دانشکده علوم

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی زیست شناسی- سلولی مولکولی

ارتباط چند شکلی ژنتیکی *GSTO2* با خطر رد پیوند حاد کبد و بروز GVHD بعد از پیوند مغز استخوان

به وسیله‌ی

مریم خسروی

استاد راهنما

دکتر ایرج سعادت

دی ۱۳۹۰

بسم الله الرحمن الرحيم

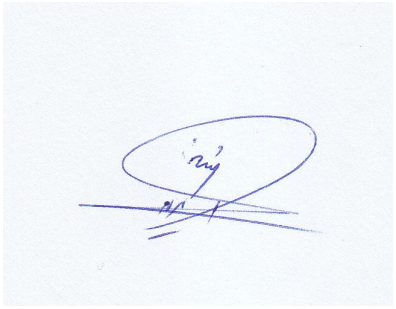
به نام خدا

اظهار نامه

اینحانب مریم خسروی (۸۸۰۵۵۵) 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: مریم خسروی

تاریخ و امضاء: ۱۳۹۰/۱۰/۲۹



به نام خدا

ارتباط چند شکلی ژنتیکی *GSTO2* با خطر رد پیوند حاد کبد و بروز GVHD بعد از پیوند مغز استخوان

به کوشش

مریم خسروی

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 حمید رضا کربلایی، استادیار بخش زیست شناسی.....

دکتر محمد حسین کریمی، استادیار بخش پیوند دانشگاه علوم پزشکی شیراز.....

دی ۱۳۹۰

ما در میان توده ی سازنده ایی قدم به عرصه هستی نهاده ایم

که گرچه نان ندارد

اما به جای آن

میدان دید باز و وسیعی دارد....

تقدیم به پدر ومادر عزیزم برای تمام مهربانی ها و صبوری هایشان

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 کبد و بروز GVHD بعد از پیوند مغز استخوان

به کوشش

مریم خسروی

خانواده گلوتاتیون s- ترانسفراز ها از ژن های فاز دوم سم زدایی هستند که در متابولیسم داروها و زنوبیوتیک ها دخالت دارند.*GSTO2* یکی از اعضای این خانواده است .امکان دارد پلی مورفیسم *GSTO2*(N142D) بتواند متابولیسم داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی که برای جلوگیری از رد حاد در پیوند کبد و بروز GVHD در پیوند مغز استخوان مورد استفاده قرار می گیرند را تحت تاثیر قرار دهد. همچنین این امکان وجود دارد که پلی مورفیسم در این ژن بتواند در ابتلا به بیماری های کبدی که منجر به پیوند کبد می شوند و بیماری هایی که منجر به پیوند مغز استخوان می شوند نقش داشته باشد. در این مطالعه۳۳۰ فرد سالم با ۳۰۲ گیرنده پیوند کبد و همچنین ۱۸۲ بیمار پیوندی کبد بدون رد حاد به عنوان گروه شاهد و ۱۲۰بیمار با بروز رد حاد پیوند کبد به عنوان گروه بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

به علاوه در مطالعه دیگر ۱۰۰ فرد سالم و ۸۸ گیرنده مغزاستخوان و همچنین ۲۰ بیمار مبتلا به GVHD و ۶۸ بیمار بدون بروز GVHD مورد بررسی قرار گرفتند. برای مشخص کردن ژنوتیپ از روش PCR-RFLP استفاده شد. نتایج حاصل، ارتباط معنی داری را بین ژنوتیپ NN و مشکلات کبدی که منجر به پیوند کبد می شوند(OR= ۰/۵۵۶و۹۵% CI= ۰/۳۳۹-۰/۱۱۹, P= ۰/۰۲) و جنسیت افراد(۰/۳۳۹-۰/۹۳۹, P= ۰/۰۲۸ CI= ۱/۱۷۹-۵/۴۴۴, P= ۰/۰۰۷) و همچنین رد حاد پیوند کبد نشان می دهد(OR= ۰/۵۶۴و۹۵% CI= ۱/۶۲۷-۸/۱۴۹, P= ۰/۰۰۲) (NN:OR= ۳/۶۴۲و۹۵% CI= ۲/۵۳۳و۹۵% CI= ۱/۱۰۹۸-۲۴/۰۵۲, P= ۰/۰۳۶) همچنین نشان داده شد که میزان بالای آنزیم آلانین ترانسفراز در روز سوم بعد از پیوند میتواند شاخص خوبی برای پیش بینی رد حاد پیوند کبد باشد. (ND:OR= ۲/۵۳۳و۹۵% CI= ۱/۱۰۹۸-۲۴/۰۵۲, P= ۰/۰۳۶) نتایج حاصل از آنالیز بیماران پیوندی مغز استخوان و همچنین بروز GVHD رابطه معنی داری را نشان نداد.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول:مقدمه

