پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۰، شماره ۲، تابستان ۸۵، صفحات ۱۶۱ تا ۱۶۷

مقاله اصلی
(Original Article)

پلی‌مورفیسم‌های ژن گلوتاتیون–S– ترانسفراز P1، T1، M1 در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون

لیلا علیدوست، دکتر مریم ظفرقندی، دکتر محمدرضا آگاه، دکتر حسین سندی، دکتر محمدرضا زالی *

* مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *هپاتیت اتوایمیون یک اختلال کبدی مزمن و التهابی با اتیولوژی ناشناخته است. جستجوی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های گلوتاتیون-s- ترانسفراز، آنزیم‌هایی که کارسینوژن‌ها، داروها و ترکیبات خارجی را متابولیزه می‌کنند، ممکن است در استعداد ابتلا به بیماری اتوایمیون کبدی و شدت آن نقش داشته باشند. ما در این مطالعه پلی‌مورفیسم‌های M1، T1 و P1 ژن گلوتاتیون S ترانسفراز (GST) را در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون مورد بررسی قرار دادیم.*

روش بررسی: *تحقیق به روش مورد- شاهدی، بر روی ۶۴ بیمار مبتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ I و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان کنترل انجام شد. پلی‌مورفیسم‌های T1 و M1 از طریق واکنش زنجیرهٔ پلی‌مراز مولتی‌پلکس (Mutiplex-PCR) و پلی‌مورفیسم P1 بوسیلهٔ واکنش زنجیرهٔ پلی‌مراز و هضم آنزیمی (PCR-RFLP) مورد آنالیز قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *جهش‌های ژنی GSTM1 و GSTT1 به ترتیب در ۳۵(۵۱/۶٪) و ۱۵(۲۳/۴٪) بیمار مبتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ I و همچنین ۵۶ (۵۶٪) و ۲۲ (۲۲٪) نمونهٔ کنترل دیده شد. مقایسهٔ بیماران و افراد کنترل در ارتباط با ژنوتیپ‌های GSTM1 و GSTT1 هیچ تفاوت معنی‌داری را بین آنها نشان نداد. در مورد ژنوتیپ‌های GSTP1 در گروه بیماران ۲۵ نفر (۳۹/۱٪) هتروزیگوت، ۷ نفر (۱۰/۹٪) هموزیگوت و در گروه کنترل ۱۴ نفر (۱۴٪) هموزیگوت و ۳۸ نفر (۳۸٪) هتروزیگوت بودند بطوری‌که تفاوت معنی‌داری از نظر فراوانی پلی‌مورفیسم GSTP1 بین بیماران و افراد کنترل به دست نیامد.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به عدم تفاوت قابل ملاحظه در فراوانی این پلی‌مورفیسم‌ها در بیماران و افراد سالم، ارتباطی بین موتاسیون‌های ژن گلوتاتیون-S-ترانسفراز و هپاتیت اتوایمیون تیپ I وجود ندارد.*

واژگان کلیدی: *گلوتاتیون-S-ترانسفراز، GSTM1، GSTP1، GSTT1، هپاتیت اتوایمیون.*

مقدمه

هپاتیت اتوایمیون (Autoimmune hepatitis:AIH) یک بیماری کبدی التهابی و مزمن با علت ناشناخته است که با افزایش ترانس‌آمینازهای سرم، هایپرگاماگلبولینمیا و آنتی‌بادی‌های سرمی مشخص می‌شود و به نظر می‌رسد ژن‌های متنوعی در بروز بیماری نقش دارند. هر چند آلل‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (Human leukocyte antigen: HLA)، بخصوص مولکول HLA-DRB1، از اهمیت ویژه‌ای در این بیماری برخوردار است (۱). البته جستجوی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در مناطق دیگر از جمله ژن سایتوکاین‌ها، شامل اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۱۰ که ممکن است در استعداد ابتلا به بیماری و شدت آن نقش داشته باشند، به طور فعال در حال انجام است. دانستن این نکته که برای تفاوت‌های ظرفیت متابولیک در انسانها اساس ژنتیکی وجود دارد منجر به باز شدن راه برای انجام مطالعات جدید در مورد نقش فاکتورهای میزبان در استعداد ابتلا به بعضی بیماریها شده است (۲). ژن

