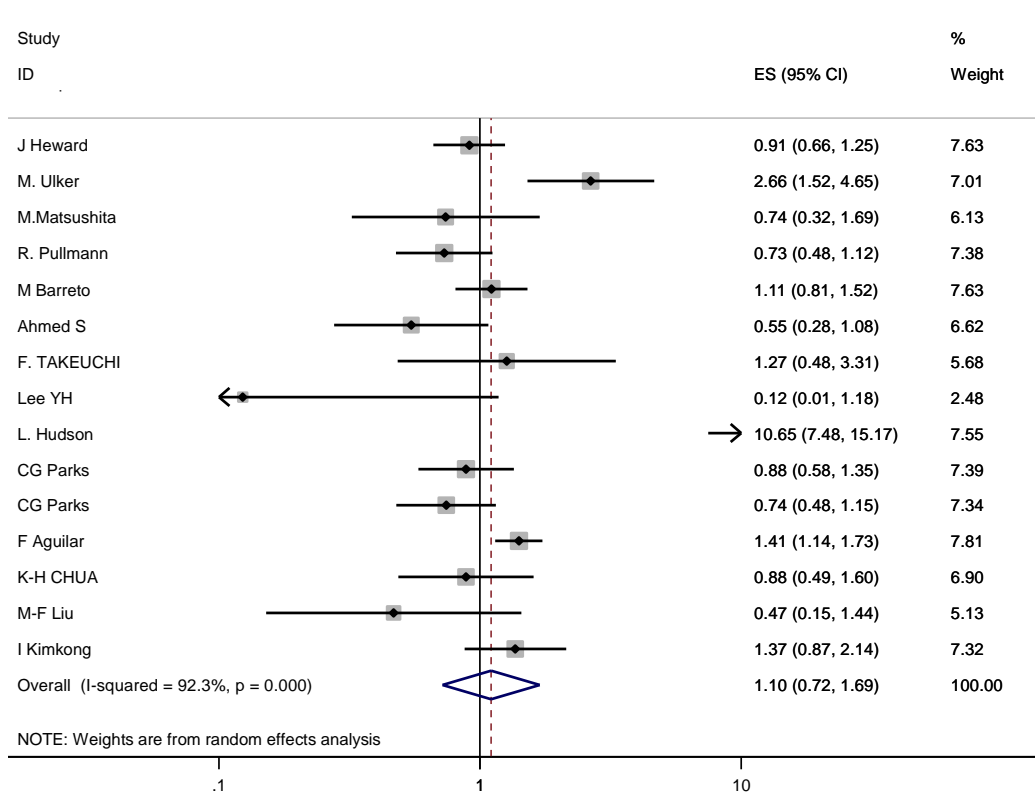
در متآنالیز حاضر نیز، ۱۵ مطالعه چاپ شده با احتساب ۱۷۰۵ فرد بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۲۲۹۹ فرد سالم به عنوان

جدول ۱- مشخصات مربوطه هر یک مطالعات انجام شده در خصوص پلی مورفیسم 49AG از ژن رمزکننده CTLA-4

