مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال۶۲ ، شماره۵
آذر-دی۹۸ ، صفحه ۱۷۴۰-۱۷۳۳

www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 62, No.5, P: 1733-1740
Nov-Des 2019

مقاله اصلی

جهش پاتوژنیک با فراوانی بالا در ژن *CD200R1* در جمعیت بیماران مالتیپل اسکلروزیس استان خوزستان

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۸/۰۸- تاریخ پذیرش: ۱۰ /۹۸/۱۰

حمید گله داری[۱]
افسون تدویی زنگنه[۲]
نسترن مجدی نسب[۳]

[۱] گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران. مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و علوم زیستی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۲] گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهر کرد، ایران .
[۳] انجمن MS استان خوزستان، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

Email: galehdari187@yahoo.com

خلاصه

مقدمه

بیماری MS یک بیماری التهابی عصبی است که در آن غلاف‌های میلین سلول‌های عصبی در مغز و ستون فقرات آسیب می‌بینند. در کنار فاکتورهای محیطی، بیماری MS می‌تواند در نتیجه اختلال ژنتیکی باشد. در این مطالعه به بررسی فراوانی جهش p.H182fs در ژن *CD200R1* پرداخته شد که در یک دوقلوی بیمار MS و از طریق تکنیک تعیین توالی به روش نسل جدید مشاهده شده بود.

روش کار

به همین منظور ۵۰ زن مبتلا به بیماریMS و ۵۰ زن سالم بدون سابقه بیماری های تحلیل عصبی در خانواده و خویشاوندان در استان خوزستان انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت. پس از استخراج ژنوم قطعه ۲۴۳bp در برگیرنده جهش p.H182fs تکثیر شد. محصول PCR با توالی‌یابی به روش سانجر مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج

جهش مذکور در ۳۲٪ از بیماران به صورت هتروزیگوت و هموزیگوت دیده شد. در گروه کنترل (افراد نرمال) جهش مذکور مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری

این دستاورد ژن *CD200R1* را به عنوان یکی از کاندیداها برای پاتوژنز MS حداقل برای بخشی از بیماران استان خوزستان مطرح می کند.

کلمات کلیدی

مالتیپل اسکلروزیس، جهش، ژن *CD200R1*

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

مقدمه

فلج چندگانه یا اِسکلروزِ چندگانه که با نام اختصاری MS شناخته می‌شود بیماری مزمن و پیشرونده‌ی خود ایمنی مربوط به سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. درواقع بیماری MS یک بیماری التهابی عصبی است که در آن غلاف‌های میلین سلول‌های عصبی در مغز و ستون فقرات آسیب می‌بینند (۱، ۲، ۳و ۴). سه ویژگی اصلی MS عبارتست از تشکیل ضایعات در سیستم اعصاب مرکزی، تورم و تخریب غلاف میلین نورون‌ها. این ویژگی‌ها به طرز پیچیده وبه گونه‌ای که هنوز به طور کامل شناخته نشده است در تعامل هستند تا تجزیه بافت عصبی و به نوبه خود نشانه‌ها و علائم بیماری را ایجاد کنند (۱و ۵).

علائم این بیماری مربوط به جایگاه آسیب و پلاک‌های سیستم عصبی است که می‌تواند گستره‌ای از کرختی و خستگی تا ضعف ماهیچه و فلجی داشته باشد. علائم خاص بسته به محل تشکیل ضایعه عصبی در عضو مربوطه ظاهر می‌شود و شاملخواب رفتگی مانند مور مور شدن، گز گز کردن، ضعف عضلات، واکنش‌های غیرارادی، گرفتگی عضلات یا ناتوانی در حرکت، ناتوانی در هماهنگی و تعادل،ناهماهنگی عضلات، مشکل در صحبت کردن یا مشکل در غذا خوردن، مشکلات دیداری (جنبش کره چشم، کاهش دید یا دو بینی)، احساس خستگی، درد شدید یا درد مزمن می‌باشد، همچنین دشواری در فکر کردن و مشکلات عاطفی مانند افسردگی یا خلق ناپایدار و اختلالات عملکردی مثانه و یبوست نیز در بین مبتلایان به MS رایج است (۱، ۶، ۷و ۸).

