دانشکده علوم

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی زیست شناسی- سلولی وملکولی

با خطر رد پیوند حاد کلیه *GSTO2*
ارتباط چند شکلی ژنتیکی

به وسیله‌ی

نیوشا نکویی مارنانی

استاد راهنما

دکتر ایرج سعادت

دی ۱۳۹۰

بسم الله الرحمن الرحيم

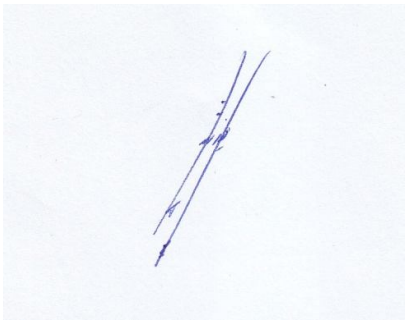
به نام خدا

اظهار نامه

اینحانب نیوشا نکویی مارنانی (۸۸۰۵۶۴) دانشجوی رشته ی زیست شناسی گرایش سلولی – مولکولی دانشکده علوم اظهار می کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهائی که از منابع دیگران استفاده کرده ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نو شته ام. همچنین اظهار می کنم که تحقیق و موضوع پایان نامه ام تکراری نمی باشد و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاوردهای آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام ونام خانوادکی: نیوشا نکویی مارنانی

تاریخ و امضاء: ۱۳۹۰/۱۰/۲۹



به نام خدا

ارتباط چند شکلی ژنتیکی *GSTO2* با خطر رد پیوند حاد کلیه

به کوشش

نیوشا نکویی مارنانی

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه شیراز به عنوان

بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته ی

زیست شناسی سلولی مولکولی

از دانشگاه شیراز

شیراز

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی شده توسط کمیته ی پایان نامه: با درجه: **عالی**

دکتر ایرج سعادت، استادیار بخش زیست شناسی (رئیس کمیته).....

دکتر مصطفی سعادت، استاد بخش زیست شناسی.....

دکتر رضا یوسفی، استادیار بخش زیست شناسی.....

دی ۱۳۹۰

سرمایهٔ عقل، سرِّ دیوانگی است

دیوانهٔ عشق مرد فرزانگیست

آن کس که شد آشنای دل از ره درد

باخویشتنش هزار بیگانگیست

تقدیم به پدر و مادر عزیزتر از جانم

و

جامعه علمی ایران

سپاسگزاری

سپاس خدایی که مرا آفرید و به من فرصت آموختن داد و سپاس خدایی را سزاست که تیر حتمی قضایش را هیچ سپری نمی شکند و لطف و محبت و هدایتش را هیچ مانعی باز نمی دارد.
کمال تشکر را از محضر اساتید بزرگوارم به جهت تمام دلسوزی ها و آموزش هایشان دارم و همچنین از پدر و مادرم به خاطر تمام صبوری ها و مهربانی های بی دریغشان سپاس گزارم

