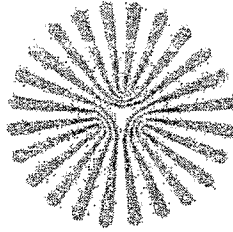


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

١٣١٧٣



دانشگاه پیام نور
حزبان علم

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته بیوشیمی

دانشکده علوم پایه

گروه علمی بیوشیمی

عنوان پایان نامه:

بررسی پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ یک

اساتید راهنما:

آقای دکتر هوشنگ رفعت پناه

آقای دکتر جلیل توکل افشاری

استاد مشاور:

آقای دکتر مسعود صالح مقدم

۱۳۸۸/۱۱/۱۲

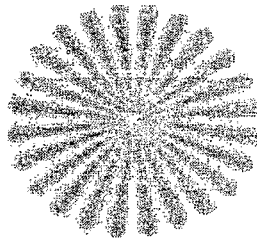
اطلاعات مذکور صحیح است
تسبیح دارک

نگارش:

زهرا محمدنژاد

آذر ۱۳۸۸

۱۳۱۲۷۳



تاریخ: ۱۳۸۸/۰۹/۰۲
شماره: ۸۴۶/۰۳/۱۱۰/۰
پست:

دانشگاه پیام نور

خراسان رضوی

بسرتهالی

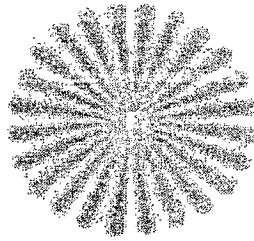
تصویب نامه پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان: بررسی پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ یک که توسط زهرا محمدنژاد تهیه و به هیأت داوران ارائه گردیده است مورد تأیید می باشد.

تاریخ دفاع: ۸۸/۹/۱۰ نمره: ۱۹/۱۵ درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیأت داوران:

نام و نام خانوادگی	هیأت داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱- آقای دکتر هوشنگ رفعت پناه	استاد راهنما	استادیار	
۲- آقای دکتر جلیل توکل افشاری	استاد راهنمای همکار	دانشیار	
۳- آقای دکتر مسعود صالح مقدم	استاد مشاور	استادیار	
۴- خانم دکتر خدیجه جامی الاحمدی	استاد داور	استادیار	
۵- آقای محمدی	نماینده گروه امور آموزشی	استادیار	



دانشگاه پیام نور

خراسان رضوی

بسم تعالی

صورت جلسه دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان: بررسی پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ یک که توسط زهرا محمدنژاد تهیه و به هیأت داوران ارائه گردیده است مورد تأیید می باشد.
 تاریخ دفاع: ۸۸/۹/۱۵ نمره: ۱۹/۵ نمره درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیأت داوران:

نام و نام خانوادگی	هیأت داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱- آقای دکتر هوشنگ رفعت پناه	استاد راهنما	استادیار	
۲- آقای دکتر جلیل توکل افشاری	استاد راهنمای همکار	دانشیار	
۳- آقای دکتر مسعود صالح مقدم	استاد مشاور	استادیار	
۴- خانم دکتر خدیجه جامی الاحمدی	استاد داور	استادیار	
۵- آقای محمدی لیر	نماینده گروه امور آموزشی	استادیار	

تقدیم بہ

پیشوا محم،

ٹامن ابج علی بن موسی الرضا (ع)

تقدیم به مادر مهربانم

عزیزی که هستی اش را سرمایه وجودم ساخت و هستی ام مرهمون سایه پر مهر اوست.

مادم، اقیانوس محبت جاودان،

بر دستانت بوسه می زنم، و برای پاسخ محبتها و زحمات تا زمانی که روح و جسمم بایکدیگر آمیخته باشم بکلمه

ای فروگذاری نخواهم کرد.

تقدیم به اساتید گرانقدر،
جناب آقای دکتر رفعت پناه
جناب آقای دکتر توکل افشاری
جناب آقای دکتر صالح مقدم
سرکار خانم دکتر جامی الاحمدی

بزرگوارانی که زحمات راهبردی مراد این پژوهش پذیرفتند و تجربیات و آموخته‌هایشان را بدون هیچ چشم
داشتی در اختیار من قرار دادند.

