

## بررسی همراهی چندشکلی rs1051792 ژن MICA و عفونت سایتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه

پریسا گوزلی<sup>۱</sup>، نرگس زینال زاده<sup>۲\*</sup>، محمد خلیج کندی<sup>۳</sup>، محمدرضا اردلان<sup>۴</sup>، نگین فرزانی کیا<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۸/۰۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۱۰/۰۱

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** عفونت سایتومگالوویروس یکی از شایع‌ترین عفونت‌ها در گیرندگان پیوند کلیه است. این افراد به دلیل مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، سیستم ایمنی ضعیفی دارند و عوارض ابتلا به عفونت مذکور شامل رد پیوند، در آن‌ها قابل‌مشاهده هست. ژن MICA یک پروتئین مرتبط با استرس را کد می‌کند که در پاسخ‌دهی به ویروس در سلول‌های آلوده و نیز در سرطان‌ها نقش دارد. rs1051792 یکی از چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی ژن MICA هست که منجر به یک جهش غیر هم‌معنی می‌شود و دو آلل حاصل از این جایگزینی دارای ویژگی اتصال قوی (MICA-129Met) و اتصال ضعیف (MICA-129Val) به گیرنده NKG2D هستند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی همراهی چندشکلی MICA rs1051792 و عفونت سایتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه در یک جمعیت از شمال غرب ایران بود.

**مواد و روش کار:** نمونه‌های موردبررسی شامل ۵۱ فرد بیمار گیرنده پیوند کلیه با عفونت سایتومگالوویروس و ۵۰ فرد کنترل گیرنده پیوند کلیه بدون عفونت سایتومگالوویروس بودند. ژنوتیپ‌ها با استفاده از روش PCR-RFLP تعیین شدند.

**یافته‌ها:** درصد فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG در گروه بیمار به ترتیب ۱۷/۶۴، ۴۵/۰۹ و ۳۷/۲۵ و در گروه کنترل ۱۶، ۴۸ و ۳۶ درصد به دست آمدند و طبق بررسی‌های آماری، توزیع ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در میان گروه‌های کنترل و بیمار تفاوت معناداری نداشت ( $p > 0.05$ ).

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه حاضر از همراهی چندشکلی MICA rs1051792 و استعداد ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس در گیرندگان پیوند کلیه حمایت نمی‌کند. این مسئله لزوم بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در جمعیت مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

**کلیدواژه‌ها:** عفونت سایتومگالوویروس، پیوند کلیه، rs1051792، ژن MICA، MICA-129Met/Val

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره هشتم، ص ۵۸۱-۵۸۰، آبان ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه علوم جانوری. تلفن: ۰۴۱-۳۳۳۹-۲۷۴۴

Email: zeinalzadeh@tabrizu.ac.ir, nzeinalzadeh@gmail.com

### مقدمه

باشد (۴). معمولاً در جمعیتی با سیستم ایمنی سالم، عفونت سایتومگالوویروس بدون علامت است یا علائمی مشابه سندرم شبه مونو نوکلئوز دارد ولی در افراد گیرنده پیوند با نقص ایمنی، بیماری سایتومگالوویروس می‌تواند با تب، لنفوسیتوز، نوتروپنی، ذات‌الریه، بیماری‌های دستگاه گوارش، هیپاتیت، پانکراتیت، آنسفالیت، میوکاردیت، نفریت، سیستیت (عفونت مثانه) یا بیماری مخاطی همراه باشد (۳).

عفونت اولیه یا ثانویه CMV شایع‌ترین عفونت در بیماران پیوند کلیه است (۵) و ۴۰-۱۰۰ درصد از افراد گیرنده پیوند کلیه

طبق گزارشات متعدد حدود ۴۰-۹۰ درصد انسان‌ها آلوده به سایتومگالوویروس (CMV) می‌باشند (۱ و ۲). این ویروس می‌تواند از مسیرهای مختلف مانند انتقال خون، پیوند اعضای بدن یا پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز منتقل شود (۳). CMV پس از عفونت اولیه، نهفتگی مادام‌العمر ایجاد می‌کند و وقتی مقاومت بدن کاهش می‌یابد، دوباره فعال می‌شود. تشخیص عفونت CMV زمانی صورت می‌گیرد که شواهدی از تکثیر ویروس مشاهده شود و تشخیص بیماری ناشی از آن، زمانی که تکثیر با علائم بالینی همراه

