پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره ۵۶ بهمن و اسفند سال ۱۳۸۵ (۲۸-۲۱)

بررسی ارتباط پلی مرفیسم FCγ RIIA با بیماری بروسلوز

علیرضا رفیعی(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 شکل های متعدد (Polymorphism) در ژن‌های گیرنده FC (FCγRIIA) علاوه بر آن‌که 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 FRγRII A (CD32) در بیماران مبتلا به بروسلوز می‌باشد و این‌که آیا بین روند بیماری با بروز شکل‌های متعدد FCγRIIA ارتباطی وجود دارد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه بر روی۶۷ بیمار(۴۳ نفر مرد و۲۴نفر زن) مبتلا به بروسلوز با میانگین سنی۱۷/۸۴ ± ۴۳/۳۱ انجام شد. از این بیماران، ۵۴ نفر مبتلا به بروسلوزیس حاد براساس دوره بیماری، علایم بالینی ویافته‌های 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. شکل های متعدد FCγRIIA ، با استفاده از پرایمرهای (Primers) اختصاصی آلل و به کمک واکنش پلیمراز زنجیره‌ای (SSCP-PCR) تعیین گردید.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA –R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری داشت (۴۷/۸ درصد برابر ۲۸/۴ درصد). به عبارت دیگراین ژنوتیپ ارتباط قابل توجهی با بیماری بروسلوز دارد (OR=۲/۱ و با۹۵ درصد دامنه اطمینان=۲/۴-۱/۳ ،p=۰/۰۳۹). در حالی‌که فراوانی آلل موتان R131 اختلاف معنی‌داری بین بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم نداشت (P = ۰/۲). همچنین گرچه فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA –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 برابر۴۶/۳ درصد، P =۰/۶۵). با این‌حال، ارتباط معنی‌دار بین ژنوتیپ FCγRIIA –R/R131 و شدت بیماری بروسلوز مشاهده نشد (p = ۰/۶۵).

استنتاج: با توجه به یافته‌های فوق، غالب بودن ژنوتیپ هموزیگوت FCγRIIA –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

واژه های کلیدی : بروسلوزیس، FCγRIIA ، پلی مرفسیم ژنی

* متخصص ایمونولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
+ ✉ **مولف مسئول** : ساری- کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد- دانشکده پزشکی
** متخصص میکروبیولوژی دانشکده علوم، دانشگاه آزادواحد لاهیجان
*** متخصص ایمونولوژی، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری، بیمارستان رازی قائمشهر، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
***** متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل
****** دکترای دامپزشکی، سازمان دامپزشکی کشور
******* متخصص انگل شناسی انستیتو پاستور ایران

تاریخ دریافت : ۸۵/۶/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۵/۷/۳۰ تاریخ تصویب: ۸۵/۹/۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

مقدمه

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). FCγRIIA 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 آرژینین (R) به جای هیستیدین (H) در موقعیت ۱۳۱ این گیرنده باعث ایجاد دو شکل آللی متفاوت از این گیرنده می‌گردد (FCγRIIA_H131 و FCγRIIA_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 FCγRIIA-H/H131 در بلع باکتری‌های اپسونیزه از سلول‌های دارای FCγRIIA-R/R131 کارایی بیش‌تری دارند(۷). FCγRIIA 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 F CγRIIA -R/R131 خطر بیش‌تری برای ابتلا به عفونت‌های پنوموکوکی دارند(۸). هدف از این تحقیق، تعیین شکل‌های متعدد و فراوانی اللی و ژنوتیپی FCγRIIA در بیماران قبلاً به بروسلوز و افراد سالم می‌باشد.

