

ارتباط پلی مورفیزم های تک نوکلئوتیدی ژن اینترلوکین ۱۸ با
عفونت مزمن هیپاتیت B

نویسنده

هاله صراف نیا

www.ketab.ir



سرشناسه	:	صراف‌نیا، هاله، ۱۳۷۱-
عنوان و نام پدیدآور	:	ارتباط پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن اینترلوکین ۱۸ با عفونت مزمن هپاتیت B/ نویسنده هاله صراف‌نیا.
مشخصات نشر	:	کرج: موسسه نشر سیمرخ آسمان آذرگان، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	:	۸۶ص: مصور، جدول، نمودار.
شابک	:	۹۷۸-۶۲۲-۲۸۲-۲۴۲-۲
وضعیت فهرست نویسی	:	فیا
یادداشت	:	کتابنامه.
موضوع	:	چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی
موضوع	:	Single nucleotide polymorphisms
موضوع	:	هپاتیت ب
موضوع	:	Hepatitis B
موضوع	:	اینترلوکین ۱۸
موضوع	:	Interleukin-18
رده بندی کنگره	:	QH۴۴۷/۶۳
رده بندی دیویی	:	۵۷۲/۸۸
شماره کتابشناسی ملی	:	۷۶۳۷۷۰۲

ارتباط پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن اینترلوکین ۱۸ با عفونت مزمن هپاتیت B

نویسنده: هاله صراف‌نیا

مؤسسه نشر سیمرخ آسمان آذرگان

نوبت چاپ اول: ۱۴۰۰

چاپ و لیتوگرافی: چاپ باران

شمارگان: ۵۰۰

قیمت: ۴۵۰۰۰۰ ریال

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۲۸۲-۲۴۲-۲

آدرس: کرج، جاده ملارد، گلستان ۴۳، ساختمان دیبا، واحد ۲۹ - کد پستی: ۳۱۶۶۹۳۶۸۶۹



فهرست

۹	پیشگفتار
۱۱	فصل اول: مقدمه
۱۱	تاریخچه ویروس هپاتیت B
۱۲	اپیدمیولوژی
۱۲	مناطق با آلودگی کم
۱۲	مناطق با آلودگی متوسط
۱۲	مناطق با آلودگی بالا
۱۳	ویروس هپاتیت B
۱۳	مورفولوژی
۱۵	ساختمان ژنوم
۱۶	همانند سازی
۱۸	فصل دوم: مبانی و مفاهیم مرتبط با عفونت هپاتیت B پلی مورفیسم های ژن اینترلوکین
۱۹	عفونت هپاتیت B
۱۹	بیماری زایی
۲۰	تظاهرات بالینی
۲۰	انواع هپاتیت B
۲۳	روش های انتقال عفونت
۲۴	افراد در معرض خطر
۲۴	روش های پیشگیری از عفونت
۲۶	درمان
۲۸	مقاومت به درمان
۲۹	سلول ها و بافت های هدف HBV
۲۹	فاکتورهای مؤثر در سیر طبیعی عفونت HBV
۲۹	فاکتورهای ایمنی
۳۰	عوامل ویروسی
۳۰	عوامل محیطی
۳۰	عوامل ژنتیکی میزبان
۳۰	عملکرد سیستم ایمنی علیه HBV
۳۰	پاسخ ایمنی ذاتی علیه HBV
۳۱	ایمنی اکتسابی علیه HBV

۳۲	 نقش سایتوکاین‌ها در عفونت HBV
۳۴	 اینترلوکین ۱۸
۳۴	 بیان ژن IL-18
۳۵	 پردازش IL-18
۳۷	 گیرنده IL-18 و مسیر سیگنالینگ وابسته به IL-18
۳۸	 عملکرد بیولوژیکی IL-18
۳۹	 نقش IL-18 در عفونت ویروس هپاتیت B
۳۹	 مارکرهای بیولوژیکی
۳۹	 پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی
۴۰	 روش پژوهش در مطالعات اپیدمیولوژی
۴۲	 تکنیک های آزمایشگاهی
۴۲	 الایزا
۴۳	 استخراج DNA
۴۴	 واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR)
۴۵	 چند شکلی طول قطعه محدودشونده (RFLP)
۴۶	 ژل الکتروفورز
۴۷	 توالی یابی (Sequencing)
	 مطالعات انجام شده در زمینه بررسی تاثیر اینترلوکین ۱۸ و پلی مورفیسم های ژنی آن در هپاتیت B مزمن
۴۸	 فصل سوم: روند بررسی ارتباط پلی مورفیسم هایی از ژن سایتوکاین با عفونت ویروس هپاتیت B
۴۹	 مقدمه
۴۹	 نوع و جمعیت مورد مطالعه
۵۰	 نحوه جمع آوری نمونه
۵۰	 مواد و دستگاه های مورد استفاده
۵۱	 کیت ELISA
۵۱	 کیت تشخیص HBsAg
۵۲	 مراحل استفاده از کیت HBsAg
۵۳	 تفسیر نتایج کیت HBsAg
۵۴	 کیت تشخیص HBcAb
۵۵	 مراحل کار با کیت HBcAb
۵۶	 تفسیر نتایج کیت HBcAb
۵۶	 مراحل استخراج DNA ژنومی

پیشگفتار

هپاتیت B نوعی بیماری عفونی ویروسی در انسان است که ویروس هپاتیت بی (HBV)، عامل آن است. بیشترین آسیب این بیماری متوجه کبد بیمار است. ویروس این بیماری می‌تواند سبب هر دو حالت حاد و یا مزمن آن شود.

عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) علیرغم واکسیناسیون وسیع علیه عفونت این ویروس، هنوز به عنوان یکی از مشکلات عمده سلامت در جهان مطرح می‌باشد. (Wang FS.2003).

تخمین زده میشود که بیش از ۲ میلیارد از جمعیت جهان در معرض این ویروس می‌باشند. بیماران آلوده به HBV به طور کلی به یکی از انواع بالینی (۱) HBV بدون علامت؛ (۲) هپاتیت حاد؛ (۳) هپاتیت مزمن؛ (۴) سیروز کبدی و (۵) سرطان کبد اولیه طبقه بندی می‌شوند. که بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان به عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B دچار هستند.

یکی از مهمترین فاکتورهای موثر در پیشرفت عفونت به بیماری مزمن خصوصیت ژنتیکی میزبان و توانایی پاسخ سیستم ایمنی در مبارزه با ویروس می‌باشد. در واقع سیستم ایمنی نقش بسیار مهمی در مقابله علیه ویروس ایفا می‌کند.

از انواع مهم تنوع ژنتیکی میزبان پلی مورفیسم های تک نکلئوتیدی می‌باشند که در پروموتور ژنها می‌توانند موجب تغییر بیان آن ژن شوند یا در صورت قرارگیری در ناحیه اگزونی ژن با تغییر در توالی آمینواسیدی باعث تغییر در ساختار و عملکرد محصول ژن گردند. (Motavaf M, Safari S et al.2014)

از ژنهای مهم و موثر در پاسخ های ایمنی باید به ژنهای سایتوکایینی اشاره نمود که یک خانواده بزرگ از مولکول ها شامل اینترلوکین ها، کموکاین ها، ایتروفرون ها و اعضای خانواده ی TNF هستند. سایتوکاین ها فاکتورهای ترشحی هستند که به عنوان عوامل ارتباطی در سیستم ایمنی عمل می نمایند و خصوصیات زیستی متنوع و کلیدی دارند. سایتوکاینها را می توان قسمتی از پاسخ های سیستم ایمنی میزبان به حساب آورد که علیه هر نوع عفونت بعنوان میانجی از سلولهای مربوطه تولید می شوند و روی گیرنده های خود در سایر سلولهای هدف اثر می گذارند.

بر طبق تحقیقات انجام شده بروز برخی بیماری های مزمن مانند بیماریهای عفونی ویروسی، سرطانها یا بیماریهای خود ایمنی میتوانند تحت تاثیر پلی مورفیسم ژن های دخیل

در پاسخ ایمنی از جمله ژن های سایتو کاین های التهابی باشند. لذا پلی مورفیسم این ژن ها می تواند حساسیت میزبان را در مقابل عفونت تحت تاثیر قرار دهد. (Tunçbilek S.2014)

اینترلوکین ۱۸ یکی از اعضای خانواده سایتوکاین هاست که در حال حاضر به عنوان یک تنظیم کننده مهم پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی شناخته می شود. IL-18 به عنوان عامل القای تولید اینترفرون γ شناخته شده است و موجب تحریک سلول های $T-CD4+$ و تولید IFN- γ توسط این سلولها میشود. اگرچه IL-18 در اصل به عنوان یک عامل قادر به القای تولید IFN- γ توسط سلول های T مشخص شده است، اما شناخت نقش مؤثر IL-18 در سایر فعالیت های ایمنی به سرعت در حال گسترش است. IL-18 باعث فعال شدن نوتروفیل، تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و آزادسازی سایتوکاینها میشود. مطالعات اخیر نشان می دهد که IL-18 نقش مهمی در بیان مولکول های چسبان ICAM-1 و VCAM-1 بر روی سلول های اندوتلیال دارد. اطلاعات در خصوص عملکرد بیولوژیکی این سایتوکاین به سرعت در حال افزایش است. حضور آن در بسیاری از بافت ها از جمله مغز استخوان، کبد، روده، کلیه، پوست و ... مشاهده شده است. (Gracie, J.A., Forsey, R.J et al.1999)

از سوی دیگر IL18 پس از تولید می تواند منجر به بیان ژن های پیش التهابی هم شود که این ژن ها می توانند بر ضد آپوپتوز در سلول های کبدی عمل کنند

بنابراین IL18 دارای عملکرد چندگانه در پاسخ سیستم ایمنی علیه عفونت ویروس هپاتیت B است.

در این کتاب نویسنده قصد دارد ارتباط بین پلی مورفیسم های تنظیمی rs360719 A/G و rs5744292 ژن IL-18 را با احتمال ابتلا به عفونت هپاتیت B مزمن مورد بررسی قرار دهد.