امروزه بیش از دو میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این بیماری هستند. تخمین زده شده است که تعداد افراد مبتلا به بیماری MS از ۱,۲ میلیون نفر در سال ۲۰۰۸ به ۳,۲ میلیون نفر در سال ۲۰۱۳ افزایش یافته است (۹و ۱۰). MSبه عنوان یک بیماری ارثی به شمار نمی‌رود اما وجود برخی جهش های ژنتیکی می تواند بیانگر افزایش ریسک ابتلا به MS باشد (۱۱). شیوع بیماری MS در زنان دو برابر مردان است. این تفاوت در شرق آسیا بیشتر از آمریکا است (۱۲). در کشور ما، تفاوت شیوع بیماری در دو جنس به شکل قابل ملاحظه‌ای بیشتر از مقدار متوسط و حدود ۲,۸ در زنان نسبت به مردان است (۹، ۱۰و ۱۳).

هر چند هنوز علت بیماری MS شناخته نشده است اما پژوهش‌ها دلالت بر طبیعت چند عاملی بیماری دارد و بیان می‌دارند که بیماری حاصل تغییرات ژنتیکی است که در مواجهه با عوامل محیطی مناسب سبب بروز بیماری می‌شوند (۱۴، ۱۵و ۱۶).

بر اساس نتایج برخی مطالعات محققین بر این باورند که MS یک اختلال با واسطه سیستم ایمنی است که در اثر تعامل ژنتیک فرد و عوامل محیطی که هنوز ناشناخته هستند، پیشرفت می‌کند (۱۷). طبق نظرات، حداقل بخشی از آسیب‌ها در نتیجه حمله سیستم ایمنی خودِ فرد به سیستم عصبی ایجاد می‌شوند (۱و ۱۸). فقدان یا تخریب صفحات میلین و درجات مختلف آسیب آکسونی و تخریب پیش‌رونده نورولوژیکی در این بیماری می‌تواند درنتیجه عدم مقاومت به آنتی‌ژن‌های خودی ایجاد شود(۱۹و ۲۰).

چندین مکانیسم می‌توانند در پروسه‌ی عدم مقاومت به آنتی‌ژن‌های خودی مورد توجه قرار گیرند که مکانیسم اختلال در تنظیم فعالیت T cellو Bcell و راه‌هایی که منجر به التهاب هستند، کاندیداهای منطقی به شمار می‌روند (۱۹، ۳و ۲۱).

سناریوی عملکرد لنفوسیت‌ها در ایجاد این بیماری این گونه تصور می‌شود که سیستم ایمنی پس از مواجه شدن با میکروب‌های وارد شده به بدن، جهت مقابله با آن‌ها تحریک شده، سپس در اثر تشابه آنتی‌ژنیک بین این میکروب‌ها با آنتی‌ژن میلین، لنفوسیت‌ها به گیرنده‌های روی سطح سلول‌های اندوتلیال متصل شده و از سد خونی- مغزی (BBB: Blood-Brain Barrier) عبور کرده و مستقیماً وارد ماتریکس Interstitial می‌شوند. پس T cellها تحت تاثیر آنتی‌ژن‌های میلینی بیان شده در موقعیت مولکول‌های HLA روی سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (ماکروفاژ، میکروگلیا و شاید آستروسیت) دوباره فعال می‌شوند. این فعال‌سازی دوباره سبب

رهاسازی سیتوکین‌های پیش التهابی، باز شدن BBBهای بیشتر، القاء کموتاکسی و فراخوانی موج عظیمی از سلول‌های التهابی و نشت آنتی‌بادی‌های پاتوژن و دیگر پروتئین‌های پلاسما به درون سیستم عصبی می‌شود (۱۹، ۲۲و ۲۳).

ارتباط ناحیه‌ی آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA)که مجموعه‌ای از ژن‌ها را برای تنظیم و برهمکنش با سلول‌های سفید خون کد می‌کنند، برای بیش از ۳۰ سال با بیماری MS همراه بوده است. این ارتباط میان بیماری MS و آلل‌های کلاس II از مجموعه اصلی سازگاری بافتی، به طور ویژه هاپلوتایپ DRB1*1501-DQB1*0602، تایید شده است (۲۴، ۲۵و ۲۶).

