

بررسی ارتباط پلی مرفیسم FC γ RIIA با بیماری بروسلوز

علیرضا ریفعی (Ph.D.)⁺ * زهرا حسینی خواه (M.Sc.)^{**} ابوالقاسم عجمی (Ph.D.)^{***}
 رویا قاسمیان (M.D.)^{****} محمد رضا حسنجانی روشن (M.D.)^{*****} حسینعلی سلطانی (DVM.)^{*****}
 مهدی آسمار (Ph.D.)^{*****} اراز محمد میرابی (M.Sc.)^{**}

چکیده

سابقه و هدف: بروسلوزیس یا تب مالت یکی از بیماری‌های عفونی خطرناک در سراسر جهان می‌باشد که به لحاظ قابلیت انتقال بین انسان و دام از اهمیت بسزایی برخوردار است. ایجاد شکل‌های متعدد (Polymorphism) در ژن‌های گیرنده FC (FC γ RIIA) علاوه بر آن که موجب افزایش غیریکنواختی در این گیرنده‌ها می‌گردد، مولکول‌هایی را پدید ابتدا می‌آورد که عملکرد آنها با مولکول‌های اصلی متفاوت خواهد بود و لذا افراد دارای آن شکل الیک خاص، استعداد بیش‌تری به برخی بیماری‌ها پیدا می‌نمایند. هدف از این تحقیق، بررسی ارتباط شکل‌های متعدد ژنی FC γ RII A (CD32) در بیماران مبتلا به بروسلوز می‌باشد و این که آیا بین روند بیماری با بروز شکل‌های متعدد FC γ RIIA ارتباطی وجود دارد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۶۷ بیمار (۴۳ نفر مرد و ۲۴ نفر زن) مبتلا به بروسلوز با میانگین سنی $43/31 \pm 17/84$ انجام شد. از این بیماران، ۵۴ نفر مبتلا به بروسلوزیس حاد براساس دوره بیماری، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بودند. ۶۷ نفر (۳۴ نفر مرد و ۳۳ نفر زن) داوطلب سالم که از نظر سنی، جنس و شرایط جغرافیایی مشابه بیماران بودند، به عنوان شاهد انتخاب شدند. شکل‌های متعدد FC γ RIIA، با استفاده از پرایمرهای (Primers) اختصاصی آلل و به کمک واکنش پلیمرز زنجیره‌ای (SSCP-PCR) تعیین گردید.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ FC γ RIIA -R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری داشت (۴۷/۸ درصد برابر ۲۸/۴ درصد). به عبارت دیگر این ژنوتیپ ارتباط قابل توجهی با بیماری بروسلوز دارد (OR=۲/۱ و ۹۵٪ درصد اطمینان=۲/۴-۱/۳، $p=0/039$). در حالی که فراوانی آلل موتان R131 اختلاف معنی‌داری بین بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم نداشت ($P=0/2$). همچنین گرچه فراوانی ژنوتیپ FC γ RIIA -R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن بیش‌تر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد بود، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نشد (۵۳/۸ درصد در برابر ۴۶/۳ درصد، $P=0/65$). با این حال، ارتباط معنی‌دار بین ژنوتیپ FC γ RIIA -R/R131 و شدت بیماری بروسلوز مشاهده نشد ($p=0/65$).

استنتاج: با توجه به یافته‌های فوق، غالب بودن ژنوتیپ هموزیگوت FC γ RIIA -R/R131 مشاهده شده در بیماران مبتلا به بروسلوز، بر اهمیت این ژنوتیپ به عنوان عامل خطر ژنتیکی در استعداد ابتلا به بیماری بروسلوز تأکید دارد.