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار ژنتیک مولکولی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)  
<sup>۳</sup> دانشیار ژنتیک مولکولی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۴</sup> استاد نفرولوژی، مرکز تحقیقات کلیه، مرکز آموزشی درمانی و تحقیقاتی امام رضا، تبریز، ایران  
<sup>۵</sup> دانشجوی دکتری پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات کلیه، مرکز آموزشی درمانی و تحقیقاتی امام رضا، تبریز، ایران

<sup>1</sup> Cytomegalovirus

نقش آفرینی می‌کند (۸ و ۱۶). طبق مطالعات صورت گرفته، آلل متیونین دار نسبت به آلل والین دار تقریباً ۱۰ تا ۵۰ برابر تمایل بیشتری به *NKG2D* دارد (۱۷) و ارتباط بالینی *MICA*-129Val/Met در مطالعات همراهی مختلفی از جمله در اختلالات خود ایمنی، بدخیمی‌ها و عفونت‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۷، ۱۸).

در مطالعه حاضر که به صورت مورد-شاهدی انجام پذیرفت، ما به بررسی وجود ارتباطی معنادار بین چندشکلی rs1051792 ژن *MICA* و عفونت سایتومگالوویروس در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه (KTR<sup>۱</sup>) در یک جمعیت از شمال غرب ایران پرداختیم.

### مواد و روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی، ژن *MICA* در ۵۱ فرد گیرنده پیوند کلیه با عفونت سایتومگالوویروس به عنوان گروه مورد و همچنین ۵۰ فرد گیرنده پیوند کلیه سالم بدون عفونت سایتومگالوویروس به عنوان گروه شاهد از نظر چندشکلی rs1051792 مورد بررسی ژنوتیپی قرار گرفتند. هر دو گروه مورد مطالعه از نظر سن و نژاد با هم جور بودند. برای انجام مطالعات ژنتیکی، قبلاً خون‌گیری از افراد به عمل آمد و استخراج DNA به وسیله کیت استخراج DNA با نانوذر مغناطیسی (زینو آراز ویرا زیست-ایران) انجام شد. تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها با استفاده از روش چندشکلی طولی قطعات برشی (PCR-RFLP<sup>۲</sup>) و با دو سری واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad-آمریکا) انجام پذیرفت. جهت انجام واکنش PCR اول از آغازگر پیشرو 'CGTTCCTGTCCCTTTGCCCGTGTGC3' و آغازگر معکوس '5'GATGCTGCCCCATCCCTTCCCAA3' و طبق برنامه دمایی و زمانی به شرح زیر استفاده شد: اعمال دمای اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه، در ادامه ۳۸ چرخه شامل واسرشت سازی در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۶۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و مرحله بسط در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه و در پایان مرحله بسط نهایی به مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد. برای انجام واکنش PCR دوم از آغازگر پیشرو '5'GGGTCTGTGAGATCCATGA3' و آغازگر معکوس '3'TGAGCTCTGGAGGACTGGGTA5' و طبق برنامه دمایی و زمانی به شرح زیر استفاده شد: اعمال دمای اولیه ۹۵

از عفونت *CMV* و حدود ۷۰ درصد آن‌ها، از بیماری ناشی از *CMV* رنج می‌برند (۳). در صورت بروز پاسخ ایمنی بیش از حد به سایتومگالوویروس، ریسک رد حاد (AR<sup>۲</sup>) پیوند آلوگرافت، فیبروز بینابینی و آتروفی توبولار افزایش می‌یابد (۶). خطر ابتلا به عفونت این ویروس در مجموع به وضعیت سرمی فرد اهداکننده و گیرنده پیوند بستگی دارد. البته سن بالای اهداکننده (< ۶۰ سال)، نوتروپنی و نوع داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی از دیگر عوامل خطر محسوب می‌شوند (۳، ۴).

ژن *MICA* در جایگاه MHC و نزدیک به ژن کد کننده *آنتی‌ژن لوکوسیت B* انسان قرار دارد و یک پروتئین مرتبط با استرس را رمزگذاری می‌کند (۷). پروتئین *MICA* به دو شکل مولکول‌های غشایی و محلول (sMICA<sup>۳</sup>) می‌باشد که هر کدام خصوصیات زیست‌شناختی متمایزی دارند (۸). بیان بالای این پروتئین در بافت‌ها، نشانگر استرس ناشی از ویروس، تومور بدخیم یا پرفیوژن مجدد در پیوند آلوگرافت است (۹). برخلاف مولکول‌های کلاسیک MHC کلاس I، *MICA* در ارائه آنتی‌ژن نقشی ندارد بلکه به عنوان یک لیگاند برای گیرنده سلول کشنده طبیعی (NK<sup>۴</sup>) گروه ۲ عضو D (NKG2D)، که بر سطح سلول‌های T CD8+ و NK بیان می‌شود، عمل می‌کند (۸).