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، لیلا علیدوست **(email:** alidoust_le@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸٤/۸/۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱/۲۰

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]

گلوتاتیون–S-ترانسفراز (GST) باعث ساخته شدن آنزیم‌هایی با کارکردهای متعدد می‌شود که مسئول کاتالیزکردن ترکیبات کارسینوژنیک و سایتوتوکسیک از طریق کنژوگه کردن آنها با گلوتاتیون می‌باشد. به دلیل آن که بسیاری مواد سمی و مضر از طریق کنژوگه شدن با گلوتاتیون غیرفعال می‌شوند، کاهش یا نقص در عملکرد GST می‌تواند باعث حساس شدن بافت‌های بدن به مواد سمی وکارسینوژن‌های شیمیایی شود (۳).

خانوادهٔ ژن GST در انسان شامل GSTα، GSTM، GSTθ، GSTπ می‌باشد و جزو آنزیم‌های با پلی‌مورفیسم‌های بالا محسوب می‌شود (۴). دسته‌جات ژنی مربوط به GSTM (M1، M2،M3،M4 وM5) روی کروموزوم ۱ و دسته‌جات ژنی GSTθ (GSTT2, GSTT1) روی کروموزوم ۲۲ قرار دارند (۶،۵).

حذف‌های ژنی مستقلی در هر دو ناحیهٔ GSTT1 و GSTM1 وجود دارند که به ترتیب باعث عدم وجود پروتئین فعال در حدود ۵۰٪ و ۲۰٪ از جمعیت قفقازی می‌شوند (۸،۷). افرادی که برای حذف آل‌های GSTT1 و GSTM1 هموزیگوت باشند فاقد عملکرد آنزیم مزبور بوده و در معرض ریسک بالای ابتلا به سرطانهای مختلف قرار دارند (۲). همچنین GSTπ یا GSTP1، که یک ناحیه روی کروموزوم ۱۱ آن را کد می‌کند، دارای تغییرات پلی‌مورفیک است (۹). این ژن از طریق هیپرمتیلاسیون در مراحل اولیه کارسینوژنز پروستات غیرفعال می‌شود (۱۰) و در سلول‌های تومورال که مقاوم به داروهای ضدسرطان هستند، بیان آن افزایش می‌یابد (۱۱).

دو موتاسیون تک بازی در اگزون‌های ۵ و۶ آن شناخته شده‌اند که باعث تغییر در توالی آمینواسیدهای پروتئین به صورت Ile 105 Val و Ala 114 Val می‌شوند که خود این تغییر تمایل و فعالیت کاتالیتیک این آنزیم را به طور اختصاصی برای سوبستراهای آن تحت تأثیر قرار خواهد داد (۱۲). در واقع آمینواسید کدون ۱۰۵ قسمتی از ناحیهٔ فعال GSTP1 برای اتصال الکتروفیل‌های هیدروفوبیک را تشکیل می‌دهد (۱۳). کلاس آلفای این ژن نوع غالب GST کبدی انسان را شامل می‌شود (۶۵ تا ۸۰٪ کل GST کبدی). هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های GSTA1 یا هاپلوتایپ‌های آن و بیان GST-A در کبد یا عملکرد آن دیده نشده است (۱۵،۱۴).

پلی‌مورفیسم‌های GSTs می‌توانند به واسطه تغییر عملکرد در فعالیت آنزیم باعث حساس شدن بافت‌های بدن به مواد سمی و کارسینوژن‌های شیمیایی شوند. این فرایند ممکن است منجر به بروز بیماری اتوایمیون گردد بطوری‌که پلی‌مورفیسم‌های متعددی از ژن GSTs شناسایی شده‌اند که با بیماریهای اتوایمیون از قبیل دیابت تیپ I، مولتیپل اسکلروزیس، بیماری کرون، لوپوس اریتماتوزیس و پسوریازیس ارتباط دارند (۱۷،۱۶). مطالعات جدید نیز ارتباط بین پلی‌مورفیسم GSTs با بیماریهای کبدی از جمله هپاتوسلولار کارسینوما و سیروز کبدی را نشان می‌دهند بطوری‌که بیماری سیروز کبدی کریپتوژنیک ارتباط معنی‌داری با پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های GSTP1 و GSTM1 دارد (۲۰-۱۸). با توجه به جایگاه روشهای تشخیصی مولکولی در آینده بیماریهای اتوایمیون، شناخت انواع ژن‌های دخیل در آن الزامی است. این مطالعه برای اولین بار در جهان جهت بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های GSTT1 و GSTP1 در بیماران هپاتیت اتوایمیون و برای اولین بار در ایران جهت بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های GSTM1، GSTT1 و GSTP1 در بیماران هپاتیت اتوایمیون تیپ I انجام پذیرفت.