۱-۱ مقدمه ای بر خانواده‌ی گلوتاتیون s-ترانسفرازها ۲

۱-۲-ژن *GSTO2* ۳

۱-۳-پیوند مغز استخوان ۳

۱-۴-بیماری پیوند علیه میزبان ۴

۱-۵-عوامل خطر GVHD ۴

۱-۶-اپیدمیولوژی بروز GVHD حاد ۵

۱-۷-کبد ۵

۱-۸-رد حاد پیوند کبد ۶

۱-۹- عوامل خطر رد حاد پیوند کبد ۶

۱-۱۰-اپیدمیولوژی رد حاد پیوند کبد ۷

۱-۱۱-هدف ۷

فصل دوم: مروری برمطالعات پیشین

۲-۱-خانواده *GSTs* ۹

۲-۲-مطالعات *GSTO2* ۹

۲-۳-مطالعات GVHD. ۱۰

۲-۴-GSTO2 و بروز GVHD در بیماران گیرنده مغز استخوان ۱۰

۲-۵-رد حاد پیوند کبد ۱۰

۲-۶-*GSTO2* و رد حاد پیوند کبد ۱۱

۲-۷- فرضیه ۱۱

عنوان **صفحه**

فصل سوم: مواد و روش ها

۳-۱-نمونه گیری ۱۳
۳-۲-وسایل مورد نیاز ۱۳
۳-۳-مواد مورد نیاز ۱۴
۳-۴-تهیه محلول ها ۱۴
۳-۵-استخراج DNA ۱۴
۳-۶-PCR ژن GSTO2 ..... ۱۵
۳-۷-تعیین ژنوتیپ ژن GSTO2 ..... ۱۶
۳-۸- الکتروفورز ۱۶
۳-۹-رنگ آمیز ژل ۱۷
آنالیز آماری ۱۷

فصل چهار: نتایج

۴-۱-کبد ۱۹
۴-۱-۱-بررسی اثرGSTO2 و پیوند کبد ۱۹
۴-۱-۲- نتایج حاصل از بررسی عوامل خطر دخیل در پیوند کبد ۱۹
۴-۱-۳- نتایج حاصل از بررسی چند شکلی در ژن *GSTO2* در بیماران
با پیوند کبد ۱۹
۴-۱-۴-بررسی اثر *GSTO2* و خطر رد حاد پیوند کبد ۲۱
۴-۱-۵- نتایج حاصل از بررسی عوامل خطر دخیل در رد حاد پیوند کبد ۲۱
۴-۱-۶- نتایج حاصل از بررسی چند شکلی در ژن *GSTO2* در
رد حاد پیوند کبد ۲۱
۴-۲-مغزاستخوان ۲۴
۴-۲-۱-بررسی اثر ژن *GSTO2* در پیوند مغز استخوان ۲۴
۴-۲-۲- نتایج حاصل از بررسی عوامل دخیل در پیوند مغز استخوان ۲۴
۴-۲-۳- نتایج حاصل از بررسی چند شکلی در ژن *GSTO2* در بیماران
با پیوند مغز استخوان ۲۴
۴-۲-۴-بررسی اثر *GSTO2* در بروز GVHD حاد بعد از پیوند مغز استخوان ۲۵
۴-۲-۵- نتایج حاصل از بررسی عوامل خطر دخیل در بروز بیماری GVHD ۲۵
۴-۲-۶- نتایج حاصل از بررسی *GSTO2* در بروز GVHD ۲۵