از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۱، با تکنیک GWSA(genome wide association analyses) ژن‌های متعددی در ارتباط با MS شناخته شد (۱۹). در حال حاضر شمار این ژن‌ها رو به افزایش است که امکان بیشتری را برای برآورد خطر بروز بیماری در جمعیت‌هایی با نژادهای مختلف و فاکتورهای مختلف محیطی و زیر رده‌های متفاوت از بیماری، فراهم می‌کند (۱۹).

از علائم ایجاد کننده مولتیپل اِسکلروزیس(MS) التهاب و دمیلینه شدن آکسون‌ها است. در سلول‌های عصبی گلیکو پروتئین غشایی CD200 به میزان زیاد بیان می‌شود. CD200Rگیرنده تخصصی CD200 است که اتصال به آن سبب مهار واکنش‌های خودایمن می‌شود. مهار مولکول‌های CD200 باعث افزایش ضایعات MS می‌شود. بنابراین کاهش مهار سیستم ایمنی از طریق کاهش بیان CD200 به اختلال در تعادل ماکروفاژ و فعال‌سازی میکروگلیا در MS کمک می‌کند و ممکن است به آسیب آکسون، دمیلینه شدن وگسترش ضایعات کمک کند (۲۷).

مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است. فراوانیMS در ایالات متحده امریکا ۳۵۰۰۰۰ نفر و در کشور ایران نزدیک به ۶۰۰۰۰ نفر می‌باشد (۲۸). این بیماری، از طریق التهاب بافت عصبی، منجر به ایجاد درد، تغییر و کاهش کیفیت زندگی می‌گردد. این بیماری تاکنون افراد زیادی را، از کار افتاده و ناتوان ساخته است و به‌طور کلی،ازشایع‌ترینبیماری‌هاینورولوژیکدرسنینجوانیمی‌باشد.

اکثریت این بیماران را، زنان در سنین جوانی، تشکیل می‌دهند (۲۹). نظر به اینکه این بیماری، افراد را در جوانی گرفتار می‌سازد و از یک طرف، هزینه درمان زیاد و طولانی مدت و از طرف دیگر، هزینه از کارافتادگی فرد نیز می‌باشد و هم از نظر اقتصادی و هم از نظر روحی بیمار را تحت شعاع قرار می‌دهد، بررسی همه جانبه آن را ضروری می‌نماید. طی مطالعات انجام شده، آلل CD200R1 با جوامع مختلف همراهی داشته است. هدف ما از این مطالعه بررسی همراهی و میزان فراوانی جهش p.H182fs در ژن *CD200R1* با بیماران زن مبتلا بهMS در استان خوزستان است.

روش کار

جمع آوری نمونه ها: در این مطالعه از ۵۰ زن بیمار تک‌گیر مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس که بیماری آن‌ها بر اساس معیارهای مک‌دونالد توسط متخصص نورولوژی تشخیص داده شد، پس از اخذ رضایتنامه بیمار، نمونه‌خون تام انجام گرفت. نمونه بیماران از مرکز MS خوزستان جمع‌آوری شد و کد اخلاق بشماره Ah-MS-001 صادر گردید. این نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب شدند. همچنین ۵۰ خانم سالم بدون سابقه بیماری در خانواده و بستگان جهت بررسی فراوانی آلل مورد نظر به موازات گروه بیمار بررسی شدند. سپس از کلیه بیماران حدود ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های فالکون حاوی ۰/۵ میلی‌لیتر محلول ۰/۵ مولار EDTA به عنوان ماده ضد انعقاد جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری گردید تا برای مرحله استخراج ژنوم مورد استفاده قرار گیرد.