واژه‌های کلیدی: بروسلوزیس، FC γ RIIA، پلی مرفیسم ژنی

* متخصص ایمونولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ** متخصص میکروبیولوژی دانشکده علوم، دانشگاه آزاد واحد لاهیجان
 *** متخصص ایمونولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 **** متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، بیمارستان رازی قائمشهر، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ***** متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل
 ***** دکترای دامپزشکی، سازمان دامپزشکی کشور
 ***** متخصص انگل‌شناسی انستیتو پاستور ایران
 ☉ تاریخ دریافت: ۸۵/۶/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۷/۳۰ تاریخ تصویب: ۸۵/۹/۱

مقدمه

به عفونت‌های پنوموکوکی دارند(۸). هدف از این تحقیق، تعیین شکل‌های متعدد و فراوانی الی و ژنوتیپی FC γ RIIA در بیماران قبلاً به بروسلوز و افراد سالم می‌باشد.

مواد و روش‌ها

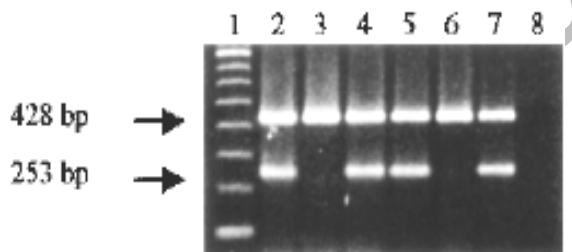
- جمعیت مورد مطالعه :

در این مطالعه مورد- شاهی از ۶۷ نفر بیمار مبتلا به بروسلوز (۴۳ نفر مرد و ۲۴ نفر زن) با میانگین سنی $17/84 \pm 43/31$ که بیماری آنها از نظر آزمایشگاهی (سرولوژی و یا کشت خون مثبت)، بالینی و همه‌گیری شناسی محرز بود، با معرفی پزشک متخصص نمونه‌گیری به عمل آمد. از این بیماران ۵۴ نفر مبتلا به بروسلوز حاد و ۱۳ نفر مبتلا به بروسلوز مزمن بودند. ابتلا به بروسلوزیس حاد بر اساس دوره بیماری (کم‌تر از یکسال)، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی (عیار STA(Standard tube agglutination test) (رایت)) برابر با بیش از $1/160$ ، یا افزایش دو برابر در عیار STA به فاصله دو هفته، آزمایش 2ME (Mercapto-Ethanol) یا کشت خون مثبت) مشخص گردید. بروسلوزیس مزمن یا عود بیماری به واسطه تب پایین، علائم موضعی بیماری، خستگی مفرط، دوره بیماری (بیش از یکسال) و عدم پاسخ مناسب به درمان‌های انتخابی و یافته‌های آزمایشگاهی (آزمایش کومبس- رایت) مشخص گردید. تعداد ۶۷ نفر افراد سالم (۳۴ نفر مرد و ۳۳ نفر زن) با میانگین سنی $37/57 \pm 1/66$ که از نظر سرولوژی STA و پروتئین واکنشی C (CRP) منفی بودند و از نظر سنی، جنسی و شرایط جغرافیایی با بیماران مشابهت داشتند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند.

بررسی مولکولی و شناخت عوامل ژنتیکی در بیماری‌های انسان موضوع مهم و قابل توجهی می‌باشد. بیماری بروسلوز یا تب مالت یکی از بیماری‌های عفونی خطرناک در سراسر جهان است که به لحاظ قابلیت انتقال بین انسان و دام از اهمیت بسزایی برخوردار می‌باشد(۲،۱). این بیماری در ایران بومی بوده و یکی از معضلات جدی بهداشتی محسوب می‌گردد. برخی از مبتلایان به واسطه داشتن عوامل مستعدکننده از جمله زمینه ژنتیکی از همان ابتدا توانایی ریشه کنی بیماری را نداشته و پاسخ‌های ایمنی قوی ایجاد نمی‌کنند(۳). FC γ RIIA گیرنده FC ایمونوگلوبولین G (IgG) انسانی می‌باشد که در سطح لکوسیت‌ها بارز می‌شود. این گیرنده بیگانه خواری (Phagocytosis) را تحریک می‌کند و تنها گیرنده‌ای است که قادر به میان‌کنش با ایزوتیپ IgG2 می‌باشد(۴). جایگزینی آرژنین (R) به جای هیستیدین (H) در موقعیت ۱۳۱ این گیرنده باعث ایجاد دو شکل آللی متفاوت از این گیرنده می‌گردد (FC γ RIIA_H131 و FC γ RIIA_R131) که قابلیت واکنش آنها با ایزوتیپ‌های IgG به ویژه IgG2 انسانی متفاوت می‌باشد(۵،۶).