عنوان **صفحه**

فصل پنج: بحث ونتیجه گیری

بحث ونتیجه گیری ۲۸

مطالعات پیشنهادی ۳۰

فهرست منابع و مأخذ ۳۱

فهرست جدول ها

عنوان **صفحه**

جدول ۴-۱-۱-مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه پیوند کبد ۲۰
جدول شماره ۴-۱-۲-بررسی ژنوتیپی و آللی گروه شاهد و بیمار در پیوند کبد ۲۰
جدول ۴-۱-۳-بررسی رابطه ژنوتیپ *GSTO2* و پیوند کبد بعد از تعدیل کردن جنسیت ۲۰
جدول ۴-۱-۴-بررسی عوامل خطر در رد حاد پیوند کبد ۲۲
جدول ۴-۱-۵-بررسی ارتباط بیماری زمینه ای و خطر رد حاد پیوند کبد ۲۲
جدول ۴-۱-۶-بررسی آنزیم های دخیل در تشخیص رد حاد پیوند کبد ۲۳
جدول ۴-۱-۷-بررسی فراوانی ژنوتیپی و آللی *GSTO2* در *رد حاد پیوند کبد* ۲۳
جدول ۴-۲-۱-مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه پیوند مغز استخوان ۲۴
جدول ۴-۲-۲-بررسی اثر ژنوتیپی و آللی در پیوند مغز استخوان ۲۵
جدول ۴-۲-۳-مشخصات افراد در مطالعه *GSTO2* و بروز GVHD ۲۶
جدول ۴-۲-۴-بررسی عوامل خطر در بروز GVHD ۲۶
جدول ۴-۲-۵-بررسی ژنوتیپی و آللی *GSTO2* و بروز GVHD ۲۶

فهرست شکل

عنوان **صفحه**

شکل ۱: تعیین ژنوتیپ *GSTO2* .NN ژنوتیپ هموزیگوت وحشی, DD هموزیگوت موتانت ,ND هتروزیگوت.....۱۷

فصل اول

مقدمه

سالانه تعداد زیادی از انسان ها به دلیل نقص در برخی از ارگان ها و بافت های بدن دچار مرگ می شوند. مهندسی ژنتیک و علم پیوند در تلاش است که با ساخت و جایگزین کردن اندام های بدن از این امر جلوگیری کند. در حال حاضر پیوند اعضا از بدن افراد دچار مرگ مغزی شده یا افراد زنده تنها راه نجات آن دسته از بیمارانی است که دچار اختلال در برخی از اندام های بدن خود هستند. اما رد پیوند به عنوان مهمترین عامل محدود کننده این پروسه مانع موفقیت کامل پیوند اعضا می باشد. تلاش برای کاهش رد پیوند باعث انجام مطالعات گوناگونی شده است تا جنبه های بیشتری از این پروسه شناسایی و برطرف شود.

۱-۱ مقدمه ای بر خانواده‌ی گلوتاتیون s-ترانسفرازها

تمام موجودات زنده دارای مکانیسمی برای سم زدایی و مقابله با ترکیبات مضر خارجی و استرس های اکسیداتیو هستند یکی از مهمترین مکانیسم های آنتی اکسیدان ,خانواده *GSTs*[1] می باشد.

GSTs اعضای یک ابر خانواده‌ی آنزیمی هستند که با اتصال گلوتاتیون به سوبسترا در فاز دوم سم‌زدایی باعث سم‌زدایی و محافظت سلول در مقابل زنوبیوتیک‌ها می‌شوند (Yang et al.,2006). اتصال گلوتاتیون نقش مهمی در سم‌زدایی بسیاری از داروها، مواد سرطان زا و ترکیبات خارجی بازی می‌کند. تنوع ژنتیکی در خانواده‌های GSTباعث تنوع در سم‌زدایی و هم‌چنین تنوع در خطر ابتلا به سرطان می‌شود (Bardelli et al., 2003). *GST*های سیتوزولی شامل: alpha (A)، mu (M)، omega (O) ، pi (P)، sigma (S)، theta (T)، zeta (Z) می‌باشد. (Board et al; 2000).