مواد و روشها

جمعیت مورد مطالعه شامل ۶۴ بیمار ایرانی مبتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ I (۴۹ زن و ۱۵ مرد) بود که به کلینیک بیماران سرپایی مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد بیمارستان طالقانی تهران مراجعه کرده بودند. تمام بیماران براساس معیارهای بین‌المللی هپاتیت اتوایمیون انتخاب شده بودند. ۳۸ نفر از بیماران برای آنتی‌بادی ضدهسته (Anti nucleic antibody:ANA) و ۲۶ نفر برای آنتی‌بادی ضد عضله صاف (Anti smooth muscle antibody:ASMA) مثبت و همگی برای آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن محلول کبدی منفی بودند. بر این اساس بیماران جزء گروه یک (تیپ I) هپاتیت اتوایمیون محسوب می‌شوند (جدول۱).

میانگین سنی افراد (± انحراف معیار) در زمان مراجعه به کلینیک ۱۳/۴±۳۵/۴ سال بود. DNA کنترل نیز از ۱۰۰ فرد

جدول ۱- مقادیر پاراکلینیکی بیماران هپاتیت اتوایمیون تیپ یک

معیار	مقدار (دامنه)
ALT (IU/L)	۲۶۳/۵ (۱۶-۲۸۰۰)
AST (IU/L)	۳۷۰/۴ (۱۰-۲۶۰۰)
بیلیروبین(mg/dl)	۲/۹ (۰/۲-۱۹/۴)
γ-Globulin (gr/dl)	۲۵/۱ (۰/۲-۶۴/۲)

ALT:Alanine transferase, AST: Asprtate transferase

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]

ایرانی داوطلب بالغ و غیروابسته (۷۰ زن و ۳۰ مرد) گرفته شد. میانگین سنی این افراد ۷/۵±۳۴/۱ سال بود و تست‌های عملکرد کبدی در آنها در محدودهٔ طبیعی قرار داشت. تمامی افراد مورد مطالعه از نظر HBs آنتی‌ژن و HCV آنتی‌بادی منفی بودند و آنزیم‌های کبدی آنها در محدوده طبیعی بود. هیچ‌یک از افراد گروه کنترل سابقه بیماری کبدی یا سایر بیماریهای اتوایمیون را نداشتند. گروه کنترل از نظر سن و جنس مطابق با گروه بیمار انتخاب شدند. از تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه قبل از ورود به طرح رضایت‌نامه اخذ شد.

نمونه‌گیری و استخراج DNA: نمونه‌های خون در تیوپ‌های حاوی EDTA از بیماران و افراد کنترل جمع‌آوری شد. بلافاصله پس از آن DNA ژنومیک از لکوسیت‌های خون محیطی به روش Salting out (رسوب‌دهی توسط نمک) استخراج شد (۲۱).

آنالیز ژنوتیپ‌های GSTM1 و GSTT1: بررسی پلی‌مورفیسم ژن‌های GSTT1 و GSTM1 از طریق فرایند واحد Triplex PCR (Polymerase chain reaction) انجام شد (۲۲). به طور خلاصه، DNA جدا شده (۲۰۰-۱۰۰ نانوگرم) در واکنشی با ۲۵ میکرولیتر شامل ۱ واحد DNA پلی‌مراز Taq (Super taq، England, HT bioscience)، ۵/۲ میلی‌مول Tris-Hcl (Ph:۸/۴) و ۱۲/۵ پیکومول از هر یک از پرایمرهای GSTT1 شامل:

