پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۵، صفحات ۶۵ تا ۷۱

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی فراوانی پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1 در بیماران ایرانی مبتلا به کولیت اولسرو

دکتر آلما فرنود، دکتر نصرت‌اله نادری، دکتر بابک نوری‌نیر، دکتر سیدجواد میرحسنی‌مقدم،
دکتر فرزاد فیروزی، دکتر رحیم آقازاده، دکتر ناصر ابراهیمی‌دریانی، دکتر محمدرضا زالی ×

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

چکیده

سابقه و هدف: *گلیکوپروتئین P محصول ژن MDR1 (ژن مقاومت چند دارویی)، پمپ داخل غشایی است که در انتقال سموم و داروها از داخل سلول به خارج آن نقش دارد. در دستگاه گوارش انسان، گلیکوپروتئین P با غلظت‌های بالایی در سلولهای اپی‌تلیال روده یافت می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های ژن MDR1 از جمله C3435T با ساخت کمتر گلیکوپروتئین P همراهی دارند و به نظر می‌رسد با بیماری‌های التهابی روده بخصوص کولیت اولسرو در ارتباط باشند. در این مطالعه، فراوانی پلی‌مورفیسم C3435T در بیماران ایرانی مبتلا به کولیت اولسرو در مقایسه با گروه کنترل سالم بررسی شده است.*

روش بررسی: *در یک مطالعه مورد- شاهدی، ۱۵۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسرو و ۱۵۰ کنترل سالم که از نظر جنس، سن و قومیت همسان شده بودند، انتخاب گردیدند. این دو گروه در طی یکسال (۸۳-۱۳۸۲) به بیمارستان طالقانی مراجعه کرده و مورد معاینه و نمونه‌گیری قرار گرفتند. بررسی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 بر روی نمونه‌های DNA (که از گلبول‌های سفید خون محیطی استخراج شده بودند) به روش PCR (Polymerase chain reaction) و RFLP(Restriction fragment length polymorphism)انجام گرفت.*

یافته‌ها: *میانگین سنی در گروه بیماران ۱۳/۹±۴۰/۱ (۷۴-۱۴ سال) و در گروه شاهد ۱۴/۰±۴۰/۷ (۷۹-۱۶ سال) بود. ۸۰ نفر (۵۳/۳٪) بیماران مرد و ۷۰ نفر (۴۶/۷٪) زن بودند. در جمعیت بیماران فراوانی آلل پلی‌مورفیک 3435T در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود (۲/۲۲–۱/۱۳=95CI٪؛ ۱/۵۸=OR؛ ۰/۰۰۸=p). ژنوتیپ هتروزیگوت C/T نیز در بیماران نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری فراوانی بیشتری داشت (۲/۶۴–۱/۰۶=95CI٪؛ ۱/۶۷=OR؛ ۰/۰۲۸=p).*

نتیجه‌گیری: *با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد بین فراوانی بیشتر آلل پلی‌مورفیک 3435T و ابتلا به بیماری کولیت اولسرو در ایران ارتباط وجود دارد.*

واژگان کلیدی: *بیماری التهابی روده، بیماری کولیت اولسرو، ژن MDR1، پلی مورفیسمC3435T.*

مقدمه

گلیکوپروتئینP از پمپ‌های داخل غشاء سلولی است که با اتصال به ATP باعث انتقال مواد بخصوص سموم و داروها از داخل سلول به خارج آن می‌شود (۱) و حتی مولکول‌های دارویی به دام افتاده در غشاء سلولی را به خارج ترشح می‌کند (۲). به همین دلیل این ترکیب نقش مهمی در ترشح مواد سمی، آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) و پاسخهای ایمنی بر عهده دارد (۵-۳).

از دیدگاه مولکولی گلیکوپروتئین P ، مولکول پروتئینی فسفوریله و گلیکوزیله داخل غشایی است که از ۱۲۸۰

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دکتر **آلما فرنود** (**email:** farnood@medinews.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸٤/٤/۱۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۱۰/٦

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]

اسیدآمینه تشکیل شده است. از نظر ساختمانی نیز دارای دو بخش مجزای شبیه به هم و یک بخش متصل‌کننده می‌باشد (۶).