بیان *MICA* در طی عفونت ویروسی، توسط عوامل ویروسی و از طریق مکانیسم‌های پاسخ استرس سلولی القا می‌شود (۱۰). عملکرد پروتئین *MICA* بدین صورت است که سلول‌های NK، سلول‌های T CD8+ و سلول‌های T را که در تولید سیتوکاین‌های التهابی نقش دارند و نیز تکثیر زیرمجموعه خاصی از سلول‌های T را در تعامل با گیرنده فعال کننده NKG2D فعال می‌کند (۱۱). در شرایط خاص عفونت سایتومگالوویروس، *CMV* با هدف قرار دادن و تنظیم کاهشی<sup>۵</sup> لیگاندهای NKG2D در چندین نقطه بازرسی<sup>۶</sup> از دست سیستم ایمنی میزبان می‌گریزد (۱۲). نتیجه نهایی تعامل ضعیف میان لیگاند (*MICA*) و گیرنده (NKG2D) می‌تواند نقص در فعال‌سازی سلول‌های NK و یا سلول‌های لنفوسیت T سیتوتوکسیک باشد (۱۳).

نقش چندشکلی‌های ژن *MICA* در عفونت‌ها، بیماری‌های خود ایمنی و سرطان‌های متفاوت مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۴ و ۱۵). چندشکلی (*MICA*-129Val/Met (rs1051792)) یکی از چندشکلی‌های مطرح این ژن می‌باشد که باعث رخداد یک جهش غیر هم‌معنی شده و در تمایل لیگاند به گیرنده NKG2D

<sup>7</sup> Checkpoints

<sup>8</sup> Kidney transplant recipients

<sup>9</sup> Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

<sup>2</sup> Acute rejection

<sup>3</sup> HLA-B

<sup>4</sup> Soluble MICA

<sup>5</sup> Natural killer

<sup>6</sup> Downregulating

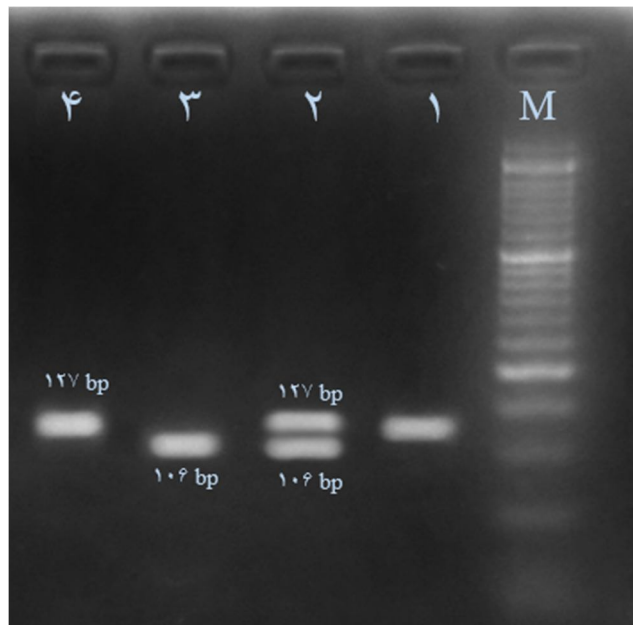
از آزمون مربع کای دو آنالیز شدند. برای تمامی آزمون‌ها،  $p < 0.05$  به‌عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. همچنین برای بررسی تعادل هاردی-واینبرگ در جمعیت مورد مطالعه از آزمون مربع کای دو استفاده شد. مطالعه حاضر با کد اخلاق به شماره IR.TBZMED.REC. 1399.255 توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز تأیید شده است.

### یافته‌ها

در این بررسی ۵۱ فرد گیرنده پیوند کلیه با عفونت سایتومگالوویروس با میانگین سنی ۴۵/۱۳ و از جمعیت آذری شمال غرب ایران به‌عنوان گروه مورد مطالعه و ۵۰ فرد گیرنده پیوند کلیه بدون عفونت سایتومگالوویروس با میانگین سنی ۴۷/۵۶ از همان جمعیت به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند.