مواد و روش ها

ـ جمعیت مورد مطالعه :

در این مطالعه مورد- شاهدی از ۶۷ نفر بیمار مبتلا به بروسلوز (۴۳ نفر مرد و ۲۴ نفر زن) با میانگین سنی ۱۷/۸۴ ± ۴۳/۳۱ که بیماری آنها از نظر آزمایشگاهی (سرولوژی و یا کشت خون مثبت)، بالینی و همه‌گیری شناسی محرز بود، بامعرفی 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)، علایم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی (عیار STA(Standard tube agglutination test) (رایت)) برابر با بیش از ۱/۱۶۰ ، 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، علایم 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 ۶۶/ ± ۳۷/۵۷ 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.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

ـ استخراج DNA و تعیین شکل‌های متعدد ژنی FCγRIIA

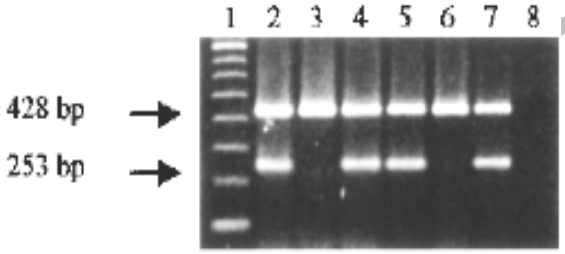
مقدار ۱۰- ۵ میلی‌متر خون محیطی از هر فرد در لوله‌های استریل حاوی ۵۰ m M ماده ضد انعقاد EDTA تهیه گردید.

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 شکل‌های متعدد FCγRIIA تعیین گردید.

جفت پرایمر های تعیین کننده این شکل‌های متعدد عبارتنداز: پرایمر پیشرو اختصاصی الل H131 با توالی GGAGAAGGTGGGATCCAAAT ، پرایمر پیشرو اختصاصی الل R131 با توالی GGAGAAGGTGGGATCCAAAC و پرایمر معکوس مشترک با توالی CAAGTTCTGTGAGTAACGTAC . برای بررسی نمودن واکنش PCR از کنترل داخلی در تمامی نمونه‌ها استفاده گردید که قطعه‌ای به طول ۴۲۸ جفت باز از ژن هورمون رشد انسانی (HGH) را تکثیر می‌نماید. بدین منظور از پرایمرهای اختصاصی با توالی‌های CAGTGCCTTCCCAACCATTCCCTTA و ATCCACTCACGGATTTCTGTTGTGTTTT استفاده شد.

واکنش تکثیر ناحیه مورد نظر از DNA در حجم کل ۲۵ میکرولیتر انجام گردید که حاوی ۰/۲ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکوگرم پرایمرهای اختصاصی الل و ۵ پیکوگرم پرایمرهای کنترل داخلی، ۲۰۰ میلی مولار از هر کدام از dNTP ، با فر PCR (۱۰ میلی مولار تریس- HCl بـا PH = ۸/۳ ، ۵۰ میلـی مـولار KCL و ۱/۵ میلی مولار MgCl2) و ۰/۵ واحد آنزیم DNA پلیمراز Taq بود.

واکنش PCR در شرایط زیر با استفاده از دستگاه PCR تکنه فلکسیـژن (رش، آلمـان) انجـام گردیـد: دناتوراسیون اولیه به مدت ۲ دقیقه در ^{o}C ۹۴ و به دنبال آن ۱۰ سیکل شامل دناتوراسیـون به مدت ۱۰ ثانیـه در ^{o}C ۹۴ ، مرحله اتصال پرایمر و ساخت رشته مکمل (Annealing + Extention) در ^{o}C ۶۵ به مدت ۱ دقیقه و سپس ۲۰ سیکل شامل دناتوراسیون در ^{o}C ۹۴ به مدت ۱۰ ثانیه ، اتصـال (Annealing) در ^{o}C ۶۰/۵ به مـدت ۵۰ ثانیه و گسترش (Extention) در ^{o}C ۷۲ به مـدت ۳۰ ثانیه و گسترش نهایی در ^{o}C ۷۲ به مدت ۴ دقیقه بوده و در نهایت دما به ^{o}C ۱۰ کاهش یافت. محصول تکثیر یافته PCR برروی آگاروز ۱ درصد حاوی اتیدیوم برماید 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 FCγRIIA را که توسط روش SSCP-PCR تعیین شده است را نشان می دهد. باند سنگین ۴۲۸ جفت باز که در تمام نمونه‌ها دیده می‌شود کنترل داخلی است. ستون اول نشان‌دهنده DNA مارکر می‌باشد. ستون دوم و سوم مربوط به فرد هموزیگوت FCγRIIA-H/H131 ، ستون چهارم و پنجم نشاندهنده هتروزیگوت FCγRIIA-H/R131 و ستون ششم و هفتم مربوط به فرد دارای ژنوتیپ هموزیگوت FCγRIIA-R/R131 است. ستون هشتم نشان دهنده کنترل منفی (فاقد DNA ژنومی) است.