باشکر و پاس فراوان از

همکاران محترم بخش ایمنوزنیگ پرو، شکده بوعلی

به پاس زحمات بی دریغشان در انجام این پژوهش

«سلامت و بهروزی همه این عزیزان را آرزو مندم»

چکیده فارسی

مقدمه:

پیشنهاد شده که ویتامین D (۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D₃)، در پاتوژنز دیابت ملیتوس نوع یک اثر دارد. ویتامین D همچنین اثرات ایمنومدولاتوری چندجانبه ای دارد که از طریق گیرنده مخصوص به خود (VDR) انجام می دهد. گیرنده ویتامین D در مونوسیت ها و لنفوسیت های B و T فعال وجود دارد.

هدف این مطالعه، تعیین پیوستگی بین پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D و استعداد ژنتیکی به دیابت ملیتوس نوع یک (T1DM) در جمعیت ایران بود.

مواد و روش ها:

در این مطالعه مورد-شاهدی ۸۷ فرد بیمار مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک و ۱۰۰ فرد سالم را برای بررسی پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه های *FokI*, *BsmI*, *TaqI* و *ApaI* توسط تکنیک PCR-RFLP، مورد بررسی قرار دادیم. سپس داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج:

پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه *TaqI* توزیع نابرابری را بین افراد سالم و بیمار نشان داد ($\chi^2=11/464$, $P=0/003$) که علت آن فراوانی بیشتر ژنوتیپ TT در گروه کنترل بود. همچنین ژنوتیپ TT و آلل T دارای فراوانی بیشتری در گروه کنترل در مقایسه با گروه بیمار بودند ($P=0/01$)، سه جایگاه پلی مورفیسمی دیگر، ارتباط معنی داری بین گروه بیمار و گروه سالم نشان ندادند.

نتیجه گیری:

یافته های ما پیشنهاد می کنند که پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه *TaqI*، وابسته به بیماری دیابت ملیتوس نوع یک در جمعیت ایران می باشد.

کلمات کلیدی:

دیابت ملیتوس نوع یک - ژن رسپتور ویتامین D - پلی مورفیسم - PCR-RFLP

فصل اول - مقدمه

۲	(۱-۱) پیشگفتار.....
۲	(۱-۱-۱) معرفی پایان نامه و مسئله تحقیق:.....
۳	(۲-۱-۱) اهداف:.....
۳	(۱-۲-۱-۱) هدف کلی:.....
۳	(۲-۲-۱-۱) اهداف اختصاصی:.....
۴	(۳-۲-۱-۱) اهداف کاربردی:.....
۵	(۴-۲-۱-۱) فرضیات تحقیق:.....
۵	(۵-۲-۱-۱) سؤالات تحقیق:.....
۶	(۳-۱-۱) روش اجرای پایان نامه:.....
۷	(۴-۱-۱) واژه های کلیدی:.....
۸	(۵-۱-۱) نوع تحقیق:.....
۸	(۶-۱-۱) شیوه گردآوری اطلاعات:.....
۸	(۷-۱-۱) نحوه تجزیه و تحلیل داده ها و روش آماری:.....
۸	(۲-۱) کلیات.....
۸	(۱-۲-۱) دیابت ملیتوس نوع یک (T1DM):.....
۸	(۱-۱-۲-۱) تعریف:.....
۱۴	(۲-۱-۲-۱) اپیدمیولوژی:.....
۱۶	(۳-۱-۲-۱) پاتورژن دیابت ملیتوس نوع یک:.....
۲۰	(۴-۱-۲-۱) ملاحظات ژنتیکی دیابت ملیتوس نوع یک:.....
۲۱	(۵-۱-۲-۱) فاکتورهای خودایمنی:.....
۲۳	(۶-۱-۲-۱) اتوآنتی بادی ها یا مارکرهای ایمونولوژیک:.....
۲۴	(۷-۱-۲-۱) آنتی ژن های جزیره سلولی:.....
۲۵	(۸-۱-۲-۱) ایمنی سلولی و اساس اتوایمنی در بیماری دیابت ملیتوس نوع یک:.....
۲۹	(۹-۱-۲-۱) ترلرانس:.....
۲۹	(۱-۹-۱-۲-۱) راههای ایجاد تولرانس در لنفوسیت T.....