آلل H 131 به طور مؤثرتری به IgG متصل می‌شود در حالی که گونه R131 میل ترکیبی کم‌تری برای اتصال به یون یا مولکول (Ligand) خود دارد. بنابراین سلول‌های بیگانه خوار دارای FC γ RIIA-H/H131 در بلع باکتری‌های اپسونیزه از سلول‌های دارای FC γ RIIA-R/R131 کارایی بیش‌تری دارند(۷). FC γ RIIA R/R131 با خطر بیماری‌های عفونی مرتبط است که این ارتباط به خصوص در مورد باکتری‌های کپسول‌دار بخوبی اثبات شده است (۸). افراد دارای ژنوتیپ FC γ RIIA -R/R131 خطر بیش‌تری برای ابتلا

واکنش PCR در شرایط زیر با استفاده از دستگاه PCR تکنه فلکسیژن (رش، آلمان) انجام گردید: دنا تورا سیون اولیه به مدت ۲ دقیقه در 94°C و به دنبال آن ۱۰ سیکل شامل دنا تورا سیون به مدت ۱۰ ثانیه در 94°C ، مرحله اتصال پرایمر و ساخت رشته مکمل (Annealing + Extention) در 65°C به مدت ۱ دقیقه و سپس ۲۰ سیکل شامل دنا تورا سیون در 94°C به مدت ۱۰ ثانیه، اتصال (Annealing) در $60/5^{\circ}\text{C}$ به مدت ۵۰ ثانیه و گسترش (Extention) در 72°C به مدت ۳۰ ثانیه و گسترش نهایی در 72°C به مدت ۴ دقیقه بوده و در نهایت دما به 10°C کاهش یافت. محصول تکثیر یافته PCR بر روی آگاروز ۱ درصد حاوی اتیدیوم بر مایید با ولتاژ ۱۰۰ ولت، به مدت ۴۰ دقیقه الکتروفورز گردید و تحت نور ماورای بنفش باندهای تکثیر یافته ظاهر شدند (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱: ژنوتیپ FC γ RIIA را که توسط روش SSCP-PCR تعیین شده است را نشان می دهد. باند سنگین ۴۲۸ جفت باز که در تمام نمونه ها دیده می شود کنترل داخلی است. ستون اول نشان دهنده DNA مارکر می باشد. ستون دوم و سوم مربوط به فرد هموزیگوت FC γ RIIA-H/H131، ستون چهارم و پنجم نشان دهنده هتروزیگوت FC γ RIIA-H/R131 و ستون ششم و هفتم مربوط به فرد دارای ژنوتیپ هموزیگوت FC γ RIIA-R/R131 است. ستون هشتم نشان دهنده کنترل منفی (فاقد DNA ژنومی) است.

آنالیز آماری:

نتایج داده های به دست آمده از Gel documentation پس از آنالیز بر اساس

- استخراج DNA و تعیین شکل های متعدد ژنی FC γ RIIA مقدار ۱۰-۵ میلی متر خون محیطی از هر فرد در لوله های استریل حاوی ۵۰ m M ماده ضد انعقاد EDTA تهیه گردید.

DNA ژنومی از خون محیطی هر فرد با روش تغییر یافته Salting out (۹) استخراج شد. پس از تعیین مقدار DNA با طیف سنج نور فرابنفش، با استفاده از روش PCR (Polymerase Chain Reaction) و به کمک پرایمرهای اختصاصی جایگزینی های مسئول شکل های متعدد FC γ RIIA تعیین گردید.