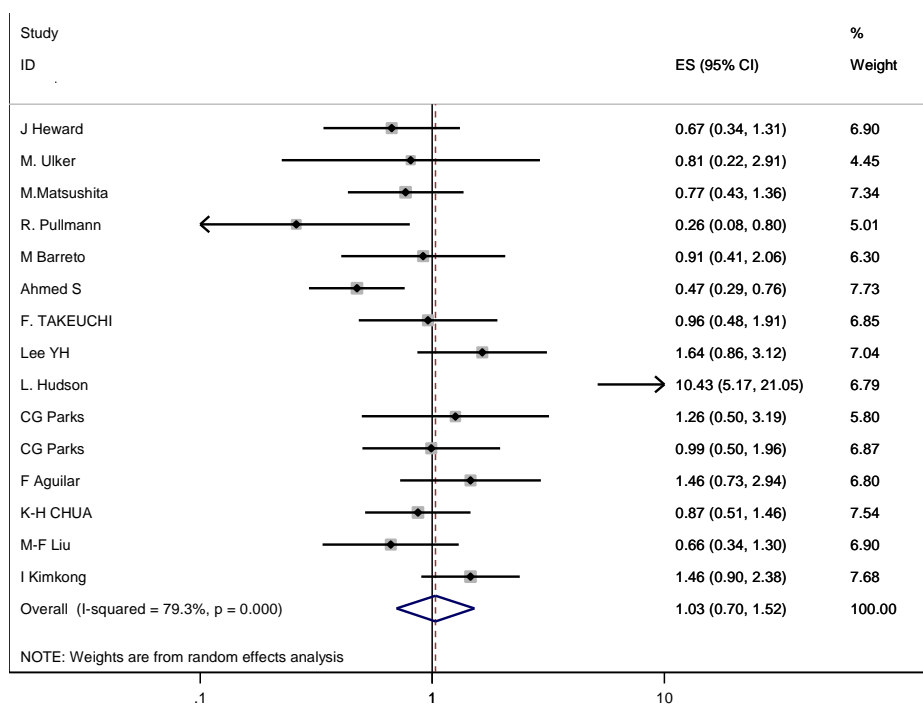
مطالعه (سال)	کشور	نژاد	حجم نمونه مورد شاهد	روش انجام	P.V
هیوارد و همکاران (۱۹۹۹)	انگلستان	قفقازی	۱۲ ۳۶	PCR-RFLP	غیر معنادار
اواکر و همکاران (۲۰۰۹)	ترکیه	قفقازی	۴۷ ۱۰	PCR-RFLP	ژنوتیپ AA ($P < 0.05$)
ماتسوشیتا و همکاران (۱۹۹۹)	ژاپن	آسیایی	۷۱ ۱۵	PCR-PHFA	غیر معنادار
پولمن و همکاران (۱۹۹۹)	اسلواکی	قفقازی	۱۰ ۷۶	PCR-RFLP	توزیع ژنوتیپ و الیها ($P < 0.05$)
پارکس و همکاران (۲۰۰۴)	امریکا	افریقای-امریکایی	۱۴ ۷۲	PCR-RFLP	غیر معنادار
پارکس و همکاران (۲۰۰۴)	امریکا	قفقازی	۸۵ ۲۰۲	PCR-RFLP	غیر معنادار
باریتو و همکاران (۲۰۰۴)	پرتغال	قفقازی	۱۲۵ ۱۸۵	PCR-RFLP	غیر معنادار
چوآ و همکاران (۲۰۱۰)	مالزی	آسیایی	۱۳۰ ۱۳۰	PCR-RFLP	غیر معنادار
احمد و همکاران (۲۰۰۱)	ژاپن	آسیایی	۱۱۳ ۲۰۰	PCR-RFLP	ژنوتیپ GG و الیها ($P < 0.05$)
تاکویچی و همکاران (۲۰۰۳)	ژاپن	آسیایی	۴۷ ۱۰۷	PCR-RFLP	غیر معنادار
لی و همکاران (۲۰۰۰)	کره	آسیایی	۸۰ ۸۶	PCR-RFLP	توزیع ژنوتیپ و الیها ($P < 0.05$)
هادسون و همکاران (۲۰۰۲)	کره	آسیایی	۱۳۰ ۲۰۰	PCR-RFLP	غیر معنادار
آگویار و همکاران (۲۰۰۳)	اسپانیا	قفقازی	۲۷۶ ۱۹۴	PCR-ARMS	غیر معنادار
لیو و همکاران (۲۰۰۱)	چین	آسیایی	۸۱ ۸۱	PCR-RFLP	غیر معنادار
کیم کونگ و همکاران (۲۰۱۱)	تایلند	آسیایی	۱۵۱ ۱۵۳	PCR-RFLP	غیر معنادار