- ۳۱.....عوامل محیطی: (۱۰-۱-۲-۱)
- ۳۳.....برهمکنش بین استعداد ژنتیکی و فاکتورهای محیطی در دیابت ملیتوس نوع یک: (۱۱-۱-۲-۱)
- ۳۴.....یافته های آزمایشگاهی: (۱۲-۱-۲-۱)
- ۳۴.....تشخیص: (۱۳-۱-۲-۱)
- ۳۵.....پیشگیری از بیماری دیابت ملیتوس نوع یک: (۱۴-۱-۲-۱)
- ۳۵.....درمان: (۱۵-۱-۲-۱)
- ۳۶.....عوارض دیابت شیرین: (۱۶-۱-۲-۱)
- ۳۷.....ویتامین D و اثرات تنظیمی آن روی سیستم ایمنی: (۲-۲-۱)
- ۳۷.....سیتم ایمنی (سلول های سیستم ایمنی): (۱-۲-۲-۱)
- ۳۹.....بیان گیرنده ویتامین D (VDR) در سلول های سیستم ایمنی: (۲-۲-۲-۱)
- ۴۰.....سایتوکاین ها: (۳-۲-۲-۱)
- ۴۱.....اثر برخی سایتوکاین ها در بیماری دیابت ملیتوس نوع یک: (۴-۲-۲-۱)
- ۴۳.....سنتز فرم فعال ویتامین D (۱و ۲۵دی هیدروکسی کوله کلسیفرول): (۵-۲-۲-۱)
- ۴۴.....ویتامین D و اثرش روی سیستم ایمنی در دیابت ملیتوس نوع یک: (۶-۲-۲-۱)
- ۴۹.....گیرنده ویتامین D (VDR): (۷-۲-۲-۱)
- ۵۰.....ساختار مولکولی گیرنده ویتامین D (VDR): (۸-۲-۲-۱)
- ۵۲.....عملکرد گیرنده ویتامین D (VDR): (۹-۲-۲-۱)
- ۵۵.....ژنتیک گیرنده ویتامین D (VDR): (۱۰-۲-۲-۱)
- ۵۷.....پلی مورفیسم های ژنتیکی: (۳-۲-۱)
- ۵۸.....موتاسیون ژنتیکی: (۱-۳-۲-۱)
- ۵۸.....انواع موتاسیون: (۱-۱-۳-۲-۱)
- ۵۹.....انواع پلی مورفیسم: (۲-۳-۲-۱)
- ۶۱.....توزیع پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNP ها): (۳-۳-۲-۱)
- ۶۱.....SNP های ناحیه کد کننده: (۴-۳-۲-۱)
- ۶۲.....ضرورت و اهمیت پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی: (۵-۳-۲-۱)
- ۶۲.....واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR): (۴-۲-۱)
- ۶۳.....مکانیسم PCR: (۱-۴-۲-۱)
- ۶۵.....مهار کننده ها و تقویت کننده های PCR: (۲-۴-۲-۱)
- ۶۶.....انتصابی بودن واکنش PCR: (۳-۴-۲-۱)
- ۶۷.....معرفی تکنیک PCR-RFLP: (۴-۴-۲-۱)