چکیده

ارتباط چند شکلی ژنتیکی*GSTO2* با خطر رد پیوند حاد کلیه

به کوشش
نیوشا نکویی مارنانی

رد حاد پیوند کلیه یک خطر جدی برای ماندگاری بافت پیوندی در مدت بعد از عمل پیوند است که می تواند علاوه بر تاثیر در اختلال عملکرد بافت، در از دست دادن بافت نیز موثر می باشد. خانواده گلوتاتیون s ترانسفرازها یکی از آنزیم های مهم برای سم زدایی مواد زنوبیوتیک همچون داروهای مهارکننده سیستم ایمنی می باشد. کلاس جدید این خانواده، کلاس امگا با دو ژن *GSTO1* و *GSTO2* است که ویژگی های منحصر به فرد از جمله وجود اسید آمینه سیستئین در جایگاه فعال آن ها را از سایر اعضای این خانواده جدا می سازد. در مطالعه صورت گرفته چند شکلی *GSTO2 N142D* با روش PCR-RFLP تعیین و رابطه آن با خطر رد حاد پیوند کلیه بررسی شد. مطابق با نتایج حاصل شده از این بررسی، رابطه معنی داری مبنی بر رابطه این چند شکلی و خطر رد حاد پیوند وجود نداشت. همچنین این نتایج نشان داد چند شکلی *GSTO2 N142D* با مقایسه بین دو گروه سالم و پیوندی رابطه ای با خطر پیوند کلیه ندارد. علی رغم این نتایج منبع بافت پیوند از نوع جسد به عنوان ریسک فاکتور بین دو گروه رد پیوند حاد و بدون رد پیوند حاد به طور معنی داری متفاوت بود(P=0.004). اثر افزایشی چند شکلی ژن *GSTO2* به همراه منبع بافت پیوندی از نوع جسد نشان داد ژنوتیپ DD این ژن به همراه منبع بافت پیوندی از نوع جسد خطر رد حاد پیوند را افزایش می دهد .(OR=3.82 CI95%=1.80-12.37 P=0.02). همچنین ژنوتیپ های DD+ND با منبع بافت از نوع جسد خطر رد پیوند را افزایش می دهد (OR=2.506 CI95%=1.08-5.78 P=0.03). بررسی بیان *GSTO2* در حضور سیکلوسپورین در غلظت ۳µg/ml نیز بررسی شد که هیچ گونه تغییر معنی داری در بیان *GSTO2* مشاهده نشد .

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه

۱.۱- مقدمه ای بر پیوند کلیه ۲

۲.۱- رد پیوند کلیه ۳

۱. ۲. ۱-رد پیوند حاد ۳

۲. ۲. ۱-رد پیوند مزمن ۳

۱.۳- مکانیسم های رد پیوند حاد ۳

۱.۳.۱- رد پیوند هیومرال ۴

۱.۳.۲-رد پیوند سلولی ۴

۱.۴- ریسک فاکتور های ایمنی رد پیوند ۴

۱.۴.۱- مولکول های MHC بافت پیوند ۵

۱.۴.۲- گروه های خونی ۵

۱.۵- ریسک فاکتور های غیر ایمنی رد پیوند ۵

۱.۵.۱- شاخص تاخیر در عملکرد ۵

۱.۵.۲- دیابت ۶

۱.۵.۳- بیماری های قلبی و عروقی ۶

۱.۵.۴- سن ۶

۱.۵.۵-منبع بافت ۷

۱.۵.۶-جنس دهنده بافت ۷

۱.۵.۷- نفرو توکسیسیتی داروهای درمانی ۷

۲- خانواده گلوتاتیون ترانسفراز ها ۸

۲.۱- کلاس گلوتاتیون ترانسفراز امگا ۹

۳-القای بیان خانواده گلوتاتیون ترانسفراز ها ۱۰

۴-هدف ۱۱

عنوان **صفحه**

۵-فرضیه ۱۲

فصل دوم: مروری بر تحقیقات انجام شده

۲.۱- تحقیقات پیشین ۱۴

فصل سوم: روش انجام کار

۱. ۳- نمونه گیری ۱۷

۲. ۳- وسایل مورد نیاز جهت بررسی چند شکلی ژن *GSTO2* ، کشت سلول، استخراج RNA و اخت cDNA ۱۸

۳. ۳- مواد مورد نیاز جهت بررسی چند شکلی ژن *GSTO2* ، کشت سلول، استخراج RNA و ساخت cDNA ۱۸