در محصول PCR دوم، آلل G با اثر آنزیم محدود کننده *Rsa* I هضم می‌شود. لذا جهت تعیین ژنوتیپ‌ها، اگر آنزیم محدود کننده، ناحیه مورد بررسی را فقط در یک رشته برش دهد سه باند با اندازه‌های ۱۲۷ و ۱۰۶ و ۲۱ جفت بازی (ژنوتیپ هتروزیگوت AG) و در صورت برش هر دو رشته، دو باند با اندازه‌های ۱۰۶ و ۲۱ جفت بازی ایجاد می‌شوند (ژنوتیپ هموزیگوت GG). اگر آنزیم هیچکدام از دو رشته مورد بررسی را برش ندهد فقط یک باند ۱۲۷ جفت بازی مشاهده می‌گردد (ژنوتیپ هموزیگوت AA) (شکل ۱).

درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه، در ادامه ۳۸ چرخه شامل واسرشت سازی در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۶۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و مرحله بسط در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه و در پایان مرحله بسط نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد. برای واکنش PCR اول در مجموع ۵۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکومول از هر کدام از آغازگرهای پیشرو و معکوس با ۷ میکرولیتر مستر میکس PCR (Ampliqon-دانمارک) مخلوط شده و حجم آن با آب دو بار تقطیر به ۱۵ میکرولیتر رسانده شد و برای واکنش PCR دوم در مجموع ۰/۵ میکرولیتر محصول PCR اول، ۱۰ پیکومول از هر کدام از آغازگرهای پیشرو و معکوس با ۱۰ میکرولیتر مستر میکس PCR مخلوط شده و حجم آن با آب دو بار تقطیر به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. محصول PCR اول که باند ۲۲۰۱ جفت بازی بود با ژل آگارز ۱/۵ درصد و محصول PCR دوم که باند ۱۲۷ بازی بود با ژل آگارز ۲ درصد به‌وسیله دستگاه ژل داک مشاهده گردید. جهت تعیین ژنوتیپ‌ها هضم آنزیمی نمونه‌ها با آنزیم برش گر *Rsa* I (Thermo Fisher Scientific-آمریکا) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۲ ساعت انجام شد. در نهایت محصولات هضم روی ژل آگارز ۴ درصد بارگذاری شده و نوع آلل و ژنوتیپ‌ها تعیین گردید (شکل ۱). نتایج حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و داده‌ها با استفاده



شکل (۱): بررسی چندشکلی rs1051792 ژن *MICA* با روش PCR-RFLP. محصولات PCR بعد از هضم توسط آنزیم *Rsa* I روی ژل آگارز ۴ درصد الکتروفورز شدند (باند ۲۱ جفت بازی قابل مشاهده نیست). ستون ۱ و ۴ هموزیگوت برش نخورده (AA)، ستون ۲ هتروزیگوت (AG) و ستون ۳ هموزیگوت برش خورده (GG) و M نشانگر وزن مولکولی است.

گرفت و درصد فراوانی آلل های A و G در گروه مورد مطالعه به ترتیب ۴۰ و ۵۹ درصد و در گروه کنترل ۴۰ و ۶۰ درصد بود. طبق بررسی‌های آماری در توزیع آللی میان گروه‌های مورد مطالعه و کنترل نیز اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد ( $p=0.974$ ). همچنین بررسی توزیع ژنوتیپی در هر دو گروه کنترل و مبتلا حاکی از برقراری تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت مورد مطالعه بود (جدول ۱).

درصد فراوانی ژنوتیپ های AA، AG و GG چندشکلی rs1051792 ژن MICA در گروه بیمار به ترتیب ۱۷/۶۴، ۴۵/۰۹ و ۳۷/۲۵ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۱۶، ۴۸ و ۳۶ درصد بودند و بررسی آماری نشان داد که بین گروه مورد مطالعه و کنترل از لحاظ فراوانی ژنوتیپی تفاوت معنی داری وجود ندارد ( $p=0.952$ ). فراوانی آللی نیز بین گروه مورد مطالعه و کنترل مورد بررسی قرار

جدول (۱): توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی MICA rs1051792 در بین نمونه‌های بیمار و کنترل.