فصل دوم- مروری بر مطالعات انجام شده

- ۷۰ (۱-۲) مروری بر مطالعات:
- ### فصل سوم- مواد و روش ها
- ۷۳ (۱-۳) جمع آوری نمونه ها:
- ۷۳ (۲-۳) استخراج DNA : (روش Salting out)
- ۷۳ (۱-۲-۳) وسایل مورد نیاز:
- ۷۴ (۲-۲-۳) معرفهای مورد نیاز:
- ۷۵ (۳-۲-۳) مراحل استخراج DNA به روش Salting out یا غیر آنزیمی:
- ۷۷ (۳-۳) مرحله انجام PCR:
- ۷۷ (۱-۳-۳) عوامل مورد نیاز برای انجام واکنش PCR:
- ۷۷ (۱-۱-۳-۳) آنزیم DNA پلیمراز (Taq DNA polymerase):
- ۷۸ (۲-۱-۳-۳) داکسی نوکلئوتید تری فسفات (dNTP):
- ۷۸ (۳-۱-۳-۳) بافر PCR:
- ۷۹ (۴-۱-۳-۳) $MgCl_2$:
- ۷۹ (۵-۱-۳-۳) پرایمر:
- ۸۰ (۲-۳-۳) روش کار:
- ۸۱ (۱-۲-۳-۳) Set up کردن PCR برای جایگاه های ژن گیرنده ویتامین D:
- ۸۷ (۴-۳) آشکارسازی و تجزیه و تحلیل محصول PCR:
- ۸۹ (۱-۴-۳) مواد و محلول های مورد نیاز الکتروفورز:
- ۹۰ (۲-۴-۳) روش کار:
- ۹۲ (۵-۳) مرحله هضم آنزیمی (Digestion):
- ۹۳ (۱-۵-۳) مواد مورد نیاز برای انجام واکنش هضم آنزیمی (Digestion):
- ۹۳ (۲-۵-۳) روش کار:
- ۹۵ (۶-۳) آشکارسازی محصول حاصل از هضم آنزیمی (Digest):
- ۹۶ (۱-۶-۳) مواد و محلول های مورد نیاز برای تهیه ژل پلی اکریل آمید ۱۵٪ (با سایز کوچک):
- ۹۶ (۲-۶-۳) مواد و محلول های مورد نیاز برای رنگ آمیزی ژل پلی اکریل آمید توسط روش رنگ آمیزی نیترا ت نقره
- ۹۷ :
- ۹۸ (۳-۶-۳) روش کار:
- ۹۸ (۱-۳-۶-۳) تهیه ژل اکریل آمید و Run کردن آن:
- ۹۹ (۲-۳-۶-۳) رنگ آمیزی ژل اکریل آمید:

۱۰۰ (۷-۳) آنالیز آماری:.....

فصل چهارم - ارائه نتایج

۱۰۲ (۱-۴) نتایج:.....

۱۰۲ (۲-۴) توزیع فراوانی جنسی و سنی در افراد بیمار و کنترل:.....

۱۰۳ (۳-۴) یافته ها:.....

۱۰۳ (۱-۳-۴) نتایج حاصل از آزمایش PCR دز چهار جایگاه ژن VDR:.....

۱۰۸ (۲-۳-۴) تعیین ژنوتیپ:.....

۱۰۸ (۱-۲-۳-۴) تعیین ژنوتیپ جایگاه FokI ژن گیرنده ویتامین D در افراد مختلف:.....

۱۱۰ (۲-۲-۳-۴) تعیین ژنوتیپ جایگاه BsmI ژن گیرنده ویتامین D در افراد مختلف:.....

۱۱۱ (۳-۲-۳-۴) تعیین ژنوتیپ جایگاه TaqI ژن گیرنده ویتامین D در افراد مختلف:.....

۱۱۳ (۴-۲-۳-۴) تعیین ژنوتیپ در جایگاه ApaI ژن گیرنده ویتامین D در افراد مختلف:.....

۱۱۵ (۴-۴) تعیین نرمال و یا عدم نرمال بودن متغیر های کمی:.....

۱۱۵ (۵-۴) فراوانی ژنوتیپ ها و آلل ها در گروه بیمار و گروه کنترل سالم برای ۴ جایگاه ژن گیرنده ویتامین D و

مقایسه آن ها:.....

۱۱۷ (۱-۵-۴) مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها در جایگاه FokI ژن گیرنده ویتامین D بین گروه بیمار و سالم:.....

۱۱۸ (۲-۵-۴) مقایسه فراوانی آلل ها در جایگاه FokI ژن گیرنده ویتامین D:.....

۱۱۹ (۳-۵-۴) مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها در جایگاه BsmI ژن گیرنده ویتامین D بین گروه بیمار و سالم:.....