5'-TTC CTT ACTGGT CCT CAC ATC TC-3' و
5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3'

برای GSTM1 شامل:

5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3' و
5'-GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C-3'

تکثیر شد. البته ما از بتاگلوبین نیز بعنوان کنترل داخلی استفاده کردیم (۲۳،۲۴). پس از دمای اولیهٔ ۹۴درجه سانتیگراد برای یک دقیقه ۳۰ سیکل تکثیر در دستگاه ترموسایکر Personal (Germany .Eppendorf) انجام شد. هر سیکل شامل دناتوراسیون در ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۴۵ ثانیه بود. یک مرحلهٔ طویل شدن نهایی نیز به مدت ۷ دقیقه این فرایند را خاتمه می‌داد. در نهایت تکثیر GSTM1 و GSTT1 از طریق وجود باندهای ۲۱۵ و ۴۸۰ جفت بازی (به ترتیب) تشخیص داده می‌شد. محصول PCR تحت الکتروفورز در ژل آگاروز قرار می‌گرفت.

واکنش زنجیرهٔ پلی‌مراز برای ژنوتایپ GSTP1: برای تعیین پلی‌مورفیسم ژن GSTP1 در اگزون ۵، کدون ۱۰۵ از طریق PCR و سپس هضم آنزیمی (RFLP) انجام شد .در واکنش PCR از ۱۰۰-۵۰ نانوگرم DNA و ۱۲/۵ پیکومول از هر یک از پرایمرهای GSTP1 که شامل:

5'-GTA GTT TGC CCA AGG TCA AG-3' و
5'-AGC CAC CTG AGG GGT AAG-3'

استفاده شد (۲۵) و دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه انجام شد. سپس ۳۰ سیکل تکثیر در دمای ۶۴ درجه سانتیگراد به مدت یک دقیقه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت یک دقیقه انجام شد. برای تکمیل این فرایند طویل شدن فاز تکثیر نهایی نیز برای ۷ دقیقه صورت پذیرفت. جهت تعیین پلی‌مورفیسم GSTP1، ۱ میکرولیتر از DNA تکثیر شده (با باند ۴۳۳ جفت باز) از طریق ۰/۵ میکرولیتر آنزیم اندونوکلئاز ALW26I (10U/µlit، Fermentas، لیتوانی) تحت هضم آنزیمی قرار گرفت و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۳ ساعت انکوبه شد. در حالت طبیعی (Ile/Ile) باندهای ۳۲۹bp و ۱۰۴bp و در حالت موتانت هموزیگوت (val/val) باندهای ۲۲۲bp و ۱۰۴bp ایجاد شدند. همچنین در صورت وجود نوع موتانت هتروزیگوت (Ile/Val) همگی باندها رؤیت می‌شدند. قابل ذکر است که جهت جداسازی قطعات هضم شده از الکتروفورز روی ژل اکریلامید ۱۰٪ استفاده شد (۲۶).

تحلیل آماری داده‌ها از طریق برنامه نرم‌افزاری SPSS (Version 11.0) و با کمک تست‌های خی‌دو، آزمون دقیق فیشر و t-test انجام شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵> در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ فرد سالم (شاهد) و۶۴ بیمار مبتلا به هپاتیت اتوایمیون بررسی شدند. دو گروه به لحاظ سن و جنس مشابه بوده و اختلاف معنی‌داری از نظر میانگین سنی بین بیماران و افراد کنترل وجود نداشت.

وضعیت ژنوتیپ‌ها بر حسب گروه‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۲ ارائه شده است. حذف‌های ژنی GSTM1 و GSTT1 به ترتیب در ۳۳ نفر (۵۱/۶٪) و ۱۵ نفر (۳۲/۴٪) از بیماران وجود داشتند. همچنین در بین افراد گروه کنترل، فراوانی ژنوتیپ‌های null (حذف) GSTM1 و GSTT1 به ترتیب ۵۶٪ و ۲۲٪ بود. مقایسهٔ بیماران و افراد کنترل از نظر ژنوتیپ‌های ذکر شده اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

در مورد ژنوتیپ‌های GSTP1، ۲۵ نفر (۳۹/۱٪) هتروزیگوت و ۷ نفر (۱۰/۹٪) هموزیگوت در گروه بیماران و ۱۴ نفر (۱۴٪)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]

هموزیگوت در گروه کنترل وجود داشت. آزمون خی‌دو هیچ اختلاف آماری معنی‌داری را بین گروه کنترل و بیمار از نظر فراوانی این ژنوتیپ نشان نداد. فراوانی آلل GSTP1 به ترتیب ۰/۳۴ و ۰/۳۳در بیماران و افراد سالم بود (NS).