جدول ۲- متآنالیز پلی مورفیسم 49AG از ژن رمزکننده CTLA-4 در کل و به تفکیک نژاد

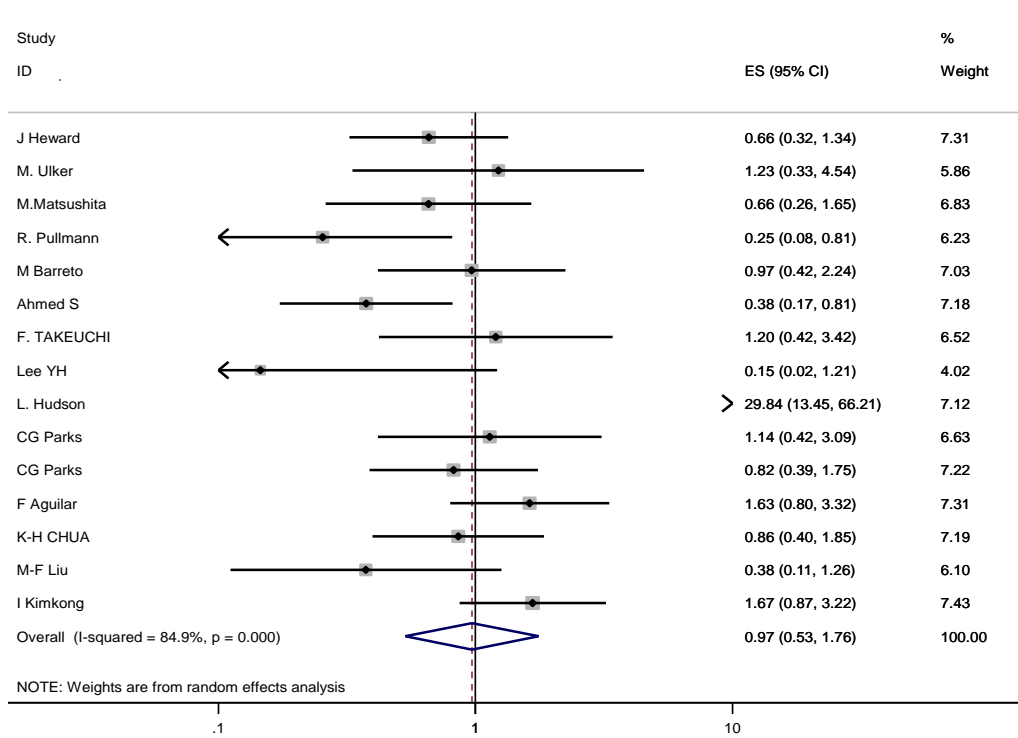
ژنوتیپ/الی	جمعیت	تعداد مطالعه	حجم نمونه مورد شاهد	آزمون ارتباط P.V CI95% OR	آزمون هتروژنیته مدل I2 P.V
AA در مقابل AG / GG	کل	۱۵	۱۷۱۸	۰/۷۲-۱/۶۹	۹۲/۳
	آسیایی	۸	۸۲۳	۰/۳۶-۲/۷۵	۹۴/۵
	قفقازی	۶	۷۵۴	۰/۸۲-۱/۵	۷۷/۹
AA / AG در مقابل GG	افریقای-امریکایی	۱	۱۴۱	۰/۵۸-۱/۳۴	-----
	کل	۱۵	۲۲۸۶	۰/۷-۱/۵۱	۷۹/۳
	آسیایی	۸	۱۱۰۷	۰/۶۶-۲/۱۸	۸۸/۱
AA در مقابل GG	قفقازی	۶	۷۵۴	۰/۶۲-۱/۱۹	۳۱/۴
	افریقای-امریکایی	۱	۷۲	۰/۴۹-۳/۱۹	-----
	کل	۱۵	۱۲۵۷	۰/۵۳-۱/۷۶	۸۴/۹
AA در مقابل GG	آسیایی	۸	۴۳۲	۰/۳۵-۳/۱۲	۹۱/۴
	قفقازی	۶	۴۸۶	۰/۶۲-۱/۲۳	۳۹/۰
	افریقای-امریکایی	۱	۶۲	۰/۴۱-۳/۰۹	-----
AA در مقابل AG	کل	۱۵	۱۳۵۵	۰/۸۲-۱/۴۹	۶۶/۰
	آسیایی	۸	۵۵۱	۰/۵۴-۱/۸۴	۷۵/۹
	قفقازی	۶	۶۷۶	۰/۸۴-۱/۵۷	۵۲/۰
AA در مقابل GG	افریقای-امریکایی	۱	۱۲۸	۰/۴۷-۱/۶۲	-----
	کل	۱۵	۱۱۰۴	۰/۷-۱/۳۸	۷۰/۷
	آسیایی	۸	۶۶۳	۰/۶۹-۱/۹۱	۸۲/۰
AA در مقابل G	قفقازی	۶	۳۴۸	۰/۵۶-۱/۱۳	۲۶/۳
	افریقای-امریکایی	۱	۹۳	۰/۴۹-۳/۳۹	-----
	کل	۱۵	۳۸۴۶	۱/۷۶-۱/۸۶	۹۲/۷
A در مقابل G	آسیایی	۸	۲۰۵۶	۰/۷۶-۲/۷	۹۵/۵
	قفقازی	۶	۱۵۰۸	۰/۸-۱/۳۱	۵۹/۴
	افریقای-امریکایی	۱	۲۸۲	۰/۶۵-۱/۵	-----