گلیکوپروتئین P در بسیاری از بافت‌های نرمال یافت می‌شود که نشانگر اعمال فیزیولوژیک متفاوت آن است (۸،۷). غلظت‌های بالای این پروتئین در سطح سلول‌های اپی‌تلیال مجاری صفراوی، مجاری پانکراس، لوله‌های جمع‌کننده در کلیه و غدد آدرنال یافت می‌شود (۱۰،۹). در سیستم خونساز، سلول‌های تک‌هسته‌ای عروق محیطی، ماکروفاژها، سلولهای کشنده طبیعی، سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های T و B ، همه گلیکوپروتئین P را در غلظت‌های مختلف بیان می‌کنند (۱۱). همچنین مقادیر بالای آن در سطح سلول‌های اپی‌تلیال شبکه کوروئید مغز و اندوتلیوم عروق سیستم اعصاب مرکزی (سد خونی مغزی) و جفت ظهور می‌کند (۱۳،۱۲).

در دستگاه گوارش انسان، گلیکوپروتئین P در غلظت‌های بالا در سطح روده‌ای سلول‌های اپی‌تلیال روده کوچک و کولون یافت می‌شود، که غلظت آن در مناطق مختلف روده متفاوت است. در روده باریک، حداکثر بیان گلیکوپروتئین P در سلول‌های اپی‌تلیال ایلئوم دیده می‌شود که بتدریج تا ناحیه ژژونوم، دئودنوم و معده کاهش می‌یابد. نحوه بیان این پروتئین در طول کولون کمتر شناخته شده است (۱۴). از عملکرد و محل آناتومیک گلیکوپروتئین P نیز چنین برمی‌آید که این پمپ با ترشح سموم به داخل صفرا (۱۵)، ادرار و روده بعنوان سدی در برابر تجمع این مواد در بدن عمل می‌کند (۱۶).

گلیکوپروتئینP توسط ژن MDR1 (ژن مقاومت چند دارویی)، واقع بر بازوی بلند کروموزوم ۷، کد می‌شود. این ژن دارای ۲۸ اگزون است (۱۷،۸). در حال حاضر ۲۹ موتاسیون در آن گزارش شده است که می‌تواند بیان گلیکوپروتئین P و احتمال ایجاد بیماری را تحت تاثیر قرار دهند (۱۹،۱۸). در مطالعات اخیر، پلی‌مورفیسم‌های ژن MDR1 در افراد سالم با تغییرات بیان گلیکوپروتئین P روده‌ای و جذب متفاوت دارو همراه بوده است. پلی‌مورفیسم شایع C3435T در اگزون۲۶، با کاهش بیان و عملکرد گلیکوپروتئین P در روده همراه می‌باشد. مطالعات متعددی در ارتباط با این پلی‌مورفیسم انجام گرفته است (۲۱-۱۹). در مطالعه‌ای بیان گلیکوپروتئینP در افراد سالم در ارتباط با پلی‌مورفیسم C3435T مورد بررسی قرار گرفت. در دئودنوم افراد هموزیگوت برای آلل T (پلی‌مورفیک) این موتاسیون در مقایسه با افراد حامل آلل C (طبیعی)، گلیکوپروتئینP کمتری بیان شده بود (۲۲) ولی هنوز در مورد اثرات عملکردی این پلی‌مورفیسم اختلاف نظر وجود دارد، لذا نیاز به مطالعات بیشتر برای روشن شدن نقش آن احساس میشود.