جدول۲- فراوانی ژنوتیپ‌های GST در بیماران مبتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ یک و گروه کنترل

ژن	ژنوتیپ	بیمار	کنترل	p-value
GSTM1	**نرمال**	(۴۸/۴)۳۱*	(۴۴)۴۴	NS
	حذف	(۵۱/۶)۳۳	(۵۶)۵۶	
GSTT1	**نرمال**	(۷۶/۶)۴۹	(۷۸)۷۸	NS
	حذف	(۲۳/۴)۱۵	(۲۲)۲۲	
GSTP1	**Ile / Ile**	(۵۰)۳۲	(۴۸)۴۸	NS
	Ile /Val	(۳۹/۱)۲۵	(۳۸)۳۸	
	Val/Val	(۱۰/۹)۷	(۱۴)۱۴	

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

بحث

مطالعه بیماریهای مختلف در انسانها و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های متعدد می‌توانند در ایجاد استعداد ابتلا به بیماریهای اتوایمیون و یا ایمنی در مقابل آنها مؤثر باشند. در بین آنزیم‌های سم‌زدا در کبد، گلوتاتیون-S-ترانسفرازها (GSTs) نقش کلیدی در محافظت در مقابل استرس اکسیداتیو ایفا می‌کنند چرا که آسیب آکسیداتیو باعث ایجاد بیماریهای کبدی می‌شود (۲۷). هپاتیت اتوایمیون نیز یکی ازمهمترین بیماریهای اتوایمیون پلی‌ژنیک کبدی است که عوامل ناشناخته مختلفی در آن دخیل هستند.

ما در این مطالعه پیشنهاد کرده‌ایم که GSTM1، GSTT1 و GSTP1 ژن‌های مؤثر در استعداد ابتلا به هپاتیت اتوایمیون تیپ I و عواقب آن هستند. با این وجود ما تفاوت معنی‌داری در فراوانی حذف‌های GSTM1 و GSTT1 بین بیماران دارای هپاتیت اتوایمیون تیپ I و افراد کنترل در جمعیت ایرانی مشاهده نکردیم. همچنین فراوانی پلی‌مورفیسم (val/val) GSTP1 در افراد بیمار، در مقایسه با گروه کنترل افزایشی نشان نداد. عدم وجود چنین ارتباطی بین حذف ژنی GSTM1 و هپاتیت اتوایمیون تیپ I و سیروز اولیهٔ کبدی نیز به طور مشابه نشان داده شده است (۲،۲۸)، ولی مطالعه‌ای در مورد ژنوتیپ GSTT1 و GSTP1 در بیماران هپاتیت اتوایمیون انجام نشده است. در بررسیهای دیگری ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ GSTM1 و ایجاد سیروز الکلیک و نیز کارسینوم هپاتوسلولار اولیه در ناقلین آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B نشان داده شده است. Harda و همکاران گزارش کردند که فقط ۲۵٪ و ۲۰٪ از بیماران الکلی کبدی و کارسینومای کبدی به ترتیب دارای فعالیت آنزیماتیک GSTM1 هستند (۱۹،۱۸). Chen و همکاران نیز نشان دادند که حذف ژنی GSTM1 با افزایش ریسک ابتلا به هپاتوسلولارکارسینوما در ناقلین هپاتیت B همراه می‌باشد (۲۰).