۴. ۳- تهیه محلول ها ۱۹

۱. ۴. ۳- بافر TBE 5X ۱۹

۲. ۴. ۳- محلول اتیدیوم بروماید جهت رنگ آمیزی ۱۹

۳. ۴. ۳- تهیه محیط کشت سلول های Jurkat ۱۹

۴. ۴. ۳- استخراج DNA ۱۹

۵. ۳- PCR ژن *GSTO2* ۲۰

۶. ۳- تعیین ژنوتیپ ژن *GSTO2* ۲۱

۷. ۳- الکتروفورز ۲۱

۹. ۳ -رنگ آمیز ژل ۲۱

۱۰. ۳- بررسی بیان ژن *GSTO2* ۲۲

۱. ۱۰. ۳- کشت سلول های Jurkat ۲۲

۲. ۱۰- ۳-تعیین دوز کشنده داروی سیکلوسپورین برروی سلول های Jurkat ۲۳

۳. ۱۰. ۳-استخراج RNA ۲۳

۴. ۱۰. ۳- تهیه cDNA ۲۳

۵. ۱۰. ۳- انجام Real-Time PCR ۲۴

۱۱. ۳-تحلیل آماری ۲۵

عنوان **صفحه**

فصل چهارم نتایج

۱. ۴- مشخصات افراد شرکت کننده در این مطالعه ۲۷
۲. ۴- نتایج حاصل از بررسی ریسک فاکتور های دخیل در رد پیوند کلیه
و مشخصات بیماران ۲۷
۳. ۴-نتایج حاصل از بررسی چند شکلی در ژن *GSTO2* ۲۹
۴. ۴- مقایسه ی فراوانی ژنوتیپی و آللی بین دو گروه شاهد و بیمار ۳۰
۱. ۴. ۴- مقایسه ی فراوانی ژنوتیپی و آللی بین بیماران با رد حاد پیوند
و بیماران فاقد رد حاد پیوند ۳۱
۲. ۴. ۴- بررسی ارتباط ژنوتیپ های ژن *GSTO2* و ریسک فاکتورهای رد
حاد پیوند کلیه ۳۱
۵. ۴- بررسی اثر سمیت داروی سیکلوسپورین بر روی سلول های Jurkat ۳۳
۶. ۴- بررسی میزان بیان ژن *GSTO2* در سلول های در معرض سیکلوسپورین نسبت
به حالت کنترل عدم وجود دارو ۳۳

فصل پنجم بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری ۳۶
پیشنهادات ۳۹

فهرست منابع و مأخذ..... ۴۰

فهرست جدول ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۳..... ۱۷
جدول ۲-۳-مواد مورد نیاز جهت مخلوط واکنش PCR..... ۲۰
جدول ۳-۳ برنامه PCR جهت افزایش قطعه مورد نظر ۲۰
جدول۴-۳-شرایط ساخت cDNA..... ۲۴
جدول ۵-۳- شرایط ساخت مخلوط Real-Time PCR ۲۴
جدول ۶-۳ شرایط تنظیم دستگاه Real-Time PCR..... ۲۵
جدول ۱-۴-بررسی ریسک فاکتورهای دخیل در رد پیوند کلیه و مشخصات بیماران..... ۲۸
جدول ۲. ۴-بررسی ریسک فاکتورهای کمی دخیل در رد پیوند کلیه
و مشخصات بیماران..... ۲۹
جدول ۳-۴ مقایسه ژنوتیپ های ژن *GSTO2* در گروه های شاهد
و بیماران پیوند کلیه..... ۲۹
جدول ۴. ۴- آنالیز توزیع فراوانی های ژنوتیپی و آللی ژن *GSTO2* در بین
گروه شاهد و بیماران پیوند کلیه..... ۳۰
جدول ۵. ۴- آنالیز توزیع فراوانی های ژنوتیپی و آللی در ژن *GSTO2* در بین
بیماران پیوند کلیه..... ۳۱
جدول ۶. ۴ - ارتباط ژنوتیپ های ژن *GSTO2* با رد حاد پیوند کلیه پس از تعدیل
ریسک فاکتور دیابت..... ۳۱
جدول ۷. ۴- ارتباط ژنوتیپ های ژن *GSTO2* با رد حاد پیوند کلیه پس از تعدیل
ریسک فاکتور فشار خون ۳۲
جدول ۸. ۴ اثر افزایشی ریسک فاکتور منبع بافتی با ژنوتیپ ژن *GSTO2* ۳۲
جدول ۹. ۴- اثر غلظت دارو بر روی بیان ژن *GSTO2*..... ۳۴

فهرست شکل ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۳ ژنوتیپ چند شکلی *GSTO2* ۲۲
شکل ۱-۴ میزان مقاومت سلول های Jurkat در غلظت های مختلف
دارو سیکلوسپورین ۳۳

فصل اول

مقدمه

۱.۱- پیوند کلیه

بیماری های مزمن کلیوی[1] به عملکرد یا ساختار غیر طبیعی کلیه گفته می شود که به دنبال عواملی همچون دیابت، بیماری های قلبی عروقی و سنگ کلیه حاصل شده و با افزایش سن، این بیماری پیشرفت نموده و منجر به حادتر شدن و نارسایی بیشتر بافت کلیه می گردد. به علت عدم وجود علائم اختصاصی بیماران مبتلا به بیماری های نارسایی کلیوی شناخته نمی شوند یا بسیار دیر شناخته می شوند که در این حالت درمان آنها سخت تر و شدید تر می گردد. میزان شیوع بیماری های مزمن کلیوی درجمعیت شهرنشین ایران ۱۴/۹٪ می باشد که نسبت به کشور های پیشرفته میزان نسبتاً بالایی دارد و می تواند ناشی از فراوانی افراد مبتلا به دیابت در کشور نسبت به سایر کشورها باشد (Hosseinpanah et al., 2009).