[1] Glotathion S- Transfrase

۱-۲-ژن *GSTO2*

از بین خانواده‌ی *GST*، *GSTO* جدیدترین آنزیم‌های شناخته ای شده هستند که شامل دسته‌ی *GSTO1* و *GSTO2* می باشند. بر خلاف سایر *GSTs* که دارای باقیمانده های سرین و تیروزین درجایگاه فعال خود هستند این دسته دارای سیستئین در جایگاه فعال خود و یک دنباله‌ی ۱۹ اسید آمینه‌ای در قسمت انتهای آمین خود هستند که کار آنان هنوز مشخص نشده است (Brodde et al., 2005). ژن کدکننده‌ی *GSTO2* در جایگاه 10q24.3 قرار دارد که دارای ۶ اگزون است و طولی معادل 24.5 kbp داشته و حدود 7.5 kbp با *GSTO1* فاصله دارد. پروتئین *GSTO2* حدود ۶۰٪ با پروتئین حاصل از ژن *GSTO1* شباهت دارد. وجود آرسنیک در رژیم غذایی (آب) باعث ایجاد سرطانهای پوست، مثانه، کلیه، کبد و شش می‌شود. *GSTO2* در سم زدایی آرسنیک نقش دارد. یکی از چندشکلی های این ژن شامل Asp (142) Asn می‌باشد بنابراین در هر آن سه ژنوتیپ مشاهده می‌شود.(Mukherjee 2006) . *GSTO2* به میزان زیادی در بافت های کبد، کلیه، ماهیچه های اسکلتی و پروستات بیان می گردد . (Whitbread, 2005)

۱-۳-پیوند مغز استخوان

پیوند سلول‌های بنیادی خونی در بیماری‌های خونی و برخی سرطان‌ها استفاده می‌شود که در آن سلول‌های بنیادی چند ظرفیتی خون از مغز استخوان یا خون بند ناف یا جفت و یا خون محیطی برداشت و به فرد بیمار منتقل می شوند. این عمل با ریسک بالا و تنها در مواردی انجام می شود که بیماری به مرحله خطرناکی رسیده باشد. پیوند مغز استخوان به دو صورت آلوژن و اتولوگ انجام می شود. در روش اتولوگ از سلول های بنیادی سالم خود بیمار استفاده می کنند و در روش آلوژن سلول های بنیادی از فرد سالمی که بیشترین شباهت ژنتیکی را از نظر HLA با بیمار دارد به فرد بیمار منتقل می شود.بیماری‌های مانند بیماری‌هایی مثل[۲] GVHD، بیماری [۳] VOD و عفونت‌ها از عوامل مهم در ناموفق بودن پیوند مغز استخوان هستند (Imad et al.,2000).

[2] graft versus host disease
[3] veno- occlusive disease

۱-۴-بیماری پیوند علیه میزبان

بیماری GVHD مهمترین مشکل در پیوند مغز استخوان آلوژن است که به دو شکل حاد و مزمن بروز می کند. در این بیماری سلول های تزریق شده از فرد دهنده، فعال شده و به بافت های فرد گیرنده آسیب می زنند. مقدار آسیب بستگی به شدت بیماری دارد. در این بیماری پوست، لوله گوارش، کبد و گاهی شش ها دچار آسیب می شوند. پوست اولین و شایع ترین اندامی است که آسیب می بیند و شدت آسیب آن با توجه به نوع دانه ها و سطح درگیری پوست مشخص می شود. در درجات خفیف بیماری ۲۵ درصد، در درجه متوسط ۲۵تا ۵۰ درصد، در نوع شدید بیش از ۷۵ درصد و در نوع کشنده به صورت دانه های عفونی همراه به خونریزی تمام سطح بدن را می پوشاند. بافت دیگری که در این بیماری دچار آسیب می شود لوله گوارش است. سلول های اندوتلیال این اندام در طی شیمی درمانی یا پرتو درمانی آسیب دیده و باکتری ها و محصولات آن ها می توانند به جریان خون راه پیدا کنند. علایم درگیری این بافت در این بیماری اسهال، درد شدید شکمی و بی اشتهایی است که در درجات مختلف این بیماری، نوع و شدت آن متفاوت است. افزایش مقدار بیلی روبین کل نشان دهنده درگیری بافت کبد در این بیماری است و تشخیص آن از بیماری هایی مثل VOD ، عفونت های ویروسی و مشکلات خاص کبدی مشکل است. برای درمان یا پیشگیری بیماری از داروهای سرکوب کننده ایمنی مانند سیکلوسپورین، تاکرولیموس استفاده می کنند (Reddy et al., 2003). مکانیسم این بیماری شامل ۳ مرحله است که در آن سلول های ایمنی فرد دهنده به وسیله سلول های عرضه کننده آنتی ژن فرد گیرنده, فعال می شوند و به اندام های فرد گیرنده آسیب می زند. مهترین سلول هایی که در این مکانیسم نقش دارند سلول های T هستند که با ترشح سیتوکاین یا خاصیت کشندگی خود باعث مرگ سلول های فرد بیمار می شوند . (Reddy et al., 2003)

