

ارتباط چندشکلی STin2 VNTR ژن SLC6A4 با افزایش خطر ابتلا به بیماری MS

تاریخ دریافت مقاله: ۹۶/۸/۲۷؛ تاریخ پذیرش: ۹۸/۲/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری مزمن و شایع سیستم عصبی مرکزی است که با التهاب، دمیالینه شدن و آسیب آکسون مشخص می‌شود. اگرچه اتیولوژی بیماری MS همچنان ناشناخته باقیمانده است مطالعات متعدد نشان می‌دهد که اختلال در سیستم ایمنی در پاتوژنز این بیماری نقش مهمی دارد. سروتونین به عنوان رابط سیستم عصبی مرکزی و سیستم ایمنی عمل کرده و با تعدیل برهمکنش‌های سیستم ایمنی بر سیستم عصبی، نقش بالقوه‌ای در فرآیندهای خودایمنی و بیماری MS ایفا می‌کند. ترانسپورتر سروتونین با تنظیم غلظت سروتونین در سیناپس، مدت زمان فعالیت سروتونین و اثر آن بر گیرنده عصبی را کنترل می‌کند. یکی از پلی‌مورفیسم‌های شایع ژن کدکننده ترانسپورتر سروتونین (SLC6A4)، توالی‌های تکراری ۱۷ جفت بازی با تعداد متغیر در اینترون دوم (STin2 VNTR) ژن است که نقش مهمی در تنظیم رونویسی این ژن و فعالیت سروتونین ایفا می‌کند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه پلی‌مورفیسم STin2 VNTR ژن SLC6A4 در ۱۰۰ بیمار مبتلا به MS و ۱۰۰ فرد سالم، با استفاده از تکنیک PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ STin2.10/10 در مقایسه با ژنوتیپ STin2.12/12 ($P=0/04$) خطر ابتلا به بیماری MS را افزایش می‌دهد و آلل STin2.12 به عنوان آلل غالب عمل می‌کند.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج حاصل، این فرضیه مطرح می‌شود که ممکن است ژنوتیپ STin2.10/10 با تنظیم رونویسی ترانسپورتر سروتونین و کنترل فعالیت سروتونین، در پاتوژنز بیماری MS نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، ترانسپورتر سروتونین، ژن SLC6A4، STin2 VNTR.

سحر اسفندیاری^۱، پریسا محمدی‌نژاد^۲،
محمد مهدی مغنی‌باشی^۲

^۱کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی،
دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه
آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

^۲دکترای تخصصی، استادیار، گروه زیست
شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد
شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد،
ایران

^۳دکترای تخصصی، استادیار، گروه ژنتیک،
دانشکده پزشکی، واحد کازرون، دانشگاه
آزاد اسلامی، کازرون، ایران

نویسنده مسئول:

شهرکرد، رحمتیه، دانشگاه آزاد اسلامی
واحد شهرکرد، دانشکده علوم پایه، گروه
زیست‌شناسی

۰۹۱۳-۳۱۹۱۲۶۹

E-mail: Parisa_mohamadynejad@yahoo.com

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis) (MS) یکی از شایعترین بیماری‌های تحلیل عصبی است که با از بین رفتن تدریجی و پیشرونده سلول‌های عصبی و نهایتاً اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود. در این بیماری غلاف‌های میلین، دژنره شده و در پی تخریب میلین، هدایت ایمپالس‌های عصبی در طول آکسون‌ها متوقف می‌شود.^۱ از علائم شایع بیماری MS، خستگی، افسردگی و استرس است^۲ به طوری که حدود ۴۸٪ بیماران در یک سال اول تشخیص بیماری، علائم اضطراب، استرس و افسردگی را تجربه می‌کنند.^۳

براساس پایگاه داده‌های اطلس MS، در سراسر جهان حدود ۲/۵ میلیون نفر به بیماری MS مبتلا می‌باشند.^۴ شیوع این بیماری در نواحی مختلف آسیا متفاوت بوده و در دهه گذشته شیوع MS در ایران و هند افزایش داشته است.^۵ تعداد مبتلایان به MS در ایران نزدیک به ۶۰-۲۰ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد شده و استان اصفهان یکی از مناطق با خطر بالا برای MS در اقیانوسیه و آسیا محسوب می‌شود.^۶