با پیشرفت نارسایی های کلیوی، بیمار به مرحله ای از بیماری می رسد که کلیه عملاً فعالیت خود را از دست داده و قادر به عملکرد روزانه خود نمی باشد و میزان فیلتراسیون گلومرولی در هر واحد به کمتر از ۳۰lm/nim در واحد سطحی ۱/۷۳ متر مربع می رسد. به این حالت مرحله پایانی بیماری های کلیوی[2] (ESRD) گفته می شود که دیالیز و پیوند کلیه از درمان های آن به شمار می آیند. پیوند کلیه باعث بهبود کیفیت زندگی و طول عمر این افراد می گردد که نسبت به دیالیز بسیار موثرتر می باشد (CIGNA Health Care, 2007).

اولین پیوند موفقیت آمیز کلیه مربوط به سال ۱۹۵۴میلادی است که توسط جوزف مورای و همکارانش بین دوقلو های یکسان صورت گرفت و تا هشت سال بعد از پیوند، بافت سالم بود. اولین پیوند کلیه در ایران مربوط به سال ۱۳۴۶شمسی است که در شیراز صورت گرفت (Ghods, 2002, Wishart, 2008).

[1] Chronic kidney disease (CKD)
[2] End-stage renal disease (ESRD)

۱.۲- رد پیوند کلیه

علائم رد پیوند شامل افزایش کراتین خون، افزایش قند خون، کاهش ادرار، ایجاد ادما و تب می باشد. بر اساس زمان و آسیب های بافتی دو نوع رد پیوند وجود دارد:

۱.۲.۱- رد پیوند حاد[1]

یک پاسخ ایمنی شدید است که توسط سلول های ایمنی از جمله سلول های T، ماکروفاژها و آنتی بادی ها صورت می گیرد. رد پیوند حاد می تواند در هر زمان بعد از پیوند رخ دهد که این مدت، بیشتر طی چند هفته تا چند ماه بعد از پیوند کلیه می باشد. به طور کلی میزان خطر رد پیوند حاد در یک سال بعد از پیوند کمتر از ۱۵٪ است اما با این وجود میزان رد بافت بسیار شدیدتر و بیشتر رخ می دهد. علی رغم پیشرفت های اخیر در دارو های مهار کننده سیستم ایمنی، رد حاد پیوند به عنوان یک مشکل اساسی پیوند کلیه باقی مانده است (Nankivell et al., 2010, Pawlik et al., 2005)

۱.۲.۲- رد پیوند مزمن[2]

به دنبال تکرار رد پیوندهای حاد کنترل نشده یا پیشرفت آهسته التهابات بافتی صورت می گیرد. علاوه بر عوامل ایمنی عوامل غیر ایمنی نیز در رد پیوند مزمن نقش دارند از جمله اثرات توکسیسیتی داروهای مهار کننده سیستم ایمنی، عفونت ها و سایر عوامل. این رد پیوند معمولاً بیش از یک سال بعد از پیوند کلیه صورت می گیرد (Chan, 1999).

با انجام نمونه برداری از بافت میزان آسیب های بافتی بر اساس میزان شدت آسیب های ایجاد شده به سه گروه تقسیم بندی می گردند : IA، IB، IIA، IIB و III (Banff classification, 2010). یافته های بافتی حاصل از بیوپسی بافت برای شناخت نوع رد پیوند و انتخاب درمان موثر بسیار لازم و ضروری است که بر اساس میزان آسیب های بافتی رد پیوند مشخص می گردد.