۱-۵-عوامل خطر GVHD:

از مهمترین عوامل خطر این بیماری, عدم تطابق لوکوس های HLA، افزایش سن بیمار و دهنده و عفونت های ویروسی می باشد (Imad. et al., 2002) .

۱-۶-اپیدمیولوژی بروز GVHD حاد

این بیماری ۲ تا ۱۰ هفته بعد از پیوند مغز استخوان بروز می کند و مقدار بروز آن در بیمارانی با HLA مشابه۲۰ تا ۵۰ درصد و در بیمارانی با HLA متفاوت ۵۰ تا۸۰ درصد است (Imad. et al., 2002).

۱-۷-کبد

کبد یکی از پرکارترین اعضای بدن است که بسیاری از فعالیت های حیاتی در آن انجام می شود یکی از کارهای مهم آن سم زدایی است. در سم زدایی، کبد مواد نامحلول را به مواد بی خطر و محلول در آب تبدیل و به ادرار یا صفرا منتقل می کند (Liska et al., 1998).
سم زدایی شامل دو مرحله است:

در مرحله اول خانواده سیتوکروم P450 نقش بسیار مهمی را بازی می کنند که اولین دفاع آنزیمی در برابر ترکیبات خارجی است. این آنزیم ها با استفاده از اکسیژن و کوفاکتور NADH، گروه فعالی مثل OH را به مواد اضافه کرده و باعث تولید مواد قطبی می شوند که امکان دارد از حالت اولیه خود بسیار خطرناک تر باشند. اگر این مولکول ها توسط مرحله دوم خنثی نشوند امکان دارد به پروتین ها, DNA یا RNA سلول ها آسیب بزنند. در این مرحله رادیکال های آزاد نیز تشکیل می شوند (Liska et al., 1998, Vermeulen et al 1994) .

مطالعات بسیاری رابطه بین فاصله زمانی بین این دو فاز با ابتلا به بیماری هایی مثل سرطان را بررسی کرده اند (Meyer. et al 1990). اگر فاصله زمانی این دو فاز زیاد باشد یا آنزیم های فاز دو به علت افزایش بیش از حد مواد اشباع باشند صدمات جبران ناپذیری به کبد وارد می شود (Liska et al., 1998).

در مرحله دوم سلول های کبد موادی مانند گلوتاتیون, سولفور و اسید آمینه را به مواد حاصل از مرحله یک اضافه و باعث افزایش حلالیت آنها در آب یا صفرا می شوند .گلوتاتیون از موادی است که باعث خنثی شدن رادیکال های آزاد و مواد حاصل از مرحله یک می شود و حضور آن برای بدن ضروری است. اگر متابولیت های حاصل مرحله یک به حدی زیاد باشند که مقدار گلوتاتیون ها برای خنثی سازی آنها کافی نباشد، کبد آسیب می بیند. از آنزیم های مهم این فاز گلوتاتیون s- ترانسفرازها هستند که اتصال گلوتاتیون به محصول مرحله یک را کاتالیز می کنند (Liska et al., 1998).