| HWE  | P***  | فراوانی آلل (درصد) |       | P**   | فراوانی ژنوتیپ (درصد) |         |         | تعداد | گروه  |
|------|-------|--------------------|-------|-------|-----------------------|---------|---------|-------|-------|
|      |       | آلل A              | آلل G |       | G/G                   | A/G     | A/A     |       |       |
| ۰/۶۵ | ۰/۹۷۴ | ۴۱                 | ۶۱    | ۰/۹۵۲ | ۱۹                    | ۲۳      | ۹       | ۵۱    | بیمار |
|      |       | (۴۰)               | (۵۹)  |       | (۳۷/۲۵)               | (۴۵/۰۹) | (۱۷/۶۴) |       |       |
| ۱/۰۰ |       | ۴۰                 | ۶۰    |       | ۱۸                    | ۲۴      | ۸       | ۵۰    | کنترل |
|      |       | (۴۰)               | (۶۰)  |       | (۳۶)                  | (۴۸)    | (۱۶)    |       |       |

HWE Hardy-Weinberg equilibrium

\* $p < 0.05$

\*\*The Fisher's exact p-value

\*\*\*The Chi square p-value

بررسی‌های مختلف نشان می‌دهد که ژنوتیپ های MICA-129Met/Met و MICA-129Met/Val روی فعال سازی سلول های NK و لنفوسیت های CD8+ اثر گذاشته و در نتیجه امکان پاسخدهی ایمنی به عفونت‌های ویروسی از جمله آنتروویروس، آدنوویروس، سایتومگالوویروس و ویروس هپاتیت C را فراهم می‌کند (۲۰).

نتایج مطالعه حاضر همراهی آماری معناداری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل های rs1051792 MICA با استعداد ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس در نمونه‌های مورد بررسی و افراد کنترل نشان نداد. این نتایج با گزارش Michita و همکاران (۲۱) همخوانی ندارد. آن‌ها عفونت سایتومگالوویروس را در ۵۰ فرد گیرنده پیوند همزمان پانکراس-کلیه (SPKT) مبتلا به دیابت نوع یک مطالعه کردند و گزارش نمودند که آلل MICA-129Val یک پیش بینی مؤثر از خطر رد حاد پیوند کلیه ( $p=0.006$ , HR: 6.04, 95% CI: 1.68-21.7) و عفونت CMV ( $p=0.049$ , HR: 5.32, 95% CI: 1.00-28.1) در یک سال اول بعد از پیوند SPKT ارائه

## بحث و نتیجه‌گیری

CMV مهم‌ترین عامل بیماری‌زای ویروسی در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه می‌باشد و در صورت عدم استفاده از اقدامات پیشگیرانه، ۴۰ تا ۱۰۰ درصد دریافت‌کنندگان پیوند کلیه به عفونت یا بیماری CMV مبتلا می‌شوند. اغلب اوقات عفونت و بیماری، زمانی که فرد بیشترین مقدار داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی را دریافت کرده است یعنی در ۱۰۰ روز اول بعد از پیوند رخ می‌دهد (۳). فعال شدن CMV بعد از پیوند منجر به آسیب پیوند و خود بیمار می‌شود و خطر از دست دادن بافت پیوندی را در درازمدت افزایش می‌دهد و هرگونه تلاش برای جلوگیری از بروز عفونت و بیماری CMV به بهبود نتیجه پیوند عضو در دراز مدت کمک می‌کند. طبق گزارشات، احتمال از دست دادن بافت پیوندی در بیماران مبتلا به عفونت و بیماری CMV ۱/۷ تا ۲/۶ برابر بیشتر از بیماران غیردرگیر است (۱۹). بنابراین شناسایی عواملی که در فعال شدن ثانویه CMV در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه دخیل هستند، حائز اهمیت می‌باشد.

<sup>1</sup> Simultaneous pancreas-kidney transplantation

و همراهی آلل والین و ژنوتیپ *MICA-129Val/Val* با بیماری مذکور نشان داده شد. Raache و همکاران (۱۳) هم در جمعیت الجزایری همراهی بیماری دیابت خودایمنی را با آلل *MICA-129Val* گزارش نمودند. Ouni و همکاران (۲۸) در مطالعه‌ای بر روی ۱۹۲ زن تونسی مبتلا به سرطان سینه و ۲۰۵ زن سالم نتیجه گرفتند که آلل *MICA-129Val* به صورت معناداری با استعداد ابتلا به این سرطان همراهی دارد. علاوه بر آن ژنوتیپ *MICA-129Val/Val* در بیماران شایع‌تر بوده و ریسک سرطان سینه را افزایش می‌دهد. در مطالعه دیگری بر روی بیماری روماتیسم مفصلی، Mariaselvam و همکاران (۲۹) در جمعیت تامیل جنوب هند مشاهده کردند که فراوانی آلل *MICA-129Val* و ژنوتیپ هموزیگوت *MICA-129Val/Val* در بیماران بیشتر از افراد کنترل می‌باشد هرچند که این تفاوت معنا دار نبود.