[1] Acute rejection
[2] Chronic rejection

۱.۳- مکانیسم های رد پیوند حاد

مهمترین عامل رد پیوند حاد، سیستم ایمنی فرد میزبان می باشد که می تواند دو نوع مکانیسم را دارا باشد:

۱.۳.۱- رد پیوند هیومرال[1]

در این مکانیسم آنتی بادی علیه مولکول های MHC و برخی از رسپتورهای سلول های اندوتلیال بافت پیوند شده
ایجاد و منجر به آسیب های بافتی می گردد. این نوع رد پیوند حاد بسیار سریع و عموماً طی چند ساعت تا چند روز بعد از پیوند صورت می گیرد. میزان وقوع این نوع رد پیوند ۲۵٪ می باشد(Nankivel et al., 2010, Cornell et al., 2008).

۱.۳.۲ -۱.۳.۲-رد پیوند سلولی[2]

این نوع رد پیوند تنها ۵ تا ۱۰٪ از رد پیوند های حاد در یک سال اول پیوند بافت را به خود اختصاص می دهد. در این مکانیسم سلول های سیستم ایمنی از جمله سلول های T و ماکروفاژها نقش عمده دارند که با مهاجرت از
رگ های خونی به فضای بین توبول ها و رگ ها باعث آسیب رسانی به سلول های توبولی و آسیب بیشتر به سلول های اندوتلیال کلیه می گردند. سلول های T نقش بسیار بارزی در آسیب رسانی به توبول ها و رگ های خونی بافت پیوندی را دارا می باشند. درمانی که عموماً برای مهار سیستم ایمنی و جلوگیری از رد حاد پیوند صورت می گیرد شامل سیکلوسپورین[3]،
تاکرولیموس[4]، سل سپت[5] و پردنیزولون[6] می باشد (Nankivel et al., 2010, Cornell et al., 2008)

۱.۴- ریسک فاکتور های ایمنی رد پیوند:

[1] Humeral rejection
[2] Cellular rejection
[3] Cyclosporine
[4] Tacrolimuse
[5] Cell-Cept
[6] Prednizolone

۱.۴.۱- مولکول های MHC[1] بافت پیوند

این مولکول ها مسئول ارائه آنتی ژن های خارج و داخل سلولی به سلول های سیستم ایمنی از جمله سلول های T و مهمترین عامل تحریک و فعال سازی سیستم ایمنی میزبان علیه بافت پیوندی می باشند. بنابراین با افزایش میزان سازگاری این مولکول ها با سیستم ایمنی میزبان کاهش میزان تحریک سازی سیستم ایمنی میزبان و در نتیجه افزایش پایداری بافت و کاهش رد پیوند را به دنبال دارد. منبع بافت پیوندی از خویشاوندان درجه یک باعث افزایش این سازگاری و کاهش رد پیوند را موجب می شود.

۱.۴.۲- گروه های خونی

وجود آنتی ژن های موجود در سطح گلوبول های قرمز خون یک عامل مهم دیگر در تحریک سیستم ایمنی بدن
و ایجاد آنتی-بادی علیه آن می باشد و قبل از عمل پیوند بسیار مورد توجه قرار می گیرد(Cornell et al., 2008).

۱.۵- ریسک فاکتور های غیر ایمنی رد پیوند:

۱.۵.۱- شاخص تاخیر در عملکرد بافت (DGF)[2]

یک نوع نارسایی حاد کلیوی است که به دنبال افزایش سریع کراتین خون(۲>) و نیاز به انجام دیالیز در هفته اول بعد از پیوند تشخیص داده می شود. این نارسایی عامل مهم تعیین کننده ماندگاری بافت در طول زمان است؛ چرا که خطر رد حاد پیوند به دنبال آن افزایش یافته و یک ریسک فاکتور مهم برای وقوع رد حاد پیوند شناخته می شود. میزان خطر (HR)[3] این شاخص برای وقوع رد حاد پیوند ۲/۲۵ ، در سال ۲۰۱۰ توسط Parekh و همکارانش گزارش شد (Perico et al., 2004, Parekh et al., 2010).