آنالیز آماری:

نتایـج داده‌هـای بـه دسـت آمـده از Gel documentation پـس از آنالیـز براسـاس

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

نرم‌افزارهای کامپیوتری مربوطه به صورت داده‌های عددی تبدیل شده و وارد نسخه یازدهم محیط آماری SPSS گردید. تطابق یا مغایرت پراکندگی ژنوتیپی و آللی از قانون هاردی- وینبرگ (Hardy-Weinberg equilibrium) با استفاده از آزمون Chi Square goodness of fit ارزیابی شد. فراوانی آللی و ژنوتیپی به ترتیب با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 (مربع Chi) وآزمون دقیق فیشر(Fischer Exact test) بین بیماران و افراد سالم مقایسه گردید. وجود ارتباط احتمالی بین پلی مرفیسم ژنی FCγRIIA با بیماری بروسلوز با کمک آزمون نسبت شانس (odd ratio) و با ۹۵ درصد دامنه اطمینان با استفاده از مدل رگرسیون لوجستیک 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 (۶۱/۵ درصد) به بروسلوزیس مزمن مبتلا بودند. و از بین ۲۴ نفر زن، ۱۹ نفر (۳۵/۲ درصد) به بروسلوزیس حاد و ۵ نفر (۳۸/۵ 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 ۱۷/۸۴ ± ۴۳/۳۱ و میانگین سنی افراد سالم ۱۵/۶۶ ± ۳۷/۵۷ 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.

همان‌طور که در جدول شماره ۱ دیده می‌شود، فراوان‌ترین علایم 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 دربیماران مبتلا به بروسلوز

علائم با لینی	بیماران مبتلا به بروسلوز تعداد (درصد)
ضعف و خستگی	۴۴ (۶۳/۸)
تب	۴۱ (۵۷/۷)
درد استخوان	۳۸ (۵۵/۱)
کمردرد	۴۲ (۶۰/۹)
تعریق	۲۸ (۴۱/۲)
سردرد	۲۸ (۴۱/۲)
ارترالژی	۲۵ (۳۶/۸)
بی اشتهایی	۲۵ (۳۶/۸)
لرز	۲۴ (۳۳/۳)
میالژی	۱۱ (۱۶/۴)
ارتریت	۴ (۵/۹)
افسردگی	۶ (۸/۷)
تهوع	۷ (۱۰/۴)

-توزیع ژنوتیپ در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم

پراکندگی ژنوتیپی FCγRIIA و فراوانی‌های اللی در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم مورد بررسی قرار گرفت. در بیماران و افراد شاهد، فراوانی الل و ژنوتیپی FCγRIIA مطابق قانون هاردی- وینبرگ بود. (p=۰/۱۵ بیماران و p=۰/۰۶ افراد سالم) توزیع فراوانی اللی و ژنوتیپی FCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که دیده می‌شود، فراوانی الل 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= ۰/۲). توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های R/R131 –FCγRIIA، R/H131 –FCγRIIA و H/H131-FCγRIIA، در بین ۶۷ بیمار مبتلا به بروسلوز (۴۷/۸ درصد) ، (۴۷/۸ درصد) و (۴/۴

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

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

جدول شماره۲:توزیع فراوانی اللی و ژنوتیپی پلی مرفیسمFCγRIIA دربیماران مبتلا به بروسلوزو افراد سالم

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

فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA –R/R131 در بیماران به طور معنی داری بیش‌تر از افراد سالم بود(۴۷/۸ درصد در برابر۲۸/۴ درصد). ژنوتیپ هموزیگوت موتان ارتباط معنی‌داری 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) کم‌تر از افراد سالم (۵۹/۷ درصد) بود.