ژنتیک مولکولی: استخراج DNA با استفاده از روش رسوب نمکی (salting out) انجام شد. برای بررسی کیفیت DNA استخراج شده از لحاظ خردشدگی و اندازه قطعات قبل از انجامPCR، از روش الکتروفورز بر روی ژل آگارز و برای بررسی کمی DNAاز روش نانو دراپ اسپکتروفتومتری استفاده گردید. پس از استخراج ژنوم و طراحی پرایمر، با تکنیک PCR قطعه ۲۴۳ جفت بازی در برگیرنده جهش p.H182fs

تکثیر شد. برای این منظور دو پرایمر رفت و برگشت با توالی های 5'-ACGGACAGACTCTTGTTGCCA-3' و 5'-CTCTGCAGTTACACCCGAAGTGAA-3' با نرم افزار oligo-7 طراحی شد. شرایط دمایی تکثیر بدین شرح انتخاب گردید: مرحله اول شامل یک سیکل۳ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد، مرحله دوم شامل ۳۵ سیکل با دمای واسرشت ۹۴، دمای اتصال ۵۸ و دمای تطویل ۷۲ درجه به ترتیب ۳۰در زمان های ثانیه، یک دقیقه و ۳۰ ثانیه. مرحله سوم شامل یک سیکل در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد در ۳ دقیقه.

پس از بررسی محصولات PCR و مشاهده آن‌ها بر روی ژل آگارز، به منظور تعیین ژنوتیپ افراد مورد مطالعه برای جهش p.H182fs در ژن *CD200R1* محصولPCR هر نمونه با پرایمر برگشت با استفاده از روش سانجر تعیین توالی گردید. در این مطالعه برای مقایسه توالی هدف با توالی مرجع از نرم‌افزارهای Chromas و Bioedit استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه حاضر پس از اینکه برای اولین بار جهش پاتوژنی p.H182fs* در ژن *CD200R1* انسانی دیده شد، مبادرت به بررسی فراوانی آن در پنجاه فرد مبتلا به MS و پنجاه فرد سالم گردید. از بین مبتلایان که همگی مونث بودند ۲۷ نفر عرب و ۲۳ نفر دیگر فارس بودند. اطلاعات بالینی افراد در جدول ۱-۳ آورده شده است. همچنین درجه ناتوانی افراد در جدول ۲-۳ قید گردیده است. عمده بیماران (۹۰٪) در مرحله RRMS، هشت درصد در مرحله CIS و بقیه دو درصد در مرحله RPMS بودند.

جدول ۱- اطلاعات بالینی بررسی شده در بیماران این پژوهش به تفکیک آورده شده است.

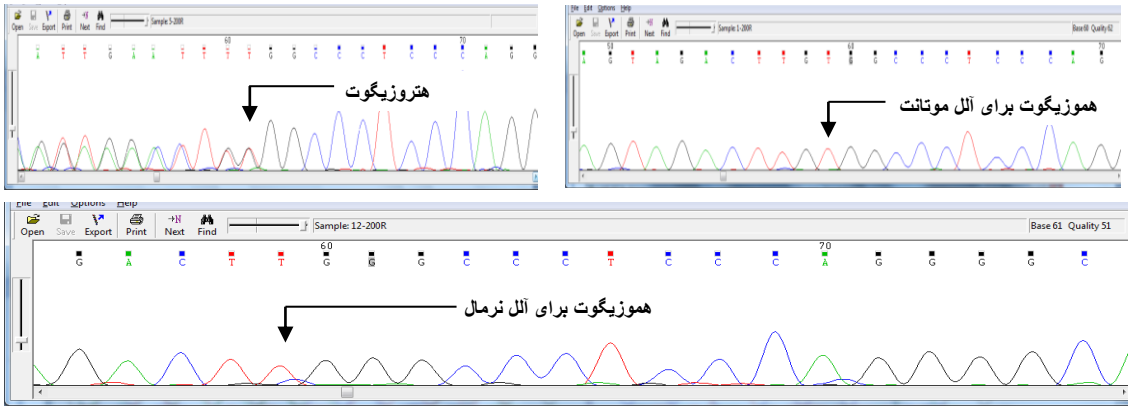
اطلاعات بالینی	بیماران مورد بررسی
تعداد بیماران	۵۰
علائم روده‌ای	٪۵۴
بی‌حسی در بدن	٪۶۶
درد چشم یا تاری دید	٪۷۱
اختلال بویایی یا چشایی	٪۱۶
علائم در مثانه	٪۵۴
عدم تعادل در راه رفتن	٪۴۱
اختلال در بینایی و شنوایی	٪۵۴
میانگین سن شروع بیماری (سال)	انحراف معیار ۲۷/۵۹
میانگین طول دوره‌ی بیماری	۳ سال و ۹ ماه(۴ ماه تا ۲۴ سال)
میانگین سن بیماران (سال)	۳۱/۱۶ (۵۰-۱۵ سال)