۱.۲.۵- دیابت

[1] Major histocompatibility complex
[2] Delayed graft function
[3] Hazard Ratio

افزایش میزان قند خون باعث کاهش میزان فیلتراسیون در هر واحد فیلتراسیون کلیه می گردد که به نوبه خود باعث آسیب به رگ ها و بافت می گردد واثر مستقیم بر روی پیامد های بافت پیوندی، بیماری های قلبی عروقی و عفونت دارد. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۱ نشان داد که دیابت قبل از پیوند باعث افزایش ۶برابری خطر وقوع DGF و سایر نارسایی های کلیوی و دیابت بعد از پیوند[1] (PTDM)، که به دنبال مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی و زمینه های ژنتیکی حاصل می شود، باعث افزایش ۲ برابری خطر رد حاد پیوند که با بیوپسی تایید شده می گردد. میزان شیوع دیابت بعد از پیوند در یک سال اول پیوند کلیه در آمریکا ۱۴ تا ۱۶٪

شناخته شده است. همچنین مشخص شده میزان ماندگاری بافت در افراد با PTDM در ۵ سال اول پیوند ۸۶٪ و در ۱۰ سال اول پیوند ۶۷٪ است. این در حالی است که میزان ماندگاری بافت درافراد فاقد PTDM به ترتیب ۹۰٪ و۸۱٪ اعلام شده است (Tsai et al., 2011).

۱.۵.۳- بیماری های قلبی و عروقی

از مهمترین آنها می توان به افزایش فشار خون اشاره کرد که باعث افزایش عملکرد قلب و در نهایت آسیب زدن به مویرگ ها و رگ های خونی موجود در بافت می گردد. همچنین با تغییر میزان فیلتراسیون گلومرول ها، باعث آسیب بیشتر به بافت و عملکرد آن می شود. افزایش فشارخون در ۵۰ تا ۹۰٪ بیماران پیوند کلیه به دنبال مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی دیده می شود. طی مطالعه صورت گرفته در سال ۲۰۰۵ افزایش فشار خون در ۱ ماه و ۶ ماه اول بعد از پیوند با رد حاد پیوند رابطه قوی دارد به ترتیب (P=0.01, P=0.006) .

میزان ماندگاری پیوند در افراد دارای فشار خون بالا در ۱ سال اول پیوند ۷۶٪ در مقایسه با افراد فاقد فشارخون بالا ٪۹۷ مشخص شده است (Berber et al., 2005).

۱.۵.۴- سن

از لحاظ فیزیولوژی با افزایش سن، میزان فعالیت بافت کاهش و میزان آسیب های بافتی افزایش می یابد. همچنین مشخص شده سن دهنده بافت در دامنه ۵۹-۵۰ میزان وقوع DGF را به میزان ۳۹/۹٪ افزایش می دهد (Gill et al., 2002, Giral-Classe et al., 1998).

۱.۵.۵-منبع بافت

[1] Post-transplant diabetes mellitus

در مطالعه صورت گرفته در سال ۱۹۹۸ وقوع DGF در بیمارانی که از جسد بافت می گیرند ۲۰ تا ۵۰٪ دیده شده است که در نتیجه آسیب های ایسکمی وارد شده به بافت قبل از برداشت و در حین عمل جراحی بافت می باشد (Giral-Classe e al., 1998) .

۱.۵.۶-جنس دهنده بافت

وقوع DGF در بافت هایی که از زنان گرفته می شود بیشتر است. این در حالتی اتفاق می افتد که استروژن در مردها بسیار کم تولید می شود و اثر استروژن موجود در زنان را ندارد ، چرا که استروژن باعث اتساع رگ های خونی شده و در حالت پیوندی عروق دچار انقباض و به دنبال آن آسیب های بافتی می گردد(Giral-Class et al., 1998) .

۱.۵.۷- نفرو توکسیسیتی داروهای درمانی:

داروهای مهار کننده سیستم ایمنی علاوه بر کاهش حساسیت های سلول های ایمنی که مانع از رد پیوند می شود دارای عوارض جانبی هستند که در طول زمان باعث از بین رفتن بافت و در نهایت رد پیوند می شوند.

اثرات نفروتوکسیتی سیکلوسپورین شامل: ایجاد سنگ کلیه، بیماری های قلبی عروقی، دیابت، التهابات بافتی و استرس های اکسیداتیو می باشند (Wishart, 2008).

۲- خانواده گلوتاتیون S ترانسفراز ها[1](GSTs)

[1] Glutathione S-Transferases