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

جدول شماره ۳، توزیع فراوانی اللی و ژنوتیپی پلی مرفیسم FCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و بروسلوز مزمن را نشان می‌دهد. با توجه به جدول، فراوانی الل R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن گرچه بیش‌تر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد می‌باشد (۷۶/۹ درصد در برابر ۷۰/۴ درصد) این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (p = ۰/۷۶).

توزیع فراوانی ژنوتیپی FCγRIIA- R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن بیش‌تر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد می‌باشد (۵۳/۸ درصد در برابر ۴۶/۳ درصد). با وجود این‌که فراوانی اللی و ژنوتیپی FCγRIIA- R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز مزمن بیش‌تر از بیماران مبتلا به بروسلوز حاد می‌باشد، نتایج آماری ارتباط معنی‌داری را بین شدت بیماری بروسلوز و الل R131 نشان نمی‌دهد (p=۰/۶۵).

جدول شماره۳: توزیع فراوانی اللی و ژنوتیپی پلی مرفیسمFCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز حاد و مزمن

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

بحث

مطالعه نقش شکل‌های متعدد ژنی میزبان در بیماری‌های انسان، به ویژه چگونگی اثر این شکل‌های متعدد در استعداد ابتلا به بیماری‌ها و پیشرفت مراحل بیماری بخش مهمی از تحقیقات را شامل می‌شود. برخلاف بسیاری از ژن‌هاکه جهش‌های ژنتیکی هیچ اثر عملکردی برروی بیماری ندارد، FCγRIIA تفاوت‌های عملکردی مشخصی را بین آلوتایپ‌های H131 و R131 نشان می‌دهد و با بعضی از بیماری‌های عفونی و خود ایمنی ارتباط دارد(۴).

دراین مطالعه فراوانی ژنوتیپFCγRIIA –R/R131 در بیماران مبتلا به بروسلوز در مقایسه با افراد سالم بیش‌تر بود. بارالدس[1] و همکاران نشان دادند که ژنوتیپ FCγRIIA- R/R131 در بین بیماران مبتلا به مننگو

1. Baraldes

Archive of SID
www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

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

IgG2 ، ایـزوتایپ اصلی ایمونوگلوبولین است که به وسیله سیستم ایمنی انسان در پاسخ به آنتی ژن‌های پلی ساکاریدی باکتری‌ها تولید می‌شود(۸). گیرنده FCγRIIA ، تنها گیرنده‌ای است که قادر به میان‌کنش با آنتی بادی‌های IgG2 می‌باشد، این گیـرنده نقش اصلی را در بیگانه خواری باکتری‌های اسپونیزه با IgG2 ایفا می‌کند(۱۰). در انسان، شکل‌های متعدد FCγRIIA با ظرفیت‌های متفاوت برای اتصال به IgG2 ، ممکن است اثرات عملکردی متفاوتی برای بیگانه خواری با واسطه IgG2 در باکتری‌ها داشته باشد(۱۱،۱۲)؛ به طوری‌که بروز شکل‌های متعدد در ژن FCγRIIA و جایگزین آرژینین (R131) به جای هیستیدین (H131) باعث ایجاد دو شکل اللی از این گیرنده می‌شود که الل H131 به طور موثرتری به IgG 2 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 بیگانه خوار افراد بیمار باشد که باعث شود باکتری در داخل ماکروفاژهـا به بقا و بیمـاری زایـی خـود ادامه دهد و باعث استعداد ابتلا وطولانی شدن روند بیماری بروسلوز گردد. بنابراین غالب بودن ژنوتیپ هموزیگوت R/R131 مشاهده شده در بیماران مبتلا به بروسلوز، بر اهمیت این ژنوتیپ به عنوان عامل خطر ژنتیکی در استعداد ابتلا به این بیماری تاکید دارد. آلل هیستیدین در موقعیت ۱۳۱ به واسطه میل ترکیبی زیاد برای IgG موجب تسهیل بیگانه‌خواری و در نهایت پاکسازی موثر عوامل عفونی می‌گردد. شکل‌های متعدد H۱۳۱R به عنوان عامل پیشگـویی کننـده پاسـخ به درمان نیز مطـرح می‌باشـد؛ به طـوری‌که بیمـاران یـک تخمـی ۱۳۱H/H مبتـلا بـه لنفوم فولیکولار نسبت به بیماران چند تخمی یا یک تخمی ۱۳۱R/R، پاسخ مناسب‌تری به درمان با داروی ریتوکسیماب داشتند(۱۴).