آسیب به کبد گاهی باعث از دست رفتن بافت کبد می شود. بیماری های متفاوتی مانند سیروز، هپاتیت و ... می تواند باعث این امر شود. سیروز به التهاب شدید کبد می گویند و از

نظر پاتولوژی مشخصات معینی دارد که از دلایل عمده آن می توان به الکلیسم و بیماری هپاتیت C اشاره کرد. درمان در موارد پیشرفته بیماری های کبدی با پیوند کبد است (Mazzeferro V. et al.,1996).

زمانی که به هر دلیلی عملکرد کبد دچار اختلال شود و این اختلال برگشت پذیر نباشد پیوند کبد مطرح می شود. در اغلب موارد کبد پیوندی از شخصی که دچار مرگ مغزی شده، تامین می شود.

۱-۸-رد حاد پیوند کبد

رد پیوند یک پروسه ایمنی است که در آن سلول های ایمنی فعال شده و با بیگانه تلقی کردن بافت پیوندی و حمله به بافت باعث از دست رفتن آن می شوند. رد حاد پیوند کبد شامل التهاب شدید بافت پیوندی است که به علت عدم شباهت کامل ژنتیکی بین فرد گیرنده و دهنده رخ می دهد که ابتدا روی مجاری صفراوی، سلول های اندوتلیال، سیاهرگ پورتال و رگ های کوچک کبدی اثر می گذارد که گاهی شامل سرخرگ کبدی و انشعابات آن نیز می شود. رد پیوند حاد به دو صورت کلینیکی و بافتی قابل تشخیص است. نوع کلینیکی که چند روز تا چند هفته اول بروز می کند با علائمی مثل تب، یرقان و گاهی بزرگ شدن شکم همراه است. در این زمان میزان آنزیم های کبدی مانند آلانین آمینو ترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز، بیلی روبین کل و بیلی روبین مستقیم، دچار تغییر می شوند. در نوع بافتی که چند روز اول تا شش ماه اول بعد پیوند بروز می کند، انجام بیوپسی از بافت تایید کننده رد پیوند است که علائم آن عبارت است از ۱- تخریب و التهاب سیاهرگ پورتال,افزایش تعداد لنفوسیت های فعال,نوتروفیل و ائوزینوفیل و۲-تخریب و التهاب مجاری صفراوی ۳-التهاب بافت زیر اندوتلیال سیاهرگ پورتال.

حداقل دو مورد از سه ویژگی بالا برای تایید ردحاد پیوند مورد نیاز است. با بروز علائم رد حاد پیوند از داروهای سرکوب کننده بیشتری استفاده می کنند (Banff.1996).

۱-۹- عوامل خطر رد حاد پیوند کبد

از عوامل خطر این نوع رد پیوند میتوان به نوع بیمای زمینه ای، سن بیمار، نوع رژیم درمانی، انجام پیوندهای قبلی، نوع بافت پیوندی و تفاوت زیاد ژنتیکی بین گیرنده و دهنده اشاره کرد.

۱-۱۰-اپیدمیولوژی رد حاد پیوند کبد

با ساخت و کشف داروها و روش های متفاوت و کارآمد در پیوند کبد میزان بقا بیماران پیوندی به ۸۰ درصد در یک سال رسیده است. در حالی که بروز اولیه رد حادپیوند ۴۰ تا ۸۰ درصد است (CristinaA. et al.,1999).

۱-۱۱-هدف

موتاسیون‌های ایجاد شده در ژن‌های دخیل در سم‌زدایی باعث تفاوت در مقدار و کیفیت سم-زدایی در کبد می‌شوند. داروهای استفاده شده بعد از پیوند اعضاء توسط آنزیم‌های دخیل در سم‌زدایی متابولیزه می شوند. یکی از آنزیم‌های مهم در فاز دوم سم‌زدایی *GSTO2* است. هدف از این مطالعه ارتباط بین چند شکلی ژنتیکی(N142D)*GSTO2* با رد حاد پیوند کبد و بروز بیماری GVHD در پیوند مغز استخوان است.