جفت پرایمرهای تعیین کننده این شکل های متعدد عبارتند از: پرایمر پیشرو اختصاصی ال H131 با توالی GGAGAAGGTGGGATCCAAAT، پرایمر پیشرو اختصاصی ال R131 با توالی

GGAGAAGGTGGGATCCAAAC و پرایمر معکوس مشترک با توالی CAAGTTCTGTGAGTAACGTAC. برای بررسی نمودن واکنش PCR از کنترل داخلی در تمامی نمونه ها استفاده گردید که قطعه ای به طول ۴۲۸ جفت باز از ژن هورمون رشد انسانی (HGH) را تکثیر می نماید. بدین منظور از پرایمرهای اختصاصی با توالی های CAGTGCCTTCCAACCATTCCCTTA و ATCCACTCACGGATTTCTGTTGTGTTTT استفاده شد.

واکنش تکثیر ناحیه مورد نظر از DNA در حجم کل ۲۵ میکرو لیتر انجام گردید که حاوی ۰/۲ نانو گرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکو گرم پرایمرهای اختصاصی ال و ۵ پیکو گرم پرایمرهای کنترل داخلی، ۲۰۰ میلی مولار از هر کدام از dNTP، با فر PCR (۱۰ میلی مولار تریس - HCl با $\text{PH} = 8/3$ ، ۵۰ میلی مولار KCL و ۱/۵ میلی مولار MgCl_2) و ۰/۵ واحد آنزیم DNA پلیمرز Taq بود.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود، فراوان‌ترین علائم بیماری در بیماران مبتلا به بروسلوز عبارت بودند از: خستگی و بی حالی (۳۶/۰۸ درصد)، کمر درد (۶۰/۹ درصد) و تب (۵۷/۷ درصد).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی علائم بالینی در بیماران مبتلا به بروسلوز

| علائم بالینی | بیماران مبتلا به بروسلوز تعداد (درصد) |
|--------------|--|
| ضعف و خستگی | ۴۴ (۶۳/۸) |
| تب | ۴۱ (۵۷/۷) |
| درد استخوان | ۳۸ (۵۵/۱) |
| کمر درد | ۴۲ (۶۰/۹) |
| تعریق | ۲۸ (۴۱/۲) |
| سردرد | ۲۸ (۴۱/۲) |
| ارتراژی | ۲۵ (۳۶/۸) |
| بی‌اشتهایی | ۲۵ (۳۶/۸) |
| لرز | ۲۴ (۳۳/۳) |
| میالژی | ۱۱ (۱۶/۴) |
| ارتريت | ۴ (۵/۹) |
| افسردگی | ۶ (۸/۷) |
| تنوع | ۷ (۱۰/۴) |

-توزیع ژنوتیپ در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم پراکنندگی ژنوتیپی FC γ RIIA و فراوانی‌های الی در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم مورد بررسی قرار گرفت. در بیماران و افراد شاهد، فراوانی ال و ژنوتیپی FC γ RIIA مطابق قانون هاردی-وینبرگ بود. ($p=0/15$ بیماران و $p=0/06$ افراد سالم) توزیع فراوانی الی و ژنوتیپی FC γ RIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که دیده می‌شود، فراوانی ال R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز (۷۱/۶۴ درصد) در مقایسه با افراد سالم (۵۸/۲۱ درصد) بیشتر می‌باشد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست ($p=0/2$). توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های R/R131-FC γ RIIA، R/H131-FC γ RIIA و H/H131-FC γ RIIA، در بین ۶۷ بیمار مبتلا به بروسلوز (۴۷/۸ درصد)، (۴۷/۸ درصد) و (۴/۴