طبق نتایج مطالعه حاضر، چندشکلی *MICA rs1051792* عامل ژنتیکی مستعدکننده برای عفونت سایتومگالوویروس در جمعیت موردبررسی نمی‌باشد. از محدودیت‌های این مطالعه، می‌توان به کوچک بودن نسبی نمونه‌های موردبررسی و ارزیابی تنها یک چندشکلی تک نوکلئوتیدی از میان چندشکلی‌های متعددی که روی ژنهای مرتبط با عفونت سایتومگالوویروس وجود دارند، اشاره کرد. در کنار این محدودیت‌های روش شناختی، مطالعه حاضر دارای مزایایی نیز بود. از جمله اینکه هر دو گروه کنترل و مبتلا، دریافت کننده پیوند کلیه و از نظر جنس و سن جور شده بودند و نیز برای رفع مشکل هتروژنی جمعیتی که در مورد جمعیت کشورمان مطرح است، نمونه گیری فقط از افراد با نژاد آذری انجام پذیرفت.

در نهایت نتایج مطالعه حاضر بیانگر نیاز ما به بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در استعداد ابتلا به عفونت سایتومگالوویروس در جمعیت موردبررسی برای کاهش احتمال از دست دادن پیوند و نیز تکرار مطالعه حاضر در سایر نژادهای جمعیتی کشورمان ایران می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کلیه دریافت کننده پیوند کلیه و خانواده‌های آنان که در این مطالعه شرکت کردند تقدیر و تشکر نمایند. همچنین از آقای دکتر مهدی حقی که در فراهم آوردن کیت‌های استخراج DNA مشارکت نمودند صمیمانه تشکر می‌کنیم.

می‌دهد. تفاوت مشاهده شده بین دو مطالعه می‌تواند مربوط به اختلاف نژادی جمعیت‌های موردبررسی باشد.

همراهی چندشکلی *MICA rs1051792* با دیگر بیماری‌های مرتبط با ایمنی و نیز سرطان‌ها موردبررسی قرار گرفته است. Amroun و همکاران (۲۲) در مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزان زودرس در جمعیت الجزایری انجام داده بودند، همراهی مثبت بین استعداد ابتلا به این بیماری و آلل *MICA-129Met* مشاهده کردند. در مطالعه دیگری López-Hernández و همکاران (۲۳) همراهی چندشکلی مذکور با بیماری کولیت اولسراتیو را در جمعیت اسپانیایی بررسی کرده و فراوانی بیشتر ژنوتیپ *MICA-129Met/Met* و کمتر ژنوتیپ *MICA-129Val/Met* در بیماران نسبت به افراد سالم را گزارش نمودند. Yoshida و همکاران (۲۴) نیز در جمعیت ژاپنی همراهی این چندشکلی را مطالعه کردند. گروه بیمار آن‌ها شامل ۷۱۶ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک و ۳۲۷ بیمار روماتیسم مفصلی و گروه کنترل شامل ۳۵۱ فرد سالم بودند. طبق نتایج، آلل *MICA-129Met* با استعداد ابتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک همراهی مثبتی نشان داد. همچنین Tong و همکاران (۱۰) در جمعیت ویتنام همراهی چندشکلی مورد مطالعه را با استعداد ابتلا به سرطان سلول‌های کبدی ناشی از ویروس هپاتیت B بر روی ۵۵۲ بیمار و ۴۱۸ فرد سالم مطالعه کردند و مشاهده نمودند که ژنوتیپ *MICA-129Met/Met* و آلل *MICA-129Met* خطر ابتلا به این سرطان را افزایش می‌دهد.