۱۲۰ (۴-۵-۴) مقایسه فراوانی آلل ها در جایگاه BsmI ژن گیرنده ویتامین D:.....

۱۲۱ (۵-۵-۴) مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها در جایگاه TaqI ژن گیرنده ویتامین D بین گروه بیمار و سالم:.....

۱۲۲ (۶-۵-۴) مقایسه فراوانی آلل ها در جایگاه TaqI ژن گیرنده ویتامین D:.....

۱۲۳ (۷-۵-۴) مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها در جایگاه ApaI ژن گیرنده ویتامین D بین گروه بیمار و سالم:.....

۱۲۴ (۸-۵-۴) مقایسه فراوانی آلل ها در جایگاه ApaI ژن گیرنده ویتامین D:.....

۱۲۴ (۶-۴) فراوانی آللهای ترکیبی در گروه بیمار و گروه کنترل سالم و مقایسه آنها با یکدیگر:.....

فصل پنجم - بحث و نتیجه گیری

۱۲۶ (۱-۵) بحث و نتیجه گیری:.....

۱۳۲ (۲-۵) محدودیت ها:.....

۱۳۲ (۳-۵) پیشنهادات:.....

۱۳۴ منابع:.....

- شکل ۱-۱: یک جزیره پانکراس به همراه سلول های اندوکراین و آگزوکراین آن: ۱۲
- شکل ۲-۱: گرادیانته شمالی-جنوبی شیوع بیماری دیابت نوع یک در اروپا: ۱۵
- شکل ۳-۱: الگوی زمانی تکامل دیابت نوع یک: ۱۸
- شکل ۴-۱: بافت پانکراس در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک: ۱۹
- شکل ۵-۱: سنتز فرم فعال ویتامین D: ۴۳
- شکل ۶-۱: اثرات ایمنومدولاتوری و ۲۵دی هیدروکسی ویتامین D: ۴۸
- شکل ۷-۱: ساختار مولکولی گیرنده ویتامین D: ۵۱
- شکل ۸-۱: ساختار شیمیایی تعدادی از گیرنده های هسته ای به همراه گیرنده ویتامین D: ۵۱
- شکل ۹-۱: مکانیسم عمل گیرنده های هسته ای مانند VDR (نوع یک): ۵۳
- شکل ۱۰-۱: مکانیسم عمل گیرنده های هسته ای مانند VDR (نوع دو): ۵۴
- شکل ۱۱-۱: ساختار شماتیک ژن گیرنده ویتامین D و فرارگیری Restriction Site ها: ۵۶
- شکل ۱-۳: دستگاه PCR workstation مدل Kia cab شرکت کیاژن ۸۴
- شکل ۲-۳: برنامه ی PCR در دستگاه ترموسایکلر شامل دما ها، زمان ها و تعداد سیکل ها برای جایگاه FokI ژن VDR ۸۴
- شکل ۳-۳: برنامه ی PCR در دستگاه ترموسایکلر شامل دما ها، زمان ها و تعداد سیکل ها برای جایگاه های BsmI و TaqI ژن VDR ۸۵
- شکل ۴-۳: برنامه ی PCR در دستگاه ترموسایکلر شامل دما ها، زمان ها و تعداد سیکل ها برای جایگاه ApaI ژن VDR ۸۵
- شکل ۵-۳: ترمو سیکلر شرکت T3-Thermocycler-Biometra ۸۶
- شکل ۶-۳: Power Supply (مدل EPS-7661 شرکت پایا پژوهش) ۹۰
- شکل ۷-۳: دستگاه Gel Documentation ۹۱
- شکل ۸-۳: ماتریکس ژل پلی اکریل آمید: ۹۶
- شکل ۱-۴: تصویر ژل آگارز مربوط به جایگاه FokI ژن VDR: ۱۰۴
- شکل ۲-۴: تصویر ژل آگارز مربوط به جایگاه BsmI ژن VDR: ۱۰۵
- شکل ۳-۴: تصویر ژل آگارز مربوط به جایگاه TaqI ژن VDR: ۱۰۶
- شکل ۴-۴: تصویر ژل آگارز مربوط به جایگاه ApaI ژن VDR: ۱۰۷
- شکل ۵-۴: تصویر ژل اکریل آمید مربوط به جایگاه FokI ژن VDR: ۱۰۹