اگرچه علت اصلی بیماری MS شناخته شده نیست اما نتایج حاصل از مطالعه گروه‌های نژادی، فامیلی، مطالعه دو قلوهای همسان و غیرهمسان نقش ژنتیک را در بروز این بیماری برجسته می‌کند.^۷ از جمله افزایش احتمال ابتلا به بیماری MS در اطرافیان به خصوص بستگان درجه یک بیمار، احتمال ۲۵ درصدی بروز MS در دوقلوهای تک تخمی و احتمال ۲ تا ۵ درصدی در دوقلوهای دو تخمی بیمار^۸. همچنین اگر هر دو والدین به این بیماری مبتلا باشند احتمال ابتلای فرزند آنها نسبت به جمعیت عادی ۱۰ برابر بیشتر می‌شود.^۹

سروتونین یا ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-Hydroxy (5-HT) tryptamine) نوروترانسمیتری است که توسط نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های انتروکروموفین روده، سنتز می‌شود.^{۱۰} سروتونین به وسیله ترانسپورتر سروتونین (Serotonin transporter) (SERT) در سلول‌ها انباشته می‌شود و پس از آزاد شدن، به گیرنده‌های اختصاصی خود، متصل می‌شود تا اثرات خود را به صورت تحریکات نورونی اعمال نماید.

ترانسپورتر سروتونین، یک پروتئین ناقل منوآمینی است که به نورون‌ها، پلاکت‌ها و سایر سلول‌ها، اجازه می‌دهد تا سروتونین را طی انتقال فعال، انباشته کنند. این پروتئین ناقل، هم در غشاهای پیش سیناپسی پایانه‌های عصبی و هم در دندریتیک مجاور اجسام سلولی حاوی سروتونین در مغز میانی و ساقه مغزی، قرار دارد و بعد از تحریک عصبی، باعث تسریع چرخه رهاسازی و بازجذب سروتونین می‌گردد. ترانسپورتر سروتونین، با تنظیم غلظت سروتونین در فضای سیناپس، اثرات خود را بر روی گیرنده عصبی دریافت کننده، کنترل می‌کند.^{۱۱}

ترانسپورتر سروتونین در انسان، توسط ژن SLC6A4 کد می‌شود.^{۱۲} یکی از پلی‌مورفیسم‌های شایع این ژن توالی تکراری ۱۷ جفت بازی با تعداد متغیر (VNTR) (Variable Number of Tandem Repeats) در اینترون دوم این ژن است که منجر به تشکیل آلل‌هایی با ۷ (STin2.7)، ۹ (STin2.9)، ۱۰ (STin2.10) و ۱۲ (STin2.12) تکرار می‌شود.^{۱۳} فرکرستراند و همکارانش نشان دادند که در سلول‌های بنیادی جنینی میزان رونویسی آلل STin2.12 در مقایسه با آلل STin2.10 بیشتر می‌باشد و حتی ممکن است میزان رونویسی ژنوتیپ STin2.12/12 بیشتر از ژنوتیپ‌های واجد آلل STin2.12 باشد^{۱۴} اما علی‌رغم این افزایش بیان، میزان بازجذب سروتونین توسط پلاکت‌ها در خون افراد هموزیگوت برای آلل STin2.12 در مقایسه با افراد هتروزیگوت واجد آلل‌های STin2.10 یا STin2.9 کاهش می‌یابد. به عبارتی حضور آلل STin2.12 اگرچه بیان ترانسپورتر سروتونین را افزایش می‌دهد ولی با کاهش بازجذب سروتونین همراه است.^{۱۵}