در یکسری مطالعات نیز همراهی آلل *MICA-129Val* با استعداد ابتلا به برخی دیگر از بیماری‌ها نشان داده شده است. طبق گزارش Douik و همکاران (۲۵) بر روی جمعیت تونس، ژنوتیپ *MICA-129Val/Val* در بیماران سرطان نازوفارنکس ( $p=0.02$ , OR:1.87, 95% CI:1.14–3.04) و ژنوتیپ هتروزیگوت *MICA-129Met/Val* در افراد کنترل ( $p=0.02$ , OR:0.53, 95% CI:0.32–0.86) به شکل معناداری بیشتر است. Boukouaci و همکاران (۲۶) نیز بررسی‌هایی بر روی ۲۱۱ بیمار "پیوند علیه بیمار مزمن" (GVHD) در جمعیت فرانسوی انجام دادند و مشاهده کردند که ژنوتیپ *MICA-129Val/Val* با استعداد ابتلا به این بیماری همراهی معناداری دارد. در مطالعه‌ای که Zhao و همکاران (۲۷) بر روی ۲۷۲ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو و ۵۶۰ فرد سالم از جمعیت چینی انجام دادند نتیجه‌ای متفاوت از یافته‌های López-Hernández و همکاران به دست آمد

## References:

- Freeman RB Jr. The 'indirect' effects of cytomegalovirus infection. *Am J Transplant* 2009;9(11):2453-8
- Van der Bij W, Speich R. Management of cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S32-S37.
- De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis* 2011;58(1):118-26.
- Humar A, Snyderman D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S78-S86.
- Saeed B. Pediatric renal transplantation. *Int J Organ Transplant Med* 2012;3(2):62-73.
- Opelz G, Döhler B. Reduced rate of cardiovascular death after cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Transplantation* 2015;99(6):1197-1202.
- Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol* 2017;8:182.
- Risti M, Bicalho MD. MICA and NKG2D: Is There an Impact on Kidney Transplant Outcome? *Front Immunol* 2017;8:179.
- Luo L, Lu J, Wei L, Long D, Guo JY, Shan J, et al. The role of HIF-1 in up-regulating MICA expression on human renal proximal tubular epithelial cells during hypoxia/reoxygenation. *BMC Cell Biol* 2010;11:91.
- Tong HV, Toan NL, Song LH, Bock CT, Kreamsner PG, Velavan TP. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: functional roles of MICA variants. *J Viral Hepat* 2013;20(10):687-98.
- González S, Groh V, Spies T. Immunobiology of human NKG2D and its ligands. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;298:121-38.
- Seidel E, Le VT, Bar-On Y, Tsukerman P, Enk J, Yamin R, et al. Dynamic Co-evolution of Host and Pathogen: HCMV Downregulates the Prevalent Allele MICA\*008 to Escape Elimination by NK Cells. *Cell Rep* 2015;10(6):968-82.
- Raache R, Belanteur K, Amroun H, Benyahia A, Heniche A, Azzouz M, et al. Association of major histocompatibility complex class 1 chain-related gene a dimorphism with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults in the Algerian population. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19(4):557-61.
- Choy MK, Phipps ME. MICA polymorphism: biology and importance in immunity and disease. *Trends Mol Med* 2010;16(3):97-106.
- Wang Q, Zhou X. Associations of MICA Polymorphisms with Inflammatory Rheumatic Diseases. *Open Rheumatol J* 2015;9:94-100.
- Steinle A, Li P, Morris DL, Groh V, Lanier LL, Strong RK, et al. Interactions of human NKG2D with its ligands MICA, MICB, and homologs of the mouse RAE-1 protein family. *Immunogenetics* 2001;53(4):279-87.
- Stastny P. Introduction: MICA/MICB in innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, cancer, and in the immune response to transplants. *Hum Immunol* 2006;67(3):141-4.
- Isernhagen A, Malzahn D, Bickeböller H, Dressel R. Impact of the MICA-129Met/Val Dimorphism on NKG2D-Mediated Biological Functions and Disease Risks. *Front Immunol* 2016;7:588.
- López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. La infección por citomegalovirus postrasplante renal y pérdida del injerto a largo plazo. *Nefrología* 2017;37(5):515-25.
- Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med* 2008;75(4):314-27.