درجه ناتوانی (EDSS)	فراوانی٪ (N)
۰	٪۱۴
۱-۳	٪۷۴
۳-۵/۵	٪۸

>۵/۵	٪۴

جدول۲-مشخصات افراد مورد بررسی از نظر درجه ناتوانی (EDSS) به درصد.

محصولات بدست آمده برای تمامی پنجاه بیمار سپس بروش سانجر تعیین توالی شدند (شکل ۱). درجامعه آماری متشکل از ۵۰ زن مبتلا به بیماری MS، بررسی همراهی ژن *CD200R1* با این بیماری نشان دهنده این امر است که ۱۲ نفر (۲۴٪) این آلل را به صورت هتروزیگوت جهش یافته و ۴ نفر (۸٪) به صورت هموزیگوت جهش یافته دارند. هیچگونه همراهی این جهش با علائم بالینی ذکر شده در جدول ۱ مشاهده نگردید.



شکل ۱: سه نمونه توالی یافت شده در بیماران بصورت هموزیگوت نرمال، جهش بصورت هتروزیگوت و جهش بصورت هموزیگوت موتانت مشاهده می شود.

بحث

یکی از مهم‌ترین اهداف این تحقیق بررسی حضور یا عدم حضور یا به عبارتی همراهی جهش p.H182fs یافت شده در ژن *CD200R1* با بیماری MS بوده است. مطالعه حاضر به اثبات رساند که جهش p.H182fs یافت شده در ژن *CD200R1* در یک دوقلوی مبتلا به بیماری MS در اهواز، در ۳۲٪ زنان مبتلا به بیماری MS نیز وجود دارد.

تا به امروز چندین محقق در طی پژوهش‌ها و بررسی‌های خود به بررسی نقش ژن *CD200R1* پرداخته‌اند که یافته های آن‌ها کلید راهنمای مهمی برای جست‌وجوی مکانیسم بیماری MS می‌باشد. از اولین مطالعاتی که دربرگیرنده نقش ژن *CD200R1* بود می توان به پژوهشی در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ در دانشگاه اکسفورد کشور انگلستان بر روی سلول‌های میلوئید موش اشاره کرد که طی آن محققان متوجه شدند که ژن *CD200R* کدکننده غشاء گلیکوپروتئین OX2 بوده و احتمال دادند که عملکرد این گیرنده می‌تواند به عنوان سیگنالی برای تنظیم فعالیت سلولی میلوئید باشد (۳۰ و ۳۱). در این پژوهش بر-خلاف مطالعه، به بررسی سلول‌های خونی انسانی و ژن *CD200R* انسانی پرداخته نشد و تنها محدود به سلول‌های میلوئید موش بود.

مدتی پس از آن در سال ۲۰۰۳ تعداد دیگری از پژوهشگران دانشگاه اکسفورد به بررسی ژن *CD200R* در جوندگان و انسان پرداختند و متوجه شدند که این ژن در موش و انسان دارای منشاء یکسانی است و توزیع آن مشابه است و دریافتند که نقش آن در تنظیم عملکرد ماکروفاژها است. دستاورد پژوهش این بود که دستکاری عملکرد ژن *CD200R* در درمان بیماری‌های خودایمن مؤثر است (۳۲).

در مطالعه‌ای دیگری که در سال ۲۰۰۵ ، محققان دریافتند که CD200R یک گیرنده مهاری است که قادر است آستانه فعال‌سازی پاسخ ایمنی التهابی را تنظیم کند (۳۲). لازم بذکر است که جهش p.H182fs منجر به تغییر قاب ژن شده و در نتیجه بیان ژن *CD200R1* مختل می‌گردد. بنابراین اختلال در این ژن می تواند در بروز بیمارای هایی مانند MS نیز نقش داشته باشد.