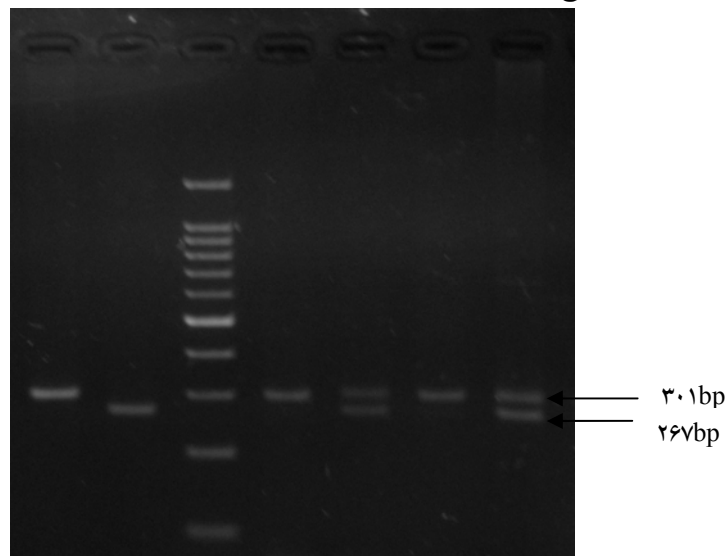
براساس مطالعات انجام شده سروتونین به عنوان واسطه بر همکنش‌های دو طرفه بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی عمل می‌کند.^{۱۶} ترانسپورتر سروتونین با تنظیم غلظت سروتونین در فضای سیناپس، در تنظیم مدت زمان عملکرد سروتونین نقش مرکزی داشته^{۱۷} و کاهش میزان سروتونین سیناپسی، تأثیرات منفی بر سیستم عصبی برجای می‌گذارد به طوری که مهار ترانسپورتر سروتونین در بیماران MS، با استفاده از داروهای مهارکننده این ترانسپورتر، می‌تواند نقش حفاظتی برای نورون‌ها به همراه داشته باشد.^{۱۸} بنابراین میزان بیان ژن SLC6A4 و تنظیم فعالیت ترانسپورتر

Genet Bio (کره جنوبی) استخراج گردید. برای اطمینان از کیفیت DNA استخراج شده، ۵ میکرولیتر از DNA بر روی ژل آگارز یک درصد الکتروفورز گردید. عدم مشاهده اسمیر و وجود تک باند شارپ سنگین در بالای ژل نشان دهنده کیفیت مناسب DNA برای استفاده در تکنیک PCR است. به منظور تعیین ژنوتیپ STin2 VNTR، ناحیه‌ای از ژن *SLC6A4* که دربرگیرنده پلی‌مورفیسم STin2 VNTR است، به کمک یک جفت پرایمر اختصاصی (جدول ۱)، با استفاده از تکنیک PCR تکثیر شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۱۲/۵ میکرولیتر شامل ۰/۳۷ میکرولیتر $MgCl_2$ (۵۰ mM)، ۱/۲۵ میکرولیتر AMS buffer، ۰/۵ میکرولیتر NTPs (۵ mM)، ۰/۰۷ میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای R و F (۵ pmol)، ۱۵ میکرولیتر آنزیم Taq و ۰/۵ میکرولیتر DNA الگو با برنامه: ۱۵ دقیقه ۹۴ درجه، و ۳۱ سیکل ۳۰ ثانیه ۹۴ درجه، ۱ دقیقه ۶۹ درجه، ۳۰ ثانیه ۷۲ درجه و در پایان ۵ دقیقه ۷۲ درجه بهینه گردید. محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲/۵٪ و با استفاده از DNA stain safe view I (کیازن، ایران) الکتروفورز گردید. باند ۳۰۱ bp بیانگر ژنوتیپ STin2 12/12، باند ۲۶۷ bp نمایانگر ژنوتیپ STin2 10/10 و باند ۲۶۷/۳۰۱ bp بیانگر ژنوتیپ STin2 10/12 است (شکل ۱).