گروهی از اتوآنتی‌بادی‌های مختلف شامل آنتی‌بادی ضد هسته (ANA)، آنتی‌بادی ضد عضله صاف (ASM)، آنتی‌بادی برعلیه آنتی‌میکروزومال کبد و کلیه (Anti-LKM)، سیکلودآمیناز آنتی‌فرمیمنوترانسفراز (LC-6) و آنتی‌بادی ضدآنتی‌ژن محلول کبدی و پانکراس (SLA/LP) با هپاتیت اتوایمیون مرتبط بوده و اساس طبقه‌بندی به گروههای مختلف را تشکیل می‌دهند (۲۹). در سال ۱۹۹۸، Wesierska-Godek و همکاران نشان دادند که پروتئین‌های زیر گروه GST به عنوان اتوآنتی‌ژن اصلی در هپاتیت اتوایمیون نوع مثبت از نظر Anti-SLA محسوب می‌شوند (۳۰،۳۱). تحقیقات جدید نشان می‌دهد ribonucleoproteins و $tRNP^{(ser)sec}$ RNP به عنوان مارکرهای اصلی هپاتیت اتوایمیون نوع یک می‌باشند که به عنوان آنتی‌ژن‌های واقعی SLA محسوب می‌گردند. یکی از دلایل احتمالی برای پیدا نکردن ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های GST در بیماران مطالعه حاضر متعلق بودن این بیماران به زیرگروه نوع I هپاتیت اتوایمیون می‌باشد که همگی برای SLA آنتی‌بادی منفی بودند (۳۴-۳۲).

همانطور که ذکر شد GSTهای سیتوزولیک در انسان پلی‌مورفیک هستند و فراوانی پلی‌مورفیسم آنها وابسته به نژاد می‌باشد (۳۵). فراوانی حذف ژنی GSTM1، ۴۸-۲۳٪ در جمعیت آفریقایی، ۶۳-۳۳٪ در آسیایی‌ها و ۶۲-۳۹٪ در جمعیت اروپایی گزارش شده است. محدودهٔ فراوانی حذف ژنتیکی GSTT1 نیز ۶۴-۱۶٪ در جمعیت آسیایی است و در بعضی گروههای آسیایی پیشنهاد شده است که فراوانی حذف ژنی در GSTT1 مشابه حذف ژنی GSTM1 می‌باشد.

در این مطالعه، حذف‌های ژنی GSTM1 و GSTT1 به ترتیب در ۳۳ نفر (۵۱/۶٪) و ۱۵ نفر (۲۳/۴٪) از بیماران دارای هپاتیت اتوایمیون تیپ I دیده شد. در بین افراد کنترل فراوانی این ژنوتیپ‌های حذفی(null) در مورد GSTM1 و GSTT1 به ترتیب ۵۶٪ و ۲۲٪ بود که مشابه فراوانی این ژنوتیپ‌ها در جمعیت آسیایی و قفقازی است (۳۶).

با وجود این‌که ساختار GSTها بخوبی شناخته شده است، کار زیادی روی تغییرات مولکول‌های مختلف این خانواده به دنبال

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]

بیماریهای کبدی انجام نشده است. همچنین، هنوز پلی‌مورفیسم‌های دیگری در نواحی مختلف ژن‌های GST وجود دارند که ممکن است در پاتوژنز هپاتیت اتوایمیون مؤثر باشند (۳).

بنابراین مطالعات آینده جهت روشن نمودن عملکرد و محل ژن‌های کاندید و ترکیب ژنوتیپ‌های مختلف ژن‌های خانواده GST که می‌توانند در استعداد ابتلا به هپاتیت اتوایمیون در جمعیتهای مختلف نقش داشته باشند، ضروری به نظر می‌رسد (۱۸).

در مطالعه ما هیچ مدرکی که نشان‌دهنده ارتباط ژنوتیپی یا آللی بین پلی‌مورفیسم‌های GST و بیماری AIH تیپ I باشد به دست نیامد. یافته‌های به دست آمده را می‌توان به چند صورت توجیه نمود:

عقیده بر این است که AIH اتیولوژی‌های متعددی دارد و ژن‌های درگیر در بیماری بین جمعیتها در سطح آللی و ژنوتیپی تفاوت دارند. در نتیجه ممکن است نقش GST در استعداد ابتلا به بیماری AIH در جامعه ما متفاوت از دیگر جوامع باشد.