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease=IBD) بیماری پیچیده‌ای است که از عملکرد نامناسب سیستم ایمنی در برابر باکتری‌های روده ناشی می‌شود (۲۳). IBD به طور کلی به دو بیماری کرون (Crohn's disease=CD) و کولیت اولسرو (Ulcerative colitis=UC) تقسیم‌بندی می‌شود. کولیت اولسرو با التهاب مزمن کولون و رکتوم مشخص می‌شود، در حالی که بیماری کرون می‌تواند تمام دستگاه گوارش را مبتلا نماید. نقش فاکتورهای ژنتیکی در IBD در ابتدا بوسیله مطالعات اپیدمیولوژیک مطرح گردید که تجمع فامیلی این بیماری را گزارش کرده بودند. در مطالعات بعدی بر روی دو قلوها، همراهی بیشتر این بیماری در دو قلوهای تک‌تخمی نسبت به دو قلوهای دو تخمی نقش فاکتورهای ژنتیکی را تائید نمود (۲۴). با پیشرفتهای روزافزون در تکنیک‌های آزمایشگاهی و تحقیقاتی و انجام آنالیز Linkage در بیماران IBD، مناطق متعددی از ژنوم در ارتباط با این بیماری شناخته شد. تعدادی از این نواحی عبارتند از IBD1(16p12-q13)، IBD2 (12p13.2-q24.1)، IBD3 (منطقه ژن‌های سازگاری بافتی بر روی کروموزوم ۶)، 14q11-12 و بازوی بلند کروموزوم ۷ (7q) (۲۵). به دنبال جستجو جهت یافتن ژن‌های مرتبط با بیماری در مناطق فوق، ژن MDR1 بر روی کروموزوم ۷ مورد بررسی قرار گرفت (۲۶). در چند مطالعه، کاهش بیان گلیکوپروتئین P در بیماران IBD، در مقایسه با افراد شاهد طبیعی مشخص شده است (۲۷،۱۷). به طور کلی چنین به نظر می‌رسد که بیان ژن MDR1 و عملکردش در بیماران کولیت اولسرو در مقایسه با بیماران کرون و شاهدهای طبیعی کاهش می‌یابد (۲۸) و پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 با بیماری کولیت اولسرو مرتبط می‌باشد (۲۹،۲۱).

مطالعات اپیدمیولوژیک نیز شیوع کمتر بیماری کولیت اولسرو را در آفریقا گزارش کرده‌اند که با فراوانی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 همخوانی دارد (۳۰). این مطالعه با هدف بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم C3435T در بیماران ایرانی مبتلا به کولیت اولسرو و مقایسه آن با افراد سالم، انجام گرفت.

مواد و روشها

در مطالعه‌ای مورد- شاهدی، ۱۵۰ بیمار کولیت اولسرو که بین سالهای ۸۳-۱۳۸۲ به بیمارستان طالقانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]

۱۵۰ فرد سالم که از نظر جنس، سن و قومیتهای ایرانی با بیماران همسان بودند، به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. این افراد در همین دوره زمانی از میان مراجعه‌کنندگان به سایر بخشهای بیمارستان طالقانی که سابقه و علائمی از بیماریهای گوارشی نداشتند، انتخاب گردیدند.

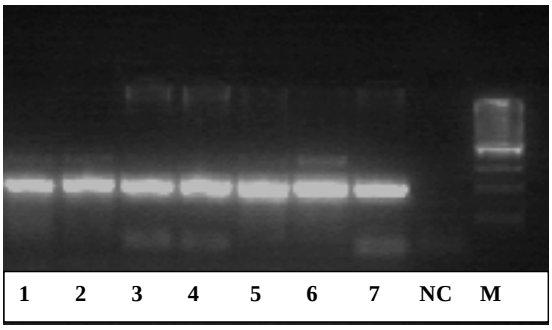
بیماری کولیت اولسرو توسط متخصص گوارش و بر اساس شرح حال بالینی، مشخصات اندوسکوپی، رادیولوژیک و هیستوپاتولوژیک تشخیص داده شد. بیماران با تشخیص کولیت نامشخص از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات دموگرافیک و شرح حال بالینی بر اساس پرسشنامه و توسط پزشک عمومی آموزش دیده، از بیماران اخذ گردید. از همه بیماران نمونه خون محیطی جهت آزمایشات گرفته شد. اخذ اطلاعات و نمونه‌گیری از بیماران با رضایت کتبی از ایشان صورت گرفت که این رضایت‌نامه توسط کمیته اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه شهید بهشتی تایید شده بود.

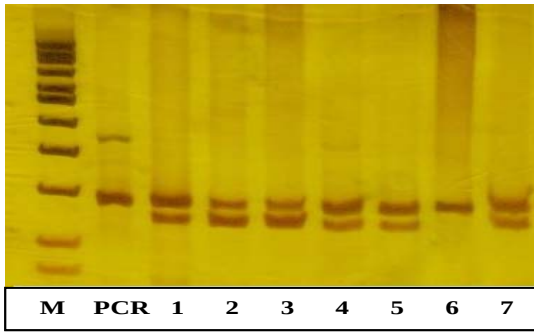
DNA بیماران و افراد شاهد از گلبول‌های سفید خون محیطی به روش استاندارد، با " نمک هیپراسمولار" (salting out method) استخراج گردید. DNA استخراج شده با پرایمرهای اختصاصی (۳۱،۳۰) جهت ناحیه مورد نظر، با تکنیک PCR تکثیر شد. برنامه واکنش PCR در دستگاه ترمال سایکلر اپندورف (آلمان) عبارت بود از: ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه ، سپس ۳۵ سیکل دمایی شامل دناتوراسیون ۳۰ ثانیه در۹۴ درجه سانتیگراد، آنیلینگ ۳۰ ثانیه در ۵۵ درجه سانتیگراد، اکستانسیون ۳۰ در ۷۲ درجه سانتیگراد. قطعات تکثیر شده بر روی ژل آگارز ۲٪ و با رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید، زیر نور UV مشاهده گردید. (شکل ۱)