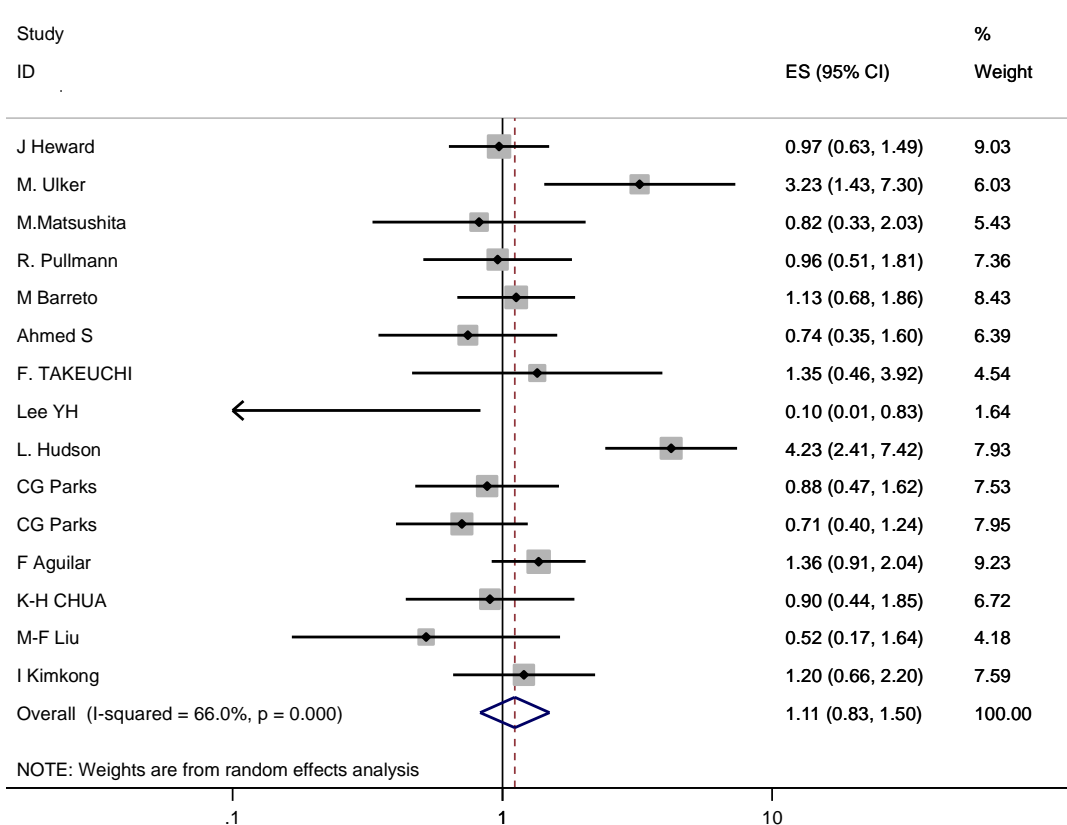
شکل ۲- نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ AA در مقابل GG /AG برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک



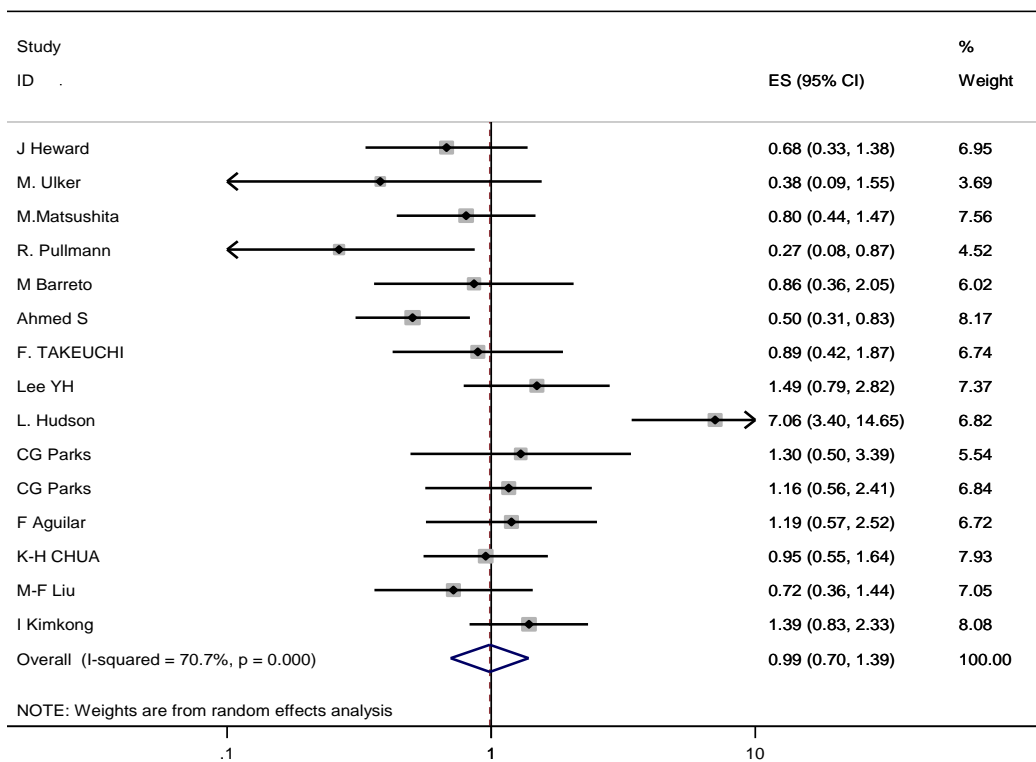
شکل ۳- نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ AA /AG در مقابل GG برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک



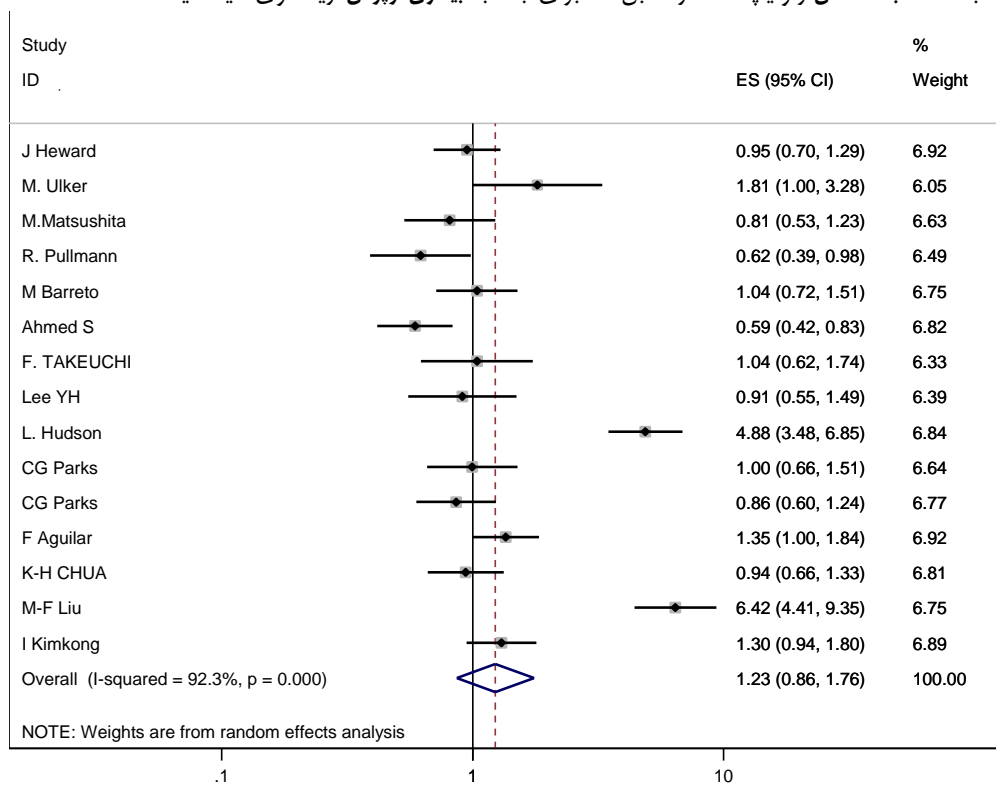
شکل ۴- نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ AA در مقابل GG برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک



شکل ۵- نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ AA در مقابل AG برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک



شکل ۶- نمودار انباشت نسبت شانس ژنوتیپ AG در مقابل GG برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک



شکل ۷- نمودار انباشت نسبت شانس آلل A در مقابل G برای ابتلا به بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک

- polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *J Rheumatology* 2001;40:662-667.
6. Eagar TN, Karandikar NJ, Bluestone JA, Miller SD. The role of CTLA-4 in induction and maintenance of peripheral T cell tolerance. *Eur J Immunol* 2002;32:972-981.
 7. Parks CG, Hudson LL, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, et al. CTLA-4 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a population-based study of whites and African-Americans in the southeastern United States. *J Lupus* 2004;13(10):784-91.
 8. Utz PJ. Multiplexed assays for identification of biomarkers and surrogate markers in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:304-11.
 9. Ariyan C, Salvalaggio P, Fecteau S, Deng S, Rogozinski L, Mandelbrot D, et al. Cutting edge: transplantation tolerance through enhanced CTLA-4 expression. *J Immunol* 2003;171:5673-5677.
 10. Lafage-Pochitaloff M, Costello R, Couez D, et al. Human CD28 and CTLA-4 Ig superfamily genes are located on chromosome 2 at bands q33-q34. *Immunogenetics* 1990;31:198-201.
 11. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases – a general susceptibility gene to autoimmunity?. *Genes Immun* 2000;1:170-184.
 12. Ulker M, Yazisiz V, Sallakci N, Avci AB, Sanlioglu S, Yegin O, et al. CTLA-4 gene polymorphism of exon 1 (+ 49 A/G) in Turkish systemic lupus erythematosus patients. *International Journal of Immunogenetics* 2009;36:245-250.
 13. Parks CG, Hudson LL, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Pandey JP. CTLA-4 gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a population-based study of whites and African-Americans in the southeastern United States. *J Lupus* 2004;13(10):784-91.
 14. Chua KH, Puah SM, Chew CH, Tan SN, Lian LH. Study of the CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus (SLE) samples from Malaysia. *Annals of Human Biology* 2010;37(2):274-280.
 15. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus in the Japanese population. *J Rheumatology* 2001;40:662-667.
 16. Heward J, Gordon C, Allahabadia A, H Barnett A, A Franklyn J, C L Gough S. The A-G polymorphism in exon 1 of the CTLA-4 gene is not associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1999;58:193-195.
 17. Matsushita M, Tsuchiya N, Shiota M, Komata T, Matsuta K, Zama K, et al. Lack of a strong association of CTLA-4 exon 1 polymorphism with the susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese: an association study using a novel variation screening method. *Tissue Antigens* 1997;54:578-584.
 18. Pullmann R Jr, Lukac J, Skerenova M, Rovensky J, Hybenova J, Melus V, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) dimorphism in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:725-729.
 19. Barreto M, Santos E, Ferreira R, Fesel C, Fontes MF, Pereira C, et al. Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for systemic lupus erythematosus. *Eur J Hum Genet* 2004;12:620-626.
 20. Takeuchi F, Kawasugi K, Nabeta H, Mori M, Tanimoto K. CTLA-4 dimorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5):527-528.
 21. Lee YH, Choi SJ, Kim YR, Ji JD, Song GG, PM G, et al. Polymorphisms of CTLA-4 exon 1 and promoter genes in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 2000;7(1):53-61.