نرم‌افزارهای کامپیوتری مربوطه به صورت داده‌های عددی تبدیل شده و وارد نسخه یازدهم محیط آماری SPSS گردید. تطابق یا مغایرت پراکنندگی ژنوتیپی و آلی از قانون هاردی-وینبرگ (Hardy-Weinberg equilibrium) با استفاده از آزمون Chi Square goodness of fit ارزیابی شد. فراوانی آلی و ژنوتیپی به ترتیب با استفاده از آزمون های آماری χ^2 (مربع Chi) و آزمون دقیق فیشر (Fischer Exact test) بین بیماران و افراد سالم مقایسه گردید. وجود ارتباط احتمالی بین پلی مرفیسم ژنی FC γ RIIA با بیماری بروسلوز با کمک آزمون نسبت شانس (odd ratio) و با ۹۵ درصد دامنه اطمینان با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک مورد ارزیابی قرار گرفت. تمامی مقادیر p دو طرفه کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این تحقیق، ۱۳۴ نفر، ۶۷ نفر بیمار مبتلا به بروسلوز و ۶۷ نفر افراد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. از ۶۷ نفر بیمار مبتلا به بروسلوز، ۴۳ نفر (۶۴/۲ درصد) مرد و ۲۴ نفر (۳۵/۸ درصد) زن می‌باشند. از میان ۴۳ نفر مرد، ۳۵ نفر (۶۴/۸ درصد) مبتلا به بروسلوزیس حاد و ۸ نفر (۱۸/۵ درصد) به بروسلوزیس مزمن مبتلا بودند. و از بین ۲۴ نفر زن، ۱۹ نفر (۷۹/۲ درصد) به بروسلوزیس حاد و ۵ نفر (۲۰/۸ درصد) به بروسلوزیس مزمن مبتلا بودند. از ۶۷ نفر سالم، ۳۴ نفر (۵۰/۷ درصد) مرد و ۳۳ نفر (۴۹/۳ درصد) زن می‌باشند. میانگین سنی بیماران مبتلا به بروسلوز $17/84 \pm 43/31$ و میانگین سنی افراد سالم $15/66 \pm 37/57$ بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار بین آنها وجود نداشت. ۷۸/۹ درصد بیماران مصرف لبنیات محلی و ۳۳/۸ درصد سابقه ابتلا به بروسلوزیس داشتند.

درصد) در مقایسه با (۲۸/۴ درصد)، (۵۹/۷ درصد) و (۱۱/۹ درصد) در افراد سالم بود.

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی الی و ژنوتیپی پلی مرفیسم FCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز افراد سالم

| P_value | افراد مورد مطالعه | | پلی مرفیسم FCγRIIA |
|---------|-------------------|--------------|--------------------|
| | سالم | بروسلوزیس | |
| | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | |
| | ۵۶ (۴۱/۷۹) | ۳۸ (۲۸/۳۶) | H131 ال |
| ۰/۲ | ۷۸ (۵۸/۲۱) | ۹۶ (۷۱/۶۴) | R131 ال |
| | ۸ (۱۱/۹) | ۳ (۴/۴) | H/H131 هموزیگوت |
| | ۴۰ (۵۹/۷) | ۳۲ (۴۷/۸) | H/R131 هتروزیگوت |
| ۰/۰۳۹ | ۱۹ (۲۸/۴) | ۳۲ (۴۷/۸) | R/R131 هموزیگوت |

توزیع فراوانی ژنوتیپی FCγRIIA- R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن بیشتر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد می باشد (۵۳/۸ درصد در برابر ۴۶/۳ درصد). با وجود این که فراوانی الی و ژنوتیپی FCγRIIA- R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن بیشتر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد می باشد، نتایج آماری ارتباط معنی داری را بین شدت بیماری بروسلوز و ال R131 نشان نمی دهد (p=۰/۶۵).

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی الی و ژنوتیپی پلی مرفیسم FCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و مزمن

| P_value | بیماران | | پلی مرفیسم FCγRIIA |
|---------|--------------|--------------|--------------------|
| | بروسلوز مزمن | بروسلوز حاد | |
| | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | |
| ۰/۷۶ | ۶ (۲۳/۱) | ۳۲ (۲۹/۶) | H131 ال |
| | ۲۰ (۷۶/۹) | ۷۶ (۷۰/۴) | R131 ال |
| | ۰ (۰) | ۳ (۵/۶) | H/H131 هموزیگوت |
| | ۶ (۴۶/۲) | ۲۶ (۴۸/۱) | H/R131 هتروزیگوت |
| ۰/۶۵ | ۷ (۵۳/۸) | ۲۵ (۴۶/۳) | R/R131 هموزیگوت |

فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA -R/R131 در بیماران به طور معنی داری بیشتر از افراد سالم بود (۴۷/۸ درصد در برابر ۲۸/۴ درصد). ژنوتیپ هموزیگوت موتان ارتباط معنی داری با استعداد ابتلا به بیماری بروسلوز داشت (OR=۲/۱) و با ۹۵ درصد دامنه اطمینان =۴/۲-۱/۳ و (p=۰/۰۳۹). هموزیگوت H/H131 در بین بیماران کمترین فراوانی را داشت. (۴/۴ درصد در بیماران و ۱۱/۹ درصد در افراد سالم). فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت H/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز (۴۷/۸ درصد) کم تر از افراد سالم (۵۹/۷ درصد) بود.

- توزیع ژنوتیپ در بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و بروسلوز مزمن

جدول شماره ۳، توزیع فراوانی الی و ژنوتیپی پلی مرفیسم FCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و بروسلوز مزمن را نشان می دهد. با توجه به جدول، فراوانی ال R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن گرچه بیشتر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد می باشد (۷۶/۹ درصد در برابر ۷۰/۴ درصد) این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (p=۰/۷۶).

بحث

مطالعه نقش شکل های متعدد ژنی میزبان در بیماری های انسان، به ویژه چگونگی اثر این شکل های متعدد در استعداد ابتلا به بیماری ها و پیشرفت مراحل بیماری بخش مهمی از تحقیقات را شامل می شود. برخلاف بسیاری از ژن ها که جهش های ژنتیکی هیچ اثر عملکردی بر روی بیماری ندارد، FCγRIIA تفاوت های عملکردی مشخصی را بین آلوتایپ های H131 و R131 نشان می دهد و با بعضی از بیماری های عفونی و خود ایمنی ارتباط دارد (۴).

در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA -R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز در مقایسه با افراد سالم بیشتر بود. بارالدس و همکاران نشان دادند که ژنوتیپ FCγRIIA- R/R131 در بین بیماران مبتلا به مننگو

به واسطه میل ترکیبی زیاد برای IgG موجب تسهیل بیگانه‌خواری و در نهایت پاکسازی موثر عوامل عفونی می‌گردد. شکل‌های متعدد H131R به عنوان عامل پیشگویی کننده پاسخ به درمان نیز مطرح می‌باشد؛ به طوری که بیماران یک تخمی H/H 131 مبتلا به لنفوم فولیکولار نسبت به بیماران چند تخمی یا یک تخمی R/R 131، پاسخ مناسب‌تری به درمان با داروی ریتوکسیماب داشتند (۱۴).

در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA-H/H131 در افراد سالم بیش‌تر از بیماران مبتلا به بروسلاز بوده است. آلل H131 نقش حفاظتی مهمی در سایر بیماری‌ها بویژه بیماری‌های که به وسیله باکتری‌های کپسول‌دار ایجاد می‌شوند، دارد (۵). پیریوا و همکاران نشان دادند که سلول‌های چند هسته‌ای یک تخمی برای FCγRIIA-H/H131 بهتر قادر به بیگانه‌خواری S. pneumoniae اپسونیزه شده در آزمایشگاه نسبت به سلول‌های حاوی FCγRIIA-R/R131 هستند (۱۰).

در آزمایشگاه با بررسی شکل‌های متعدد FCγRIIA در دفاع بر ضد سایر باکتری‌های کپسول‌دار مانند استرپتوکوک گروه B تیپ III، نشان داده شده است که ژنوتیپ H/H131-FCγRIIA ممکن است نقش حفاظتی در عفونت‌های مننگو کوکی داشته باشد (۱۵). در حضور ژنوتیپ H/H131، ایمونوگلوبولین‌های IgG1، IgG2، IgG3 قادر به فعال کردن پاسخ‌های ایمنی از طریق مولکول FCγRIIA می‌باشند و حضور آلل H131 برای فعال‌سازی موثر ایمنی سلولی با واسطه IgG2 از طریق این مکانیسم ضروری است (۵).