- شکل ۴-۶: تصویر ژل پلی اکریل آمید مربوط به جایگاه BsmI ژن VDR : ۱۱۰
- شکل ۴-۷: تصویر ژل اکریل آمید مربوط به جایگاه TaqI ژن VDR : ۱۱۲
- شکل ۴-۸: تصویر ژل پلی اکریل آمید مربوط به جایگاه ApaI ژن VDR : ۱۱۳

- جدول ۱-۱: تعدادی از تقویت کننده های PCR و غلظت بهینه آن ها: ۶۶
- جدول ۱-۳: توالی پرایمر های طراحی شده برای چهار جایگاه ژن گیرنده ویتامین D: ۸۲
- جدول ۲-۳: حجم و شرایط مواد لازم برای کار PCR جایگاه های ژن گیرنده ویتامین D: ۸۳
- جدول ۳-۳: اندازه قطعه DNA و درصد ژل مناسب آن قطعه ۸۹
- جدول ۳-۴: آنزیم های محدود کننده به همراه سکانس شناسایی و شرایط عمل آن ها ۹۴
- جدول ۱-۴: میانگین سنی در دو گروه بیمار و سالم: ۱۰۳
- جدول ۲-۴: فراوانی و درصد فراوانی ژنوتیپ ها و آلل ها در جایگاه های FokI ، BsmI ، TaqI و ApaI در گروه بیمار و کنترل سالم و مقایسه آنها با یکدیگر ۱۱۶
- جدول ۳-۴: فراوانی آلل ها در جایگاه FokI ژن گیرنده ویتامین D در گروه بیمار و کنترل سالم: ۱۱۸
- جدول ۴-۴: فراوانی آلل ها در جایگاه BsmI ژن گیرنده ویتامین D در گروه بیمار و کنترل سالم: ۱۲۰
- جدول ۵-۴: فراوانی آلل ها در جایگاه TaqI ژن گیرنده ویتامین D در گروه بیمار و کنترل سالم: ۱۲۲
- جدول ۶-۴: توزیع فراوانی نسبی آلل ها در گروه بیمار و کنترل سالم در جایگاه ApaI ژن VDR: ۱۲۴
- جدول ۷-۴: پیوستگی پلی مورفیسم های مختلف ژن گیرنده ویتامین D: ۱۲۵
- جدول ۱-۵: توزیع آللی ژن VDR در جمعیت سالم (نرمال) ایران و کشورهای هند، آلمان، ژاپن و چین: ۱۳۰

فصل اول:

مقدمه

(۱-۱) پیشگفتار

(۱-۱-۱) معرفی پایان نامه و مسئله تحقیق:

دیابت ملیتوس نوع یک (T1DM)^۱، یک بیماری خود ایمنی^۲ با واسطه سلولهای T است که با تخریب انتخابی سلولهای بتا^۳ در پانکراس مشخص می شود. مهمترین ژنهای مولد بیماری در ناحیه HLA^۴ در کروموزوم ۶ قرار دارند. برخی از این ژنها و نوع تغییر ژنتیکی آنها شناسایی شده اند اما هر روز بر تعداد ژنها و جایگاههایی که احتمال می رود تغییرات ژنتیکی آنها با ایجاد یا پیشرفت بیماری ارتباطی داشته باشند افزوده می شود. یکی از این ژنها، ژن مربوط به گیرنده ویتامین D^۵ می باشد.