محصولات PCR در مرحله بعدی به روش RFLP (Restriction fragment length polymorphism) با آنزیم محدود کننده Sau3aI (Roche, Germany) مورد بررسی قرار گرفتند. قطعات به دست آمده در ژنوتیپ هموزیگوت T/T، ۱۵۸ و ۳۹ جفت باز و در ژنوتیپ هموزیگوت C/C ۱۹۷ جفت باز (بدون هضم آنزیمی) بودند. نتیجه واکنشها بر روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪ توسط الکتروفورز بررسی شد. (شکل ۲)

اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS (Version 11.5, SPSS Inc., USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای آنالیز داده‌ها از آزمون خی‌دو استفاده شد. در ضمن نسبت شانس ابتلا به بیماری برای هر آلل و ژنوتیپ به طور جداگانه محاسبه گردید و $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.



شکل ۱- ژل آگارز ۲٪، از چپ به راست به ترتیب محصول PCR نمونه‌های ۱ تا ۷، نمونه کنترل منفی و مارکر ۱۰۰



شکل ۲- ژل اکریلامید ۱۲٪، از چپ به راست به ترتیب مارکر ۱۰۰، محصول PCR نمونه ۱ و نمونه‌های ۱ تا ۷ پس از هضم آنزیمی. نمونه‌های مذکور همگی از نظر آلل مغلوب پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 هتروزیگوت هستند، بجز نمونه ۶ که هضم نشده و هموزیگوت طبیعی می‌باشد.

یافته‌ها

میانگین سنی در گروه بیماران ۱۳/۹±۴۰/۴ (۷۴–۱۴سال) و در گروه شاهد۱۴/۰±۴۰/۷ سال (۷۹-۱۶سال) بود. در این مطالعه برای هر مورد بیمار یک شاهد از نظر سن، جنس و قومیت (جدول ۱) همسان شده بود. در هر گروه تعداد مردان ۸۰ نفر (۵۳/۳٪) و زنان ۷۰ نفر (۴۶/۷٪) بود.

فراوانی آلل 3435T (آلل پلی‌مورفیک) در گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسرو به شکل معنی‌داری بیش از گروه شاهد به دست آمد (۴۰٪ در مقابل ۲۹٪، ۲/۲۲–۱/۱۳=۹۵CI٪؛ OR=۱/۵۸؛ p=۰/۰۰۸).

در بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها، ژنوتیپ هموزیگوت T/T در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد فراوانتر بود، ولی اختلاف فراوانی این ژنوتیپ بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (۱۰٪ در بیماران نسبت به ۶٪ در افراد شاهد، NS).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]

شایعترین ژنوتیپ در جمعیت مورد مطالعه ما (هم در گروه بیماران و هم در گروه شاهد) ژنوتیپ هتروزیگوت C/T بود. شیوع این ژنوتیپ در بیماران نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود و نسبت شانس بیش از یک محاسبه گردید (۶۰٪ در بیماران در برابر ۴۷/۳٪ در گروه شاهد، p=۰/۰۲۸ ،OR=۱/۶۷ ؛۹۵CI=۱/۰۶–۲/۶۴٪). با همگروهی ژنوتیپ‌های T/T و C/T در برابر C/C، ارتباط معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌های T/T و C/T با بیماری کولیت اولسرو به دست آمد (۶۶٪ در بیماران در برابر ۵۲٪ در گروه شاهد، p=۰/۰۱۹ ،OR=۱/۷۵ ؛۹۵CI=۱/۰۹–۲/۷۸٪). ژنوتیپ هموزیگوت C/C در گروه شاهد نسبت به بیماران به طور قابل توجهی بیشتر بود. ۴۶/۷٪ افراد شاهد در برابر ۳۰٪ بیماران مبتلا به کولیت اولسرو برای آلل C هموزیگوت بودند (p=۰/۰۰۳ ،OR=۰/۴۹ ؛۹۵CI=۰/۳۱-۰/۷۹٪). جدول شماره ۱ فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف را در بیماران و گروه شاهد نشان می‌دهد.

فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های هموزیگوت و هتروزیگوت در این مطالعه در قانون Hardy–Weinberg صدق می‌کند.

جدول ۱- فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم C3435T در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو و افراد شاهد[×]

	آلل		ژنوتیپ		
	C	T	CC	CT	TT
بیماران	۱۸۰ (۶۵/۶-۶۰/۵۴٪)	۱۲۰ (۴۵/۶-۴۰/۳۴٪)	۴۵ (۳۷/۴-۳۰/۳۲٪)	۹۰ (۶۷/۹-۶۰/۵۲/۱٪)	۱۵ (۱۴/۹-۱۰/۵/۱٪)
شاهد	۲۱۱ (۷۵/۵-۷۰/۳۶۵/۱٪)	۸۹ (۳۴/۹-۲۹/۷/۲۴/۵٪)	۷۰ (۵۴/۷-۴۶/۷/۳۸/۶٪)	۷۱ (۵۵/۴-۴۷/۳/۳۹/۳٪)	۹ (۱۰/۲-۶/۲/۲٪)
جمع	۳۹۱ (۶۹-۶۵/۲/۶۱/۳٪)	۲۰۹ (۳۸/۷-۳۴/۸/۳۱٪)	۱۱۵ (۴۳/۹-۳۸/۳/۳۲/۸٪)	۱۶۱ (۵۹/۳-۵۳/۷/۴۸٪)	۲۴ (۱۱/۱-۸/۴/۹٪)

[×] اعداد داخل پرانتز معرف درصد و ۹۵CI٪ می باشند.

بحث

در مطالعه حاضر، فراوانی آلل 3435T در گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسرو در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر بود. نتایج فوق همراهی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 و بیان گلیکوپروتئین P روده‌ای را با بیماری کولیت اولسرو در ایران نشان می‌دهد. در چند مطالعه جداگانه در اروپا نیز نتایجی مشابه به دست آمده است. Schwab و همکاران در سال ۲۰۰۳ ارتباطی قوی بین این پلی‌مورفیسم و کولیت اولسرو در جمعیت آلمانی گزارش کردند (OR=۱/۴، P=۰/۰۴۹)(۲۲). HO و همکاران نیز نتایج مشابهی در جمعیت اسکاتلندی به دست آوردند (OR=۱/۲۸، P=۰/۰۲) (۳۲). در مطالعه دیگری Glas و همکاران ارتباط بین پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 و کولیت اولسرو را در جمعیت آلمانی گزارش نمودند، آنها فراوانی آلل 3435T را در گروه بیماران با دو گروه شاهد مقایسه کردند و شیوع آلل فوق در گروه بیماران فقط در مقایسه با یکی از گروههای شاهد به شکل معنی‌داری بیشتر گزارش گردید (۲۹).

Potocnik و همکاران در بررسی کامل پلی‌مورفیسم‌های ژن MDR1 در بیماران مبتلا به کولیت اولسرو، فراوانی آلل 3435T را در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد بیشتر اعلام کرده ولی اختلاف فراوانی بدست آمده از نظر آماری معنی‌دار نبود (۸). شاید علت معنی‌دار نشدن اختلاف فوق تعداد محدود بیماران (۵۰ نفر) در این مطالعه باشد.

بر خلاف مطالعات مذکور، در دو مطالعه جداگانه در انگلستان و آلمان (۳۳) و یک مطالعه در آمریکا (۲۵) هیچ ارتباطی بین پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 و بیماریهای التهابی روده (نه کرون و نه کولیت اولسرو) پیدا نشد (۳۴). در مطالعاتی که ارتباط معنی‌داری بین آلل 3435T و کولیت اولسرو گزارش کرده بودند، شیوع ژنوتیپ هموزیگوت T/T در بیماران کولیت اولسرو در مقایسه با گروه شاهد به شکل معنی‌داری بیشتر بود؛ در مطالعه Schwab ژنوتیپ T/T با کولیت اولسرو مرتبط گزارش شد (T/T در برابر C/C، ۳/۹۵–۱/۰۴=۹۵CI٪؛ OR=۲/۰۳، P=۰/۰۴۵) (۲۲). نتایج مطالعه Ho نیز مشابه بود (۳۴/۶٪ در برابر ۲۶/۵٪، ۲/۴۴-۱/۰۴=۹۵CI٪؛ OR=۲/۰۳، p=۰/۰۴) (۳۲).