21. Michita RT, Chies JA, Schramm S, Horn PA, Heinemann FM, Wunsch A, et al. A Valine Mismatch at Position 129 of MICA Is an Independent Predictor of Cytomegalovirus Infection and Acute Kidney Rejection in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Recipients. *Int J Mol Sci* 2018;19(9):2618.
22. Amroun H, Djoudi H, Busson M, Allat R, El Sherbini SM, Sloma I, et al. Early-onset ankylosing spondylitis is associated with a functional MICA polymorphism. *Hum Immunol* 2005;66(10):1057-61.
23. López-Hernández R, Valdés M, Lucas D, Campillo JA, Martínez-García P, Salama H, et al. Association analysis of MICA gene polymorphism and MICA-129 dimorphism with inflammatory bowel disease susceptibility in a Spanish population. *Hum Immunol* 2010;71(5):512-4.
24. Yoshida K, Komai K, Shiozawa K, Mashida A, Horiuchi T, Tanaka Y, et al. Role of the MICA polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3058-66.
25. Douik H, Chaaben AB, Romdhane NA, Romdhane HB, Mamoghli T, Fortier C, et al. Association of MICA-129 polymorphism with nasopharyngeal cancer risk in a Tunisian population. *Hum Immunol* 2009;70(1):45-8.
26. Boukouaci W, Busson M, Peffault de Latour R, Rocha V, Suberbielle C, Bengoufa D, et al. MICA-129 genotype, soluble MICA, and anti-MICA antibodies as biomarkers of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009;114(25):5216-24.
27. Zhao J, Jiang Y, Lei Y, Zou K, Wang C, Huang S, et al. Functional MICA-129 polymorphism and serum levels of soluble MICA are correlated with ulcerative colitis in Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(3):593-8.
28. Ouni N, Ben Chaaben A, Kablouti G, Lajnef M, Ayari F, Abaza H, et al. MICA-129Met/Val Polymorphism Is Associated with Early-Onset Breast Cancer Risk. *Immunol Invest* 2017;46(6):603-14.
29. Mariaselvam CM, Boukouaci W, Charron D, Krishnamoorthy R, Tamouza R, Misra DP, et al. Association of MICA-129 polymorphism and circulating soluble MICA level with rheumatoid arthritis in a south Indian Tamil population. *Int J Rheum Dis* 2018;21(3):656-63.

## EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF MICA RS1051792 POLYMORPHISM AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Parisa Gozali<sup>1</sup>, Narges Zeinalzadeh<sup>\*2</sup>, Mohammad Khalaj Kondori<sup>3</sup>, A Mohammadreza Ardalan uthor<sup>4</sup>,  
Negin Farzamikia<sup>5</sup>

Received: 23 October, 2021; Accepted: 22 December, 2021

### Abstract

**Background & Aims:** Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the most prevalent infections among kidney transplant recipients. Due to the use of immunosuppressive medications in kidney transplant recipients, their immune system is low and complications of CMV infection such as transplant rejection are observed in them. The MICA gene encodes a stress-related protein that is involved in responding to the virus in virus-infected cells and cancer. One of the single nucleotide polymorphisms of the MICA gene is rs1051792. This polymorphism leads to a non-synonymous mutation which classifies the MICA alleles into strong (MICA-129 Met) and weak (MICA-129 Val) binders of the NKG2D receptor. The purpose of this study was to evaluate the association between MICA rs1051792 polymorphism and susceptibility to cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients in the northwest of Iran.

**Materials & Methods:** This study included 51 cytomegalovirus-infected kidney transplant recipients as cases and 50 kidney transplant recipients without cytomegalovirus infection as control subjects. Genotyping was performed by PCR-RFLP technique.

**Results:** The percentage of frequencies of the genotypes AA, AG, GG was 17.64%, 45.09%, and 37.25% in the cases and 16%, 48%, and 36% in the control group, respectively. The statistical analysis did not indicate significant differences between the case and control groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The results do not support the association between MICA rs1051792 and susceptibility to cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. Findings emphasize the need to evaluate other candidates of the genetic polymorphisms in the study population.

**Keywords:** cytomegalovirus infection, kidney transplant, rs1051792, MICA gene, MICA-129Met/Val.

**Address :** Department of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, 29 Bahman Blvd., Tabriz, Iran

**Tel:** +984133392744

**Email:** zeinalzadeh@tabrizu.ac.ir, nzeinalzadeh@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(8): 588 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2021 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

<sup>1</sup> MSc Student in Genetics, Department of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor of Molecular Genetics, University of Tabriz, Tabriz, Iran. (Corresponding Author)

<sup>3</sup> Associate Professor of Molecular Genetics, University of Tabriz, Tabriz, Iran

<sup>4</sup> Professor of Nephrology, Kidney Research Center, Imam Reza Educational Medical and Research Center, Tabriz, Iran

<sup>5</sup> Ph.D. student in Molecular Medicine, Kidney Research Center, Imam Reza Educational Medical and Research Center, Tabriz, Iran