نتایج مطالعه حاضر و با توجه به نقش *CD200R1* در واکنش‌های خودایمن و از جمله بیماری MS ، جهش p.H182fs در ژن *CD200R1* می تواند حداقل نوعی همراهی با بیماری داشته باشد و در نتیجه ژن *CD200R1* به عنوان یکی از کاندیداهای قوی برای بیماری‌زایی MS معرفی گردد که البته نیاز به بررسی های سلولی و مولکولی بیشتری دارد.

نتیجه گیری

ژن نامبرده در این مطالعه و همچنین جهش تغییر قاب در آن برای اولین بار است که در مجموعه ایی از بیماران مبتلا به MS بررسی می شود. فراوانی نسبی جهش دیده شده در بیماران نمی تواند تصادفی باشد. با بررسی های تکمیلی می توان نقش بیولوژیکی این ژن را در پاتوژنز MS مورد بررسی قرار داد.

تشکر و قدر دانی: از کلیه بیماران و همچنین انجمن MS استان خوزستان نهایت تشکر را به جهت همکاری در این مطالعه داریم.

Reference

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. : ۲۰۰۸ 372; 1502-17.
2. Marie Therese Fischer,l, Isabella Wimmer,l, Romana Ho ftberger,2 Susanna Gerlach,l Lukas Haider,l Tobias Zrzavy,l Simon Hametner,l Don Mahad,3 Christoph J. Binder,4 Markus Krumbholz,5 Jan Bauer,l Monika Bradll and Hans Lassmannl. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. Brain. 2013: 136(6); 1799-815.
3. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron. 2006: 52(1); 61-76.
4. El-Etr M, Ghoumari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences inmultiple sclerosis: new therapeutic benefits for steroids. Maturitas. 2011: 68(1); 47-51.
5. Zuvich R, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. Semin Immunol. 2009: 21(6); 328-33.
6. Draper T. Multiple Sclerosis: A Reappraisal. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1973: 36(5); 893-4.
7. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction inmultiple sclerosis: natural history,pathophysiology and management. CNS drugs. 2002: 16(7); 445-55.
8. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurol. 1996: 46(4), 907-11.
9. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis:a complicated picture of autoimmunity. Nat Immunol. 2007: 8(3); 909-13.
10. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2004: 3(2); 104-10.
11. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. J neurol. 2009: 256(9); 1468-79.
12. Etemadifar M, Sajjadi S, Nasr Z, Firoozeei TS, Abtahi SH, Akbari M,Fereidan-Esfahani M. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: a systematic review. Eur Neurol. 2013: 70(5-6); 356-63.
13. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. PartI: the role of infection. Ann Neurol. 2007: 661(4); 288-99.
14. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2013: 3(12); 3-9.
15. Pakpoor J, Ramagoopalan V. Epestein-Barr virus is necessary causative agent in the pathogenesis of multiple sclerosis: yes. Multiple Sclerosis. 2013: 19(13); 1601- 9.
16. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol. 2005: 23; 683-747.
17. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F. prevalence of multiple sclerosis in isfahan, Iran. Neuroepidemiol. 2006: 27(1); 39-44.
18. Branzinie S. E, Revealing the genetic basis of multiple sclerosis: Are we there yet. NIH public access. 2011: 21(3); 317-24.
19. Nair A, Frederick T.J and Miller S.D. Astrocytes in multiple sclerosis: a product of their environment. Cell Mol Life Sci. 2008: 65(17); 2702-20.
20. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. Nat immunol. 2001: 2(9); 762-3.
21. Benveniste EN. Cytokines: influence on glial cell gene expression and function. Chem Immunol. 1997: 69; 31-75.
22. Aravalli RN, Peterson PK, Lokensgard JR. Toll-like receptors in defense and damage of the central nervous system. JNeuroimmune Pharmacol. 2007: 2(4); 297-312.