با توجه به مطالعات فوق انتظار می‌رفت بین ژنوتیپ T/T و کولیت اولسرو در مطالعه ما نیز ارتباطی معنی‌دار وجود داشته باشد ولی با وجود اختلاف فراوانی ژنوتیپ T/T در گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسرو در مقایسه با گروه شاهد، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نشد. این نتایج احتمالاً بدلیل تعداد کم ژنوتیپ T/T هم در گروه بیماران مبتلا به کولیت اولسرو و هم شاهدهای سالم می‌باشد. (۸٪ در کل افراد مورد مطالعه).

شایعترین ژنوتیپ در افراد مورد مطالعه، ژنوتیپ هتروزیگوت C/T بود که ۵۳/۷٪ ژنوتیپ کل افراد مورد مطالعه را شامل می‌شد. فراوانی این ژنوتیپ در بیماران به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بیشتر بود. این اختلاف معنی‌دار ژنوتیپ C/T را به عنوان فاکتور خطر برای ابتلا به کولیت اولسرو مطرح می‌کند. به نظر می‌رسد فراوانی بیشتر ژنوتیپ

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]

هتروزیگوت C/T در مطالعه ما وابسته به جمعیت مورد مطالعه و به دلیل اختلاف فراوانی ژنوتیپهای C3435T در جمعیتهای مختلف باشد.

گرچه در مطالعه Schwab نیز ژنوتیپ C/T به عنوان شایعترین ژنوتیپ مطرح شده است (۵۱/۴٪)، ولی فراوانی این ژنوتیپ بین گروه بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت (۵۱/۷٪ در گروه بیمار نسبت به ۵۱٪ در گروه شاهد) (۲۲). در مطالعه‌ای در یونان، بین ژنوتیپ هتروزیگوت C/T و بیماری کولیت اولسرو ارتباطی گزارش نشده است. (۶۹/۴٪ در بیماران در برابر ۷۴٪ در گروه شاهد) (۳۴).

از طرفی، در مطالعه حاضر فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت C/C در گروه شاهد در مقایسه با بیماران کولیت اولسرو بیشتر بود (۴۶/۷٪ در گروه شاهد در برابر ۳۰٪ در بیماران). این امر ژنوتیپ C/C را به عنوان فاکتور پیشگیری‌کننده از ابتلا به کولیت اولسرو مطرح می‌سازد و نقش کاهش گلیکو پروتئینP را در التهاب روده تایید می‌نماید. در سایر مطالعات، فراوانی ژنوتیپ C/C در اروپا از صفر در یونان (۳۴) تا ۴۲٪ در لهستان (۳۵) و از ۱۷/۵٪ (۳۱) تا ۲۶/۲٪ (۲۲،۱۸) در آلمان گزارش شده است. فراوانی این ژنوتیپ در آسیا شبیه به اروپا و از ۲۵٪ در چین و مالزی تا ۱۸٪ در هند می‌باشد (۳۶). فراوانی آن در جمعیتهای آفریقایی خیلی بیشتر و از ۶۱٪ در سیاهان امریکایی (۳۰) تا ۸۳٪ در افریقای غربی (۲) گزارش شده است. فراوانی ژنوتیپ C/C در جمعیت سالم مطالعه ما ۴۶/۷٪ به دست آمد که بیش از فراوانی آن در اروپا و آسیا و کمتر از آفریقا است. با توجه به این نتایج، فراوانی آلل و ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم C3435T به جامعه مورد مطالعه بستگی دارد.

فراوانی آلل C در گروه شاهد مطالعه حاضر (۷۰/۳٪) به طور قابل توجهی نسبت به سایر مطالعات اروپایی، آسیایی و آمریکایی بیشتر بود (۲۶). در جمعیت سفید اروپا فراوانی آلل C3435T از حداقل ۳۷٪ در یونان (۳۴) تا ۶۲٪ در لهستان (۳۵) گزارش شده است و شیوع این آلل در سایر کشورهای اروپایی از جمله اسپانیا ۵۲٪ (۳۸)، آلمان ۴۹/۳٪ تا ۵۱/۷٪ (۳۹،۲۲،۱۸)، انگلستان ۴۸٪ (۲) و پرتغال ۴۳٪ (۳۷) در بین طیف مذکور قرار دارند.