سروتونین، پارامترهای مهمی در عملکرد سروتونین محسوب می‌شود و به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم STin2 VNTR با اثر بر میزان بیان ترانسپورتر و بازجذب سروتونین، می‌تواند سیستم سروتونرژیک، سیستم عصبی و به تبع سیستم ایمنی را تحت تاثیر قرار دهد^{۱۷}. بر همین اساس در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم STin2 VNTR با استعداد ابتلا به بیماری MS مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی، از ۱۰۰ بیمار (شامل ۸۹ زن و ۱۱ مرد) مبتلا به بیماری MS که بیماری آنها توسط پزشک متخصص تشخیص داده و تایید شده بود، و ۱۰۰ نفر فرد سالم (بدون سابقه ابتلا به بیماری‌های خودایمنی) به عنوان گروه شاهد که از لحاظ سن (± 5 سال) و جنس با گروه بیمار همسان‌سازی شده بودند، نمونه خون محیطی گرفته شد. برای کلیه افراد مورد مطالعه، نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن شرکت در این مطالعه توضیح داده شد و از داوطلبین، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. فرم پرسش‌نامه اطلاعات فردی نیز توسط هر دو گروه بیمار و سالم تکمیل شد. سپس DNA ژنومی از لئوسیت‌های خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA از خون شرکت



شکل ۱: تعیین ژنوتیپ STin2 VNTR در ایترون ۲ ژن *SLC6A4* به کمک تکنیک PCR در ژل آگارز ۲/۵ درصد. باند ۳۰۱ bp بیانگر ژنوتیپ ۱۲/۱۲ (چاهک ۶)، باند ۲۶۷ bp نمایانگر ژنوتیپ ۱۰/۱۰ (چاهک ۵) و باند ۲۶۷/۳۰۱ bp نمایانگر ژنوتیپ ۱۰/۱۲ (چاهک ۱) است. M: 100 bp DNA Ladder

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR

نام پرایمر	توالی پرایمر	طول محصول PCR برای آلل‌های متفاوت
F STin2	5- GGGCAATGTCTGGCGCTCCCCTACATA-3	STin2. 12: 301 bp STin2. 10: 267 bp
R STin2	5- TTCTGGCCTCTCAAGAGGACCTACAGC-3	STin2. 9: 250 bp

مشاهده می‌شود. در این مطالعه در گروه سالم فراوانی ژنوتیپ STin2.12/12، ۳۳ درصد، فراوانی ژنوتیپ STin2.12/10، ۵۴ درصد و فراوانی ژنوتیپ STin2. 10/10 ۱۱ درصد بود. در حالی که این فراوانی‌ها در گروه بیمار به ترتیب ۳۰، ۴۵ و ۲۴ درصد گزارش گردید.

قابل ذکر است که با توجه به اینکه فراوانی حاملین ژنوتیپ‌های STin2. 9/9 (یک نفر در گروه بیماران) و STin2. 9/10 (دو نفر در گروه افراد سالم) در جمعیت مورد مطالعه بسیار کم بود، در آنالیزها از جمعیت حذف گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و آزمون‌های χ^2 و رگرسیون لجستیک با محاسبه فاصله اطمینان ۹۵ درصد، تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه دامنه سنی بیماران شرکت کننده در مطالعه ۵۸-۱۸ سال با میانگین سنی $۸/۷۷ \pm ۳۴/۵۵$ و دامنه سنی گروه شاهد ۵۷-۱۸ سال و میانگین سنی این گروه $۹/۶۰ \pm ۳۴/۷۱$ بود. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم STin2 VNTR و ارتباط آن با خطر ابتلا به بیماری MS در افراد بیمار و سالم در جدول ۲

جدول ۲. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم STin2 VNTR و ارتباط آن با خطر ابتلا به بیماری MS در جمعیت مورد مطالعه

95% CI	OR	P value	تعداد بیمار (%)		ژنوتیپ پلی مورفیسم STin2 VNTR
			n=۱۰۰	n=۱۰۰	
(Ref)	۱	-	۳۰	۳۳	STin2. 12/12
(۰/۴۸-۱/۷۲)	۰/۹۱	۰/۷۸	۴۵	۵۴	STin2. 10/12
(۱/۰۰-۵/۷۱)	۲/۴۱	۰/۰۴	۲۴	۱۱	STin2. 10/10
			۱	-	STin2. 9/9
			-	۲	STin2. 9/10
مدل مغلوب برای آلل STin2. 10					
(Ref)	۱	-	۷۵	۸۷	STin2. 12/12 +12/10
(۰/۵۰-۱/۱۶)	۲/۵۳	۰/۰۱	۲۴	۱۱	STin2 10/10
آلل					
-	۱	-	۱۰۵	۱۲۰	STin2. 12
(۰/۹۱-۲/۰۳)	۱/۳۶	۰/۱۲۸	۹۳	۷۸	STin2. 10
			۲	۲	STin2. 9