همان‌طور که نتایج نشان داد هیچ یک از ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم مورد بررسی ارتباطی با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک نداشتند. این عدم ارتباط در بین نژادهای مختلف نیز صادق بود. با توجه به نتایج به دست آمده از مجموع مطالعات می‌توان این چنین استنباط کرد که پلی‌مورفیسم مورد بررسی ارتباطی با بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک ندارد. هرچند شاید مطالعاتی که در آینده در ارتباط با این پلی‌مورفیسم انجام شود نتایج متفاوتی ایجاد کند. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌گردد پلی‌مورفیسم مورد بررسی در نژادهای یکسان، نتایج متفاوتی را نشان داده است، توضیح این مطلب که یک پلی‌مورفیسم واحد، متفاوت عمل می‌کند می‌تواند به علت درگیر بودن عوامل مختلف در بروز بیماری باشد که از آن میان می‌توان به عواملی همچون سن، جنسیت، سن شروع بیماری، شدت بیماری، سابقه خانوادگی، رابطه خویشاوندی والدین، مصرف داروهای مشخص، مصرف سیگار، درگیری ژن‌هایی همانند عامل نکروز توموری (TNF)، اینترلوکین‌ها، گیرنده Fc γ و MHC اشاره کرد.

نتایج مطالعه حاضر متفاوت با مطالعه‌ای می‌باشد که توسط Lee و همکاران انجام شده است (۲۸). در مطالعه‌ای که توسط ایشان انجام شده است در مجموع ۱۰ مطالعه (۶ مطالعه در جمعیت آسیایی و ۴ مطالعه در جمعیت قفقازی) مورد بررسی قرار گرفته است و بر خلاف بررسی حاضر ژنوتیپ GG و آلل G به‌طور معناداری در جمعیت آسیایی با بیماری لوپوس مرتبط بودند. شاید علت این تفاوت را می‌توان به پایین بودن حجم نمونه مطالعاتی که توسط ایشان بررسی شده است، نسبت داد. همان‌طور که در نتایج بررسی حاضر مشاهده گردید با افزایش تعداد مطالعات و به همان نسبت حجم نمونه، نتایج متفاوتی حاصل شده است. در نهایت باید اظهار کرد هر چند در بررسی حاضر رابطه معناداری بین پلی‌مورفیسم 49AG از ژن CTLA-4 با بیماری لوپوس در هیچ یک از نژادها مشاهده نگردید، شاید در آینده با انجام مطالعات بیشتر در جوامع مختلف و با حجم نمونه بالا بتوان نتایج محکم‌تری در ارتباط با اثر این پلی‌مورفیسم بر بیماری به دست آورد.