با توجه به نقش ویتامین D در سیستم ایمنی و از آنجا که این ویتامین می بایست با اتصال به گیرنده، اعمال خود را انجام دهد لذا نحوه عملکرد و میزان بیان ژن گیرنده ویتامین D در میزان احتمال ابتلا به بیماری های خودایمن مهم است. ویتامین D خواص تنظیم کنندگی ایمنی مهمی دارد و ترشح انسولین را نیز توسط گیرنده مخصوص به خود (VDR) تحت تأثیر قرار می دهد (Mimbacas et al., 2007). ویتامین D با اتصال به گیرنده اش سبب مهار فعال شدن سلول های T^۶ و همچنین مهار ترشح سایتوکاین هایی^۷ مثل IL-1^۸، IL-2، IL-6، IL-12، TNF α^۹ و اینترفرون گاما^{۱۰} می شود (Bhalla et al., 1984). همچنین گزارش شده است که ویتامین D فعال (۲۵OH) دی هیدروکسی ویتامین D^{۱۱} سبب سرکوب شیوع و گسترش دیابت می شود که احتمالاً این کار را توسط تنظیم و تعادل سایتوکاین های Th₁ / Th₂ (Th)^{۱۲} در پانکراس انجام می دهد (Chantal et al.,

¹ Type 1 diabetes mellitus

² Autoimmune disease

³ B cells

⁴ Human leukocyte antigen

⁵ Vitamin D receptor (VDR)

⁶ T-cells

⁷ Cytokines

⁸ Interleukin-1

⁹ Tumour necrosis factor-α

¹⁰ Interferon-γ

¹¹ 1,25-dihydroxy vitamin D

¹² T-helper

1992). پلی مورفیسم های ژن گیرنده ویتامین D ممکن است وابسته به بیماری های اتوایمیون با واسطه سلولهای T (مانند دیابت تیپ یک) باشند (Motohashi et al., 2003). بنابراین با توجه به مطالعات انجام شده و افزایش روزافزون اهمیت ویتامین D به عنوان یک هورمون ایمنومدولاتور و همین طور اهمیت تفاوت های نژادی در پلی مورفیسم های ژن گیرنده ویتامین D و نبود هیچ مطالعه ای در این زمینه در ایران سبب شد که به بررسی این مطالعه بپردازیم.

(۱-۱-۲) اهداف:

(۱-۱-۲-۱) هدف کلی:

تعیین ارتباط پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D (VDR) در جایگاههای FokI ، BsmI ، ApaI و TaqI با بیماری دیابت ملیتوس نوع یک.

(۱-۱-۲-۱) اهداف اختصاصی:

- ۱- تعیین فراوانی ژنوتیپ های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه FokI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم
- ۲- تعیین فراوانی آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه FokI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم
- ۳- مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها و آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه FokI بین افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم
- ۴- تعیین فراوانی ژنوتیپ های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه BsmI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم
- ۵- تعیین فراوانی آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه BsmI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم
- ۶- مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها و آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه BsmI بین افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

۷- تعیین فراوانی ژنوتیپ های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه TaqI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

۸- تعیین فراوانی آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه TaqI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

۹- مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها و آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه TaqI بین افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

۱۰- تعیین فراوانی ژنوتیپ های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه ApaI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

۱۱- تعیین فراوانی آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه ApaI در افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

۱۲- مقایسه فراوانی ژنوتیپ ها و آلل های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه ApaI بین افراد بیمار مبتلا به دیابت تیپ یک و افراد سالم

(۱-۲-۳) اهداف کاربردی:

در صورت تأیید وجود ارتباط معنی دار در پلی مورفیسم های ژن گیرنده ویتامین D در جایگاه های ذکر شده بین بیماران مبتلا به دیابت نوع یک و گروه کنترل، امکان استفاده از آن به عنوان یک مارکر استعداد ابتلاء به دیابت نوع یک خصوصاً در وابستگان درجه اول بیمار فراهم خواهد شد. در ضمن با توجه به اهمیت تفاوت های نژادی در زمینه شیوع ژنوتیپ های مختلف و نبود هیچ بررسی در کشورمان و با توجه به گزارشات روزافزون در زمینه اهمیت پلی مورفیسم های فوق در ارتباط با دیابت نوع یک، دانسیته استخوانی^۱، شیوع استئوپوروز^۲ و سرطان سینه^۳، با در نظر گرفتن کنترل های سالم، یک بررسی هر چند کوچک در زمینه فوق در کشورمان ضروری به نظر می رسد. امید آن که

¹ Bone mineral density

² Osteoporosis

³ Breast cancer