در آسیا فراوانی آلل C3435 در آسیای جنوب غربی۳۴٪، هند ۳۸٪، مالزی ۴۸٪، چین۵۳٪-۴۶٪، عربستان سعودی ۵۵٪، فیلیپین ۵۹٪ و ژاپن۶۱٪ گزارش شده است (۳۶،۲). در بین جمعیتهای آسیایی، فراوانی آلل C در ژاپن بیش از سایر کشورها به نتایج حاصل از مطالعه حاضر نزدیک بود، گرچه هنوز خیلی کمتر از فراوانی به دست آمده در گروه شاهد است. فقط در مطالعات آفریقایی (مانند غنا و کنیا) (۴۰،۲۶،۲)، فراوانی آلل C بیش از نتایج مطالعه حاضر گزارش شده است. از آنجایی که آلل C پلی‌مورفیسم C3435T با بیان بیشتر گلیکوپروتئین P در روده همراه است (۱۸)، این نظریه مطرح می‌شود که شیوع بالای آلل C در یک جمعیت می‌تواند نتیجه انتخاب طبیعی این آلل در برابر عفونتهای روده‌ای در نواحی تروپیکال باشد (۳۰).

در مطالعات اپیدمیولوژیک بیماریهای التهابی روده (IBD) نیز شیوع کمتر بیماری کولیت اولسرو در جمعیتهای آفریقایی در مقایسه با اروپاییان یا سفیدپوست‌های آمریکایی به دست آمده است (۳۰،۴۱). این یافته‌ها با شیوع متفاوت پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 در جمعیتهای مختلف مطابقت دارد. به طوری که فراوانی بیشتر آلل C این پلی‌مورفیسم در جوامع آفریقایی با شیوع کمتر کولیت اولسرو در این جمعیتها همراه است.

بطور کلی، نتایج ما نشانگر خطر افزایش یافته ابتلا به کولیت اولسرو در بیمارانی است که حامل آلل پلی‌مورفیک 3435T می‌باشند و این فرضیه را تایید می‌کند که بیان کمتر گلیکوپروتئین P با آلل 3435T به عنوان فاکتور خطری در ابتلا به کولیت اولسرو مطرح می‌باشد.

REFERENCES

1. Eichelbaum M, Fromm MF, Schwab M. Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism. Ther Drug Monit 2004;26(2):180-5.
2. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 Genotype-Related Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Biol Pharm Bull 2002;25(11):1391-400.
3. Smyth MJ, Krasovskis E, Sutton VR, Johnstone RW. The drug efflux protein, P-glycoprotein, additionally protects drug resistant tumor cells from multiple forms of caspase-dependent apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:7024-9.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]

4. Randolph GJ, Beaulieu S, Pope M. A physiologic function for p-glycoprotein (MDR-1) during the migration of dendritic cells from skin via afferent lymphatic vessels. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:6924-9.

5. Pawlik A, Wrzesniewska J, Fiedorowicz-Fabrycy I, Gawronska-Szklarz B. The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. Int J Clin Pharmacol Ther 2004;42(9):496-503.

6. Nagata K, Nishitani M, Matsuo M. Nonequivalent nucleotide trapping in the two nucleotide binding folds of the human multi drug resistance protein MRP1. J Biol Chem 2000;275:17626-30.

7. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004;75:13-33.

8. Potocnik U, Ferkolj I, Glavac D, Dean M. Polymorphisms in multidrug resistance 1 (MDR1) gene are associated with refractory Crohn disease and ulcerative colitis. Genes and Immunity 2004;5:530-9.

9. Ieiri I, Takane H, Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. Clin Pharmacokinet 2004;43(9):553-76.

10. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H. Cellular localization of the multidrug resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:7735-8.

11. Klimecki WT, Futscher BW, Grogan TM. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells from normal volunteers. Blood 1994;83:2451-8.

12. Wijnholds J, Evers R, van Leusden MR. Increased sensitivity to anticancer drugs and decreased inflammatory response in mice lacking the multidrug resistance-associated protein. Nat Med 1997;3:1275-9.

13. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3900-5.

14. Chianale J, Vollrath V, Wielandt AM. Differences between nuclear run-off and mRNA levels for multidrug resistance gene expression in the cephalo-caudal axis of the mouse intestine. Biochem Biophys Acta 1995;1264:369-76.

15. Wang BL, Zhai HY, Chen BY, Zhai SP, Yang HY, Chen XP, et al. Clinical relationship between MDR1 gene and gallbladder cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004;3(2):296-9.

16. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004;75(1):13-33.

17. Farrell RJ, Murphy A, Long A, Donnelly S, Cherikuri A. High multidrug resistance (P-Glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. Gastroenterology 2000;118:279-88.

18. Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. Expression of a full-length cDNA for the human MDR1 gene confers resistance to colchicines, doxorubicin, and vinblastine. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:3004-8.

19. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O. Functional polymorphisms of the human multidrug resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:3473–8.

20. Woodahl EL, Ho RJ. The role of MDR1 genetic polymorphisms in inter-individual variability in P-glycoprotein expression and function. Curr Drug Metab 2004;5(1):11-9.

21. Nakamura T. MDR1 genotypes related to pharmacokinetics and MDR1 expression. Yakugaku Zasshi 2003;123(9):773-9.

22. Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;124:26-33.

23. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002;347:417-29.

24. Colombel JF, Tamboli C, Hugot JP. Clinical genetics of inflammatory bowel diseases: genetic epidemiology, genotype/phenotype correlations and pharmacogenetics. In: Sartor RB, Sandborn WJ, editors. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: Saunders, 2003.

25. Satsangi J, Parkes M, Louis E. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. Nat Genet 1996;14:199-202.

26. Brant S, Panhuysen C, Nicolae D, Reddy D. MDR1 Ala893 polymorphism is associated with inflammatory bowel disease. Am J Hum Genet 2003;73:1282-92.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]

27. Lawrance IC, Fiocchi C, Chakravarti S. Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes. Hum Mol Genet 2001;10:445-56.

28. Yacyshyn B, Maksymowych W, Bowen Yacyshyn MB. Differences in P glycoprotein-170 expression and activity between Crohn's disease and ulcerative colitis. Hum Immunol 1999;60:677-87.

29. Glas J, Torok H, Schieman U, Folwaczny C. MDR1 gene polymorphism in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004;126:367-85.

30. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. Lancet 2001;358:383-4.

31. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. Clin Pharmacol Ther 2001;69(3):169-74.

32. Ho GT, Nimmo ER, Tenesa A, Fennell J, Drummond H, Mowat C. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. Gastroenterology 2005;128(2):288-96.

33. Croucher PJ, Mascheretti S, Foelsch UR, Hampe J, Schreiber S. Lack of association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and inflammatory bowel disease in two independent Northern European populations. Gastroenterology 2003;125:1919-20.

34. Gazouli M, Zacharatos P, Gorgoulis V, Mantzaris G, Papalambros E, Ikonomopoulos J. The C3435T MDR1 gene polymorphism is not associated with susceptibility for ulcerative colitis in Greek population. Gastroenterology 2004;126(1):367-9.

35. Jamroziak K, Balcerczak E, Mlynarski W, Mirowski M, Robak T. Distribution of allelic variants of functional C3435T polymorphism of drug transporter MDR1 gene in a sample of Polish population. Pol J Pharmacol 2002;54(5):495-500.

36. Balram C, Sharma A, Sivathasan C, Lee EJ. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic-genotypic correlates. Br J Clin Pharmacol 2003;56(1):78-83.

37. Cavaco I, Gil JP, Gil-Berglund E, Ribeiro V. CYP3A4 and MDR1 alleles in a Portuguese population. Clin Chem Lab Med 2003;41(10):1345-50.

38. Bernal ML, Sinues B, Fanlo A, Mayayo E. Frequency distribution of C3435T mutation in exon 26 of the MDR1 gene in a Spanish population. Ther Drug Monit 2003;25(1):107-11.

39. Siegsmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. J Am Soc Nephrol 2002;13:1847-54.

40. Kim R, Leake B, Choo E, Dresser G, Kubba S, Schwarz U. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. Clin Pharmacol Ther 2001;70:189-99.

41. Sandler RS, Eisen GM. Epidemiology of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. 6th edition. Philadelphia, PA: Saunders, 2004;p:89-112.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-31]