با افزایش غلظت سروتونین در فضای سیناپسی، سروتونین بیشتری در اختیار گیرنده‌های پس‌سیناپسی قرار می‌گیرد که سه اثر ایمونولوژیکی؛ کاهش تکثیر لنفوسیت، تغییر در ترشح سایتوکاین‌ها و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های لنفوسیت T را در پی خواهد داشت که به نوبه خود فعالیت سیستم ایمنی بدن را کاهش می‌دهد.^{۱۸}

با توجه به این شواهد، این فرضیه که سروتونین واسطه ارتباط دو طرفه بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی است تقویت می‌شود.^{۱۸} شاید به همین دلیل است که مهار ترانسپورتر سروتونین در بیماران MS، با استفاده از داروهای مهارکننده این ترانسپورتر، می‌تواند نقش حفاظتی برای نوروها به همراه داشته باشد.^{۱۹}

در سال ۲۰۰۲ Kaiser و همکارانش اثر پلی‌مورفیسم STin2 VNTR را در جذب سروتونین در پلاکت خون ۵۰ مرد سالم مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش تعداد تکرارهای آلل VNTR 17bp، تمایل اتصال ترانسپورتر با سروتونین، کاهش می‌یابد و افزایش میزان سروتونین در فضای سیناپسی را در پی خواهد داشت^{۱۷} و بدین ترتیب سروتونین بیشتری در اختیار گیرنده‌های پس‌سیناپسی قرار می‌گیرد.

در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که در افراد واجد ژنوتیپ STin2.10/10 استعداد ابتلا به بیماری MS، ۲/۴ بار افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد نتایج حاصل از این پژوهش در راستای مطالعه Kaiser باشد زیرا با کاهش تعداد تکرارها میل ترکیبی ترانسپورتر با سروتونین بیشتر شده و افزایش بازجذب سروتونین از فضای سیناپسی را در پی خواهد داشت. به دنبال کاهش میزان سروتونین سیناپسی، سطح فعالیت سیستم ایمنی بدن افزایش می‌یابد که با توجه به خود ایمن بودن بیماری MS، می‌تواند در روند این بیماری موثر باشد و افراد را در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری MS قرار دهد.

همچنین کاهش سروتونین فضای سیناپسی می‌تواند با اختلالاتی همچون افسردگی^{۱۹}، اضطراب^{۲۰} و استرس^{۲۱} همراه گردد که در بیماران مبتلا به MS به وفور گزارش شده است و در راستای نتایج این مطالعه است.

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد با در نظر گرفتن ژنوتیپ STin2.12/12 به عنوان ژنوتیپ مرجع، ژنوتیپ STin2.12/10 با استعداد ابتلا به بیماری MS ارتباط معنی‌داری ندارد ($p=0/7$) در حالی که ژنوتیپ STin2.10/10 در مقایسه با ژنوتیپ STin2.12/12، به طور معنی‌داری خطر ابتلا به بیماری MS را ۲/۴ برابر افزایش می‌دهد ($OR=2/4, CI=1/00 - 5/71, P=0/04$).

بر همین اساس استعداد ابتلا به بیماری MS در حاملین ژنوتیپ STin2.10/10 در مقایسه با حاملین ژنوتیپ STin2.12/12 یا STin2.10/12 ($STin2.12/12 + STin2.10/12$) نیز بررسی شد. نتایج نشان داد که در حاملین ژنوتیپ STin2.10/10 احتمال ابتلا به بیماری MS تا ۲/۵ برابر افزایش می‌یابد ($P=0/01$ ، $OR=2/5, CI=0/5 - 1/16$). با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد که آلل STin2.10 در برابر آلل STin2.12 به صورت مغلوب عمل می‌کند.