بیان پروفایل ژنتیکی جامعه به دلیل مهاجرت افراد با پیش‌زمینه ژنتیکی و جغرافیایی مختلف به تهران که در طی دو قرن گذشته صورت گرفته است، مشکل به نظر می‌رسد.

ممکن است GST به تنهایی و به طور مستقیم باعث ایجاد بیماری نشده بلکه به عنوان یک مارکر در ارتباط با ناحیه ژنی ایجاد کننده بیماری مطرح باشد.

نتایج ما تفاوت معنی‌داری بین بیماران و افراد سالم از نظر ژنوتیپ‌های مختلف GSTT1، GSTM1 و GSTP1 پیدا نکرد. بدون شک جستجوی ما برای پیدا کردن مارکرها و ژن‌هایی که در بیماریهای اتوایمیون موثرند، ادامه خواهد داشت. در ضمن جهت دستیابی به نتایج بهتر تکرار چنین مطالعاتی در گروه بزرگتری از بیماران ضروری است.

REFERENCES

1. Krawitt EL. Medical progress: Autoimmune hepatitis. N Eng J Med 1996;334:897-903.
2. Fukagawa NK, Liang P, Li M, Ashikaga T, Reddy KR, Krawitt EL. Glutathion-s-transferase M1 null genotype in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2001;64(10):2080-3.
3. Jaitovitch-Groisman I, Fotohi N, Schecter RL, Woo A. Modulation of glutathion-s-transferase alpha by hepatitis B virus and the chemopreventive drug Oltipraz. J Biol Chem 2000;275(43):33395-403.
4. Seidegard J, Ekstrom G. The role of human glutathione transferases and epoxide hydrolases in the metabolism of xenobiotics. Environ Health Perspect 1997;105:791-9.
5. Pearson WR, Vorachek WR, Xu SJ, Berger R, Hart I, Vannais D, et al. Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13. Am J Hum Genet 1993;53:220-33.
6. Tan KL, Webb GC, Baker RT, Board PG. Molecular cloning of a cDNA and chromosomal localization of a human theta-class glutathione S-transferase gene (GSTT2) to chromosome 22.Genomics 1995;25:381-7.
7. Janeric Seidegard, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:7293-7.
8. Sprenger R, Schlagenhaufer R, Kerb R, Bruhn C, Brockmoller J, Roots I, et al. Characterization of the glutathione S-transferase GSTT1 deletion: discrimination of all genotypes by polymerase chain reaction indicates a trimodular genotype-phenotype correlation. Pharmacogenetics 2000;10:557-65.
9. Ali-Osman F, Akande O, Antoun G, Mao JX, Boulamwini J. Molecular cloning, characterization and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase-pi gene variants. J Biol Chem 1997;272:10004-12.
10. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi class glutathion-s-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:11733-7.
11. Black SM, Wolf CR. The role of glutathion-dependent enzymes in drug resistance. Pharmacol Ther 1991;51:139-54.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]

12. Tan W, Song N, Wang GQ, Liu Q, Tang HJ, Kadlubar FF, et al. Impact of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferases M1, T1, and P1 on susceptibility to esophageal cancer among high-risk individuals in China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9(6):551-6.

13. Reinemer P, Dirr HW, Ladenstein R, Huber R, Lo Bello M, Federici G, et al. The three-dimensional structure of class pi glutathione S-transferase from human placenta in complex with S-Hexylglutathione at 2.3 Å resolution. J Mol Biol 2003;227:214-26.

14. Bredschneider M, Klein K. Genetics polymorphisms of glutathion-s-transferase A1 , the major glutathion-s-transferase in human liver: consequences for enzyme expression and busulfan conjugation. Clin Pharmacol Ther 2002;71:479-87.

15. Nelson DR, Lim HL, Oliver D. α glutathion-s-transferase as a marker of hepatocellular damage in chronic hepatitis virus infection. Am J Clin Pathl 1995;104:193-8.

16. Duncan H, Swanx C, Green J, Jones P, Brannigan K, Alldersea J, et al. Susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: interactions between glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 genotypes. Clin Chim Acta 1995;240(1):53-61.