IgG2 که برای عملکرد موثر نیاز به وجود آلل H131 دارد، در حفاظت از عفونت با باکتری‌های کپسول‌دار مانند نایسریا منترتیدیس، استرپتوکوکوس نومونیا، و هموفیلوس آنفولانزا دارای اهمیت می‌باشد

کوک دارای فراوانی بیش‌تری نسبت به افراد سالم بوده است (۶).

IgG2، ایزوتایپ اصلی ایمونوگلوبولین است که به وسیله سیستم ایمنی انسان در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی باکتری‌ها تولید می‌شود (۸). گیرنده FCγRIIA، تنها گیرنده‌ای است که قادر به میان‌کنش با آنتی‌بادی‌های IgG2 می‌باشد، این گیرنده نقش اصلی را در بیگانه‌خواری باکتری‌های اپسونیزه با IgG2 ایفا می‌کند (۱۰). در انسان، شکل‌های متعدد FCγRIIA با ظرفیت‌های متفاوت برای اتصال به IgG2، ممکن است اثرات عملکردی متفاوتی برای بیگانه‌خواری با واسطه IgG2 در باکتری‌ها داشته باشد (۱۱، ۱۲)؛ به طوری که بروز شکل‌های متعدد در ژن FCγRIIA و جایگزین آرژنین (R131) به جای هیستیدین (H131) باعث ایجاد دو شکل الی از این گیرنده می‌شود که الل H131 به طور موثرتری به IgG2 متصل می‌شود در حالی که گونه R131 میل ترکیبی شکل‌های متعدد کم‌تری برای اتصال به یون یا مولکول خود دارد (۸).

از آنجا که بلع باکتری‌های بروسلا اپسونیزه شده با IgG2 از طریق گیرنده‌های FCγRIIA موجود در سطح سلول‌های بیگانه‌خوار قابلیت بیش‌تری در به راه انداختن مکانیسم‌های تخریب‌گر ماکروفاژ نسبت به سایر راه‌های ورود دارد (۱۳، ۱۴)، پس باید اختلالی در مسیر ورود باکتری از طریق FCγRIIA به سلول‌های بیگانه‌خوار افراد بیمار باشد که باعث شود باکتری در داخل ماکروفاژها به بقا و بیماری‌زایی خود ادامه دهد و باعث استعداد ابتلا و طولانی شدن روند بیماری بروسلاز گردد. بنابراین غالب بودن ژنوتیپ هموزیگوت R/R131 مشاهده شده در بیماران مبتلا به بروسلاز، بر اهمیت این ژنوتیپ به عنوان عامل خطر ژنتیکی در استعداد ابتلا به این بیماری تأکید دارد. آلل هیستیدین در موقعیت ۱۳۱

مزمّن نسبت به بیماران مبتلا به بروسلوز حاد، براساس نتایج آماری، ارتباط معنی داری بین شدت بیماری بروسلوز و الل R131 مشاهده نشد. بنابراین ممکن است عوامل دیگری نظیر وجود اشکال آللیک سیتوکاین ها و گیرنده های آن یا مولکول های انتقال پیام در شدت بیماری دخیل باشند (۱۷).

در مجموع، در این مطالعه تفاوت قابل ملاحظه ای بین پراکندگی ژنوتیپی FC γ RIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم و ارتباط بین این ژنوتیپ و بیماری بروسلوز بیان می نماید که FC γ RIIA- R/R131 می تواند به عنوان عامل خطر ژنتیکی برای استعداد ابتلا به بیماری بروسلوز محسوب گردد.