دراین مطالعه فراوانی ژنوتیپ FCγRIIA-H/H131 در افراد سالم بیش‌تر از بیماران مبتلا به بروسلوز بوده است. آالل H131 نقش حفاظتی مهمی در سایر بیماری‌ها بویژه بیماری‌های که به وسیله باکتری‌های کپسول‌دار ایجاد می‌شوند، دارد(۵). پریروا [1] و همکاران نشان دادند که سلول‌های چند هسته‌ای یک تخمی برای FCγRIIA-H/H131 بهتـر قـادر به بیگانه خواری S. pneumoniae اپسونیزه شده در آزمایشگاه نسبت به سلول‌های حاوی FCγRIIA–R/R131 هستند(۱۰).

درآزمایشگاه با بررسی شکل‌های متعدد FCγRIIA در دفاع بر ضد سایر باکتری‌های کپسول‌دار مانند استرپتوکوک گروه B تیپ III ، نشان داده شده است که ژنوتیپ FCγRIIA- H/H131 ممکن است نقش حفاظتی در عفونت‌های مننگو کوکی داشته باشد(۱۵). در حضور ژنوتیپ H/H13 1 ، 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 الل H131 دارد، در حفاظت از عفونت با باکتری‌های کپسولدار مانند نایسریا منتژتییدیس، استرپتوکوکوس نومونیـا، وهموفیلـوس آنفـولا نزا دارای اهمیت می‌باشد

1. Pereva

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir

و میل ترکیبی بالای IgG2 برای سلول‌های دارای FCγRIIA- H/H131 بیانگر نقش حفاظتی این الل می‌باشد(۸). شواهدی وجود دارد که بعضی از پاسخ‌های اختصاصی آنتی ژن (IgG2) با حفاظت در مقابل بیماری مرتبط است(۵).همچنین میزان سطوح آنتی‌بادی می‌تواند در حفاظت بیماری موثر باشد(۸). پس علاوه بر نقش الل H131 در حفاظت بیماری‌ها، 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 بیش‌تر بودن فراوانی اللی و ژنوتیپی FCγRIIA–R/R131 دربیماران مبتلا به بروسلوز مزمن 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 سیتوکاین‌ها و گیرنده های آن یا مولکول‌های انتقال پیام در شدت بیماری دخیل باشند(۱۷).

در مجموع، در این مطالعه تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین پراکندگی ژنوتیپی FCγRIIA در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم و ارتباط بین این ژنوتیپ و بیماری بروسلوز بیان می‌نماید که FCγRIIA- R/R131 می‌تواند به عنوان عامل خطر ژنتیکی برای استعداد ابتلا به بیماری بروزسلوز محسوب گردد.

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 FcγRIIA-receptor II a (CD_{32}) 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. FcγRIIA polymophism: 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 FcγRIIA-receptor III A-176$\frac{F}{V}$ 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 FcγRIIA 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 FcγRIIA 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 FCγ- receptor IIa and Fcγ-receptor IIIb among distinct

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]
www.SID.ir

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. FcγRIIA 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 Fcγ receptor polymorphism in sami and Norwegian populations. ***Immunology.*** 2005; 115: 416-421.
13. Van Dorge NM, van der Pol WL, van de Winker JGJ. FcγR 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.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

www.SID.ir