23. Watson CT, Disanto G, Breden F, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Estimating the proportion of variation in susceptibility to multiple sclerosis captured by common SNPs. Sci Rep. 2012: 2;770 .
24. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2007: 165(10): 1097-109.
25. Yeo TW, De Jager PL, Gregory SG, Barcellos LF, Walton A, Goris A, Fenoglio C, Ban M, Taylor CJ, Goodman RS, Walsh E, Wolfish CS, Horton R, Traherne J, Beck S, Trowsdale J, Caillier SJ, Ivinson AJ, Green T, Pobywajlo S, Lander ES, Pericak-Vance MA, Haines JL, Daly MJ, Oksenberg JR, Hauser SL, Compston A, Hafler DA, Rioux JD, Sawcer S. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. Ann neurol. 2007: 61(3); 228-36.
26. Nathalie Koning, Lars Bo, Robert M, Hoek, Inge Huitinga. Down- regulation of macrophage inhibitory molecules in multiple sclerosis lesions. Ann of Neurol. 2007: 62 (5); 504-14.
27. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noorts S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann neurol. 2005: 50(1); 121-7.
28. Inglese M. Multiple sclerosis: new insights and trends. AJNR Am J Neuroradiol. 2006: 27(5); 954-7.
29. Wright GJ, Puklavec MJ, Willis AC, Hoek RM, Sedgwick JD, Brown MH, Barclay AN. Lymphoid/neuronal cell surface OX2 glycoprotein recognizes a novel receptor on macrophages implicated in the control of their function. Immunity. 2000: 13(2): 233-42.
30. Dick AD, Broderick C, Forrester JV, Wright GJ. Distribution of OX2 antigen and OX2 receptor within retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001: 42(1); 170–6.
31. Wright GJ1, Cherwinski H, Foster Cuevas M, Brooke G, Puklavec MJ, Bigler M, Song Y, Jenmalm M, Gorman D, McClanahan T, Liu MR, Brown MH, Sedgwick JD, Phillips JH, Barclay AN. Characterization of the CD200 receptor family in mice and humans and their interactions with CD200. J Immunol. 2003:171(6); 3034-46.
32. Cherwinski HM, Murphy CA, Joyce BL, Bigler ME, Song YS, Zurawski SM, Moshrefi MM, Gorman DM, Miller KL, Zhang S, Sedgwick JD, Phillips JH. The CD200 receptor is a novel and potent regulator of murine and human mast cell function. J Immunol. 2005: 174(3); 1348-56.

Original Article

Highly frequent pathogenic mutation in the *CD200R1* gene in population of MS affected women in Khuzestan province

Received: 30/10/2019 - Accepted: 31/12/2019

Hamid Galehdari[1]
Afsoon Taduei Zanganeh[2]
Nastaran Majdinasab[3]

[1]*Department of Genetics, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. Biotechnology and bioscience research center, Shahid Chamran, University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.*
[2]*Department of Genetics, Azad Islamic University, Branch Shahr-e-Kord, Shahr-e-Kord.Iran.*
[3]*Khuzestan Multiple Sclerosis Society, Rehabilitation Faculty, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.*

Email: galehdari187@yahoo.com

Abstract

Introduction: Multiple sclerosis is an inflammatory neuromuscular disease in which the myelin sheaths of the neural cells are damaged in the brain and spinal cord. Aside from environmental factors, MS disease can be a result of genetic impairment. This study examined the frequency of p.H182fs mutation in the *CD200R1* gene, which was observed in a MS affected identical twin by whole exome sequencing.

Materials and Methods: For this purpose, 50 unrelated women with MS disease and 50 healthy women with negative history for neurodegenerative disorders in their families and relatives were selected to examine the frequency of the detected change. After extracting the genome and designing the primer, amplification of desired exon was performed by PCR resulting to a bp243 fragment containing the mutation p.H182fs. PCR product was sequenced by Sanger method, subsequently.

Results: The mutation was present in 32% of patients in homozygous or heterozygous mode. No healthy women showed the mentioned mutation.

Conclusion: This implies the achievement of the *CD200R1* gene as one of the candidates for MS pathogenesis, at least for a part of patients in province Khuzestan.

Key words: Multiple Sclerosis, Mutation, *CD200R1* gene.
Acknowledgement: There is no conflict of interest.