و میل ترکیبی بالای IgG2 برای سلول های دارای FC γ RIIA- H/H131 بیانگر نقش حفاظتی این الل می باشد (۸). شواهدی وجود دارد که بعضی از پاسخ های اختصاصی آنتی ژن (IgG2) با حفاظت در مقابل بیماری مرتبط است (۵). همچنین میزان سطوح آنتی بادی می تواند در حفاظت بیماری موثر باشد (۸). پس علاوه بر نقش الل H131 در حفاظت بیماری ها، عوامل دیگری از جمله سطوح آنتی بادی نیز ممکن است دخیل باشد (۱۶). بنابراین با توجه به پایین بودن فراوانی نسبی ژنوتیپ H/ H131 در افراد سالم، ممکن است این ژنوتیپ به تنهایی عامل اصلی حفاظت برای بیماری بروسلوز نباشد. در این مطالعه با وجود بیش تر بودن فراوانی اللی و ژنوتیپی FC γ RIIA-R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز

فهرست منابع

1. Akritidis N, Bosilkovski M, Pappas G. Medical progress brucellosis. *The New En. J. Med.* 2005; 352: 2325-2336.
2. Boyartchuk V, Kramnik I. Immunity to intra cellular pathogens as a complex genetic trait. *Cur. Opin. Microbial.* 2002; 5: 111-117.
3. Aucan C, Cooke G, Walley A. Association of Fc γ RIIA-receptor II a (CD32) polymorphism with severe malaria in west Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 69(6): 565-568.
4. Van sorge N.M, Van clerpol W-L, Van de winkel, J.G.J. Fc γ RIIA polymorphism: Implications for function, disease susceptibility and immuno therapy. *Imunol. Neurology*, UMC. 2003; 61: 189-202.
5. Ohashi J, Omi K, Patarapotikul J. Absence of association between the Fc γ RIIA-receptor III A-176^F/V polymorphism and the severity of Malaria in Thai. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2002; 55: 167-169.
6. Baraldes M, Domingo P, Muniz-Diaze E. Associations between Fc γ RIIA Polymorphisms and the risk and prognosis of Meningococcal disease. *The Am. J. Med.* 2002; 112: 19-25.
7. Chan P, Tanner J, Yuan F. Influence of Fc γ RIIA and MBL polymorphisms on severe acute respiratory syndrome. *Tiss. Antigens.* 2005; 66: 291-296.
8. Bordin J, Chibu A, Kuwano S. Allelic Polymorphisms of human FC γ - receptor IIa and Fc γ -receptor IIIb among distinct

- groups in Brazil. *Immunohematology*. 2000; 40: 1388-1392.
9. Dykes, D.D. Miller, S.A. Poleski, H.F. Simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl. Acids Res.* 1988; 16: 1215.
10. Pererva N, Wong M, Yuan F. Fc γ RIIA polymorphisms in streptococcus Pneumonia infection. *Immun. Cell biology*. 2003; 81: 192-195.
11. Cox D, Greenberg S. phagocytic signaling strategies. *Immunology*. 2001; 13: 339-345.
12. Harbo H.F, Mellgern S.I, Torkildsen O, Utsi E, Vedeler A. Ethnic variation of Fc γ receptor polymorphism in sami and Norwegian populations. *Immunology*. 2005; 115: 416-421.
13. Van Dorge NM, van der Pol WL, van de Winker JGJ. Fc γ R polymorphisms: implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tiss. Antigens*. 2003; 61: 189-202.
14. Wen-Kai Weng WK. Levy R. Two Immunoglobulin G Fragment C Receptor Polymorphisms Independently Predict Response to Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3940-3947.
15. Castellano F, Montcourrier P, Chavrier P. Membrane recruitment of Rac1 triggers phagocytosis. *J. Cell Sci.* 2000; 113: 2955-2961.
16. Hackam DJ, Rotstein OD, Schreiber A, Zhang WJ, Grinstein S. Rho is required for the initiation of calcium signaling and phagocytosis by Fc receptors in macrophages. *J. Exp. Med.* 1997; 186: 955-966.
17. Zhang Q, Cox D, Tseng C-C, Donaldson JG, Greenberg S (1998) A requirement for ARF6 in Fc receptor mediated phagocytosis in macrophages. *J. Biol. Chem.* 273: 19977-19981.