17. Fraser PA, Ding WZ, Mohseni M, Treadwell EL, Dooley MA, St Clair EW, et al. Glutathione S-transferase M null homozygosity and risk of systemic lupus erythematosis associated with sun exposure: a possible gene-environment interaction for autoimmunity. J Rheumatol 2003;30(2):276-82.

18. Savolainen VT, Pjarinen J, Perola M, Penttila A, Karhunen PJ. Glutathion-s-transferase GST M1"null" genotype and the risk of alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 1996;20:1340-5.

19. Chen CJ, Yu Mw, Liaw Yf, Wang LW, Chiamprasert S, Matin F, et al. Chronic hepatitis B carriers with null genotype of glutathion-s-transferase GST M1 and T1 polymorphism who are exposed to aflatoxin are at increased risk of hepatocellular carcinoma. Am J Hum Genet 1996;59:128-34.

20. Harada S, Abei M, Tanaka K, Agarwal DP, Goedde HW. Liver glutathion-s-transferase polymorphism in Japanese and its pharmacogenetic importance. Hum Gene1987;75:322-5.

21. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic acids Res 1988;16:1215-8.

22. Abdel-Rahman S, EI-Zein RA, Wagida A. A multiplex PCR produce for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 in population studies. Cancer letter1996;107:229-33.

23. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF, Robertson CN, Mohler JL, Lucier GW. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of carcinogen-metabolism gene glutatione s-transferase M1 (GSTM1) that increase susceptibility to bladder cancer. J Natl Cancer Ins 1993;85:1159-64.

24. Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, et al. Human glutathion S-transferase theta (GSTT1) :Cdna cloning and the characterization of a genetic polymorphism. Biochem J 1994;300:271-6.

25. Watson MA, Stewart R, Smith G, Massey TE, Bell DA. Glutathion S-transferase P1 polymorphism: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. Carcinogenesis 1991;19:275-80.

26. Ghobadloo SM, Yaghmaei B, Bakayev V, Goudarzi H, Noorinayer B, Rad FH, et al. GSTP1, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms in patients with cryptogenic liver cirrhosis. J Gastrointest Surg 2004;8(4):423-7.

27. Henrion-Caude A, Flamant C, Roussey M, Housset C, Flahault A, et al. Liver disease in pediatric patients with cystic fibrosis is associated with glutathione S-transferase P1 polymorphism. Hepatology 2002;36(4 Pt 1):913-7.

28. Davies MH, Acharya S, Cotton W, Faulder GC, FryerAA, Stronge RC. GSTM1 null polymorphism at the glutathion-s-transferase M1 locus: Phenotype and genotype studies in patients with primary biliary cirrhosis. Gut 1993;34:549-53.

29. Obermayer Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2000;32:181-97.

30. Wesierska-Gadek J, Grimm R, Hitchman E, Pener E. Members of the glutathion s-transferase gene family are antigens in autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1998;114(2):329-35.

31. Klein R, Berg PA. Glutathione s-transferase as a major autoantigen in anti SLA positive autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1999;116(4):1015-6.

32. Vitozzi S, Djilali-Saiah I, Lapierre P, Alvarez F. Anti-soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP) antibodies in pediatric patients with autoimmune hepatitis. Autoimmunity 2002;35(8):485-92.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]

33. Torres-Collado AX, Czaja AJ, Gelpi C. Anti-tRNP(ser)sec/SLA/LP autoantibodies. Comparative study using in-house ELISA with a recombinant 48.8 kDa protein, immunoblot, and analysis of immunoprecipitated RNAs. Liver Int 2005;25(2):410-9.

34. Bogdanos DP, Gilbert D, Bianchi I, Leoni S, Mitry RR, Ma Y, et al. Antibodies to soluble liver antigen and alpha-enolase in patients with autoimmune hepatitis. J Autoimmune Dis 2004;1(1):4.

35. Rossini A, Rapozo DCM, Amorim LMF, Macedo JMB, Medina R, Neto JF, et al. Frequencies of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms in a Brazilian population. Genet Mol Res 2002;1(3):233-40.

36. Cotton SC, Sharp L, Little J, Brockton N. Glutathione s-transferase polymorphisms and colorectal cancer. Am J Epidemiol 2000;151(1):7-32.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-06]