References

1. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334:1717-25.
2. Utz PJ. Multiplexed assays for identification of biomarkers and surrogate markers in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13(5):304-11.
3. Kyogoku C, Tsuchiya N: A compass that points to lupus: genetic studies on type I interferon pathway. *Genes Immun* 2007;8:445-455.
4. Greenwald RJ, Latchman YE, Sharpe AH. Negative coreceptors on lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 2002;14:391-396.
5. Ahmed S, Ihara K, Kanemitsu S, Nakashima H, Otsuka T, Tsuzaka K, et al. Association of CTLA-4 but not CD28 gene

22. Liu MF, Wang CR, Lin LC, Wu CR. CTLA-4 gene polymorphism in promoter and exon-1 regions in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:647-649.
23. Aguilar F, Torres B, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A, Gonzalez-Escribano MF. CTLA4 polymorphism in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2003;64:936-940.
24. Kimkong I, Nakkuntod J, Sae-Ngow S, SnaboonT, Avihingsanon Y, Hirankam N. Association between CTLA-4 polymorphisms and the susceptibility to systemic lupus erythematosus and Graves' disease in Thai population. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:229-35.
25. Hudson LL, Rocca K, Song YW, Pandey JP. CTLA-4 gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus: a highly significant association with a determinant in the promoter region. *Hum Genet* 2002;111:452-455.
26. Cooper GS, Dooly MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental and infectious risk factor for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1714-24.
27. Chai HC, Phipps ME, Chua KH. Genetic risk factors of systemic lupus erythematosus in the malaysian population: A minireview. *Journal of Immunology* 2012;1-9.
28. Lee YH, Harley JB, Nath SK. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE) : a meta-analysis. *Hum Genet* 2005;116:361-367.



Evaluation of CTLA-4 Exon-1 +49A/G Polymorphism in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Meta Analysis

Mahdieh Shojaa (M.Sc.)¹, Mehrdad Aghaie (Ph.D.)², Mostafa Qorbani (Ph.D.)^{3*}, Patricia Khashayar (M.Sc.)⁴, Abbas Ali Keshtkar (Ph.D.)¹, Ramin Mohebi (M.Sc.)⁵

1- Osteoporosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Bones, Joints and Connective Tissue Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran.

3- Dept. of Community Medicine, School of Public Health, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

4- Endocrinology & Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Shahed University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 13 August 2013, Accepted: 2 December 2013

Abstract:

Introduction: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 (CTLA-4) is an important negative regulator of T-cell responses. The 49AG polymorphism of the CTLA-4 gene may be associated with systemic lupus erythematosus (SLE) risk, but the results from previous published studies have been inconsistent. We carried out a meta-analysis search to assess this association more precisely.

Methods: A systematic search of six electronic databases (PubMed, Science Direct, OVID, Iran doc, Iran Medex and SID (Scientific Information Database) was performed for relevant articles published between 1978 and 2011. The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI) were used to assess the strength of the association. We evaluated both fixed and random effect models, depending on the presence of between-study heterogeneity. The data were analyzed using STATA software.

Results: A total of 15 independent studies on the CTLA-4 gene 49AG polymorphism and SLE, including 1705 cases and 2299 controls were used in the meta-analysis. No significant association was found between 49AG polymorphism and SLE risk in the overall or subgroup analyses.

Conclusion: This meta-analysis showed no significant association between 49AG polymorphism and SLE susceptibility. Large-scale and well-designed case-control studies are suggested.

Keywords: Systemic lupus erythematosus (SLE), 49AG polymorphism, CTLA-4, Meta-analysis.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M. Qorbani, Email: mqorbani1379@gmail.com

Citation: Shojaa M, Aghaie M, Qorbani M, Khashayar P, Keshtkar AA, Mohebi R. Evaluation of CTLA-4 Exon-1 +49A/G polymorphism in systemic lupus erythematosus patients: a meta analysis. Journal of Knowledge & Health 2014;9(3):11-20.