در ادامه با توجه به شیوع بیشتر بیماری MS در زنان، ارتباط این پلی‌مورفیسم با خطر ابتلا به بیماری MS در زنان به صورت جداگانه نیز بررسی شد و نتایج نشان داد این پلی‌مورفیسم با خطر ابتلا به بیماری MS در زنان ارتباط معنی‌داری ندارد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم STin2 در اینترون دوم ژن کدکننده ترانسپورتر سروتونین با استعداد ابتلا به بیماری MS ارتباط دارد به طوری که ژنوتیپ STin2.10/10 خطر ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد.

مطالعات نشان داده است که کاهش میزان سروتونین با تاثیرات منفی بر سیستم عصبی همراه است و بر این اساس از داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) (Selective serotonin reuptake inhibitors) که میزان سروتونین خارج سلولی را افزایش می‌دهند، در بیماری‌های خودایمن، بیماری‌های پیوند علیه میزبان (Graft-versus-host disease)، افسردگی‌های مزمن و اختلال وسواس اجباری استفاده می‌شود. محققان بر این باورند که این داروها با مهار بازجذب سریع سروتونین در گیرنده‌های عصبی پیش‌سیناپسی، میزان سروتونین خارج سلولی را افزایش می‌دهند.^{۱۸}

تشکر و سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه دوره کارشناسی ارشد سحر اسفندیاری به شماره مصوب ۱۳۳۳۰۵۰۳۹۳۲۰۰۴ در گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه واحد شهرکرد دانشگاه آزاد اسلامی

است. در پایان از جناب آقای دکتر اعتمادی فر و انجمن MS اصفهان بابت همکاری صمیمانه در پیشبرد این تحقیق تشکر و قدردانی می-گردد.

References

- Hawkin SA, McDonnell GW. Benign multiple sclerosis clinical course, long-term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1999; 67(2): 148-152.
- Liu XJ, Ye HX, Li WP, et al. Relationship between Psychosocial Factors and Onset of Multiple Sclerosis. *Eur J Neurol.* 2009; 62(3):130-136.
- Mitchell A, Benito-Leon J, Morales Ganzalez MJ, et al. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 2005; 4(9): 556- 566.
- Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16(3): 283-288.
- Etamadifar M, Maghzi AH. Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Mult Scler.* 2011, 17(8): 1022-1027.
- Lynch SG, Kroencke DC, Denney DR. The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty coping, and hope. *Mult Scler.* 2001;7(6): 411-416.
- Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002; 10(3): 161-186.
- Oksenberg J, Hauser S. Genetics of multiple sclerosis. *Neurology clinic.* 2005; 23: 61-75.
- Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(5): A387-A394.
- Oláh T, Ocsovszki I, Mándi Y, et al. Opposite effects of serotonin and Interferon- α on the membrane potential and function of human natural killer cells. *J In Vitro Cell DevBiol Anim.* 2005; 41(5-6):165-170.
- Sholehvar F, Takhshid M A, Rafiei M. Review of Metabolism, Transport and Role of Serotonin in the Body and the Relation between Serotonin and Diseases. *Journal of Fasa University of Medical Sciences* 2013; 3(1): 9-17.
- Dennis L, Murphy Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nature reviews, neuroscience.* 2008; 9(2):85.
- Yeo A, Boyd P, Lumsden S, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhea predominant irritable bowel syndrome in women. *G A Hicks. Gut* 2004; 53(10): 1452-1458.
- Fiskerstrand C, Lovejoy E, Quinn, J. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *FEBS Lett.* 1999; 458: 171-174.
- Schurks M, Rist PM, Kurth T. STin2 VNTR polymorphism in the serotonin transporter gene and migraine: pooled and meta-analyses. *J Headache Pain.* 2010; 11(4): 317-326.
- Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C, et al. Duloxetine is effective in treating depression in multiple sclerosis patients: an open-label multicenter study. *ClinNeuropharmacol.* 2013; 36(4): 114 – 116.
- Kaiser R, Müller-Oerlinghausen B, Filler D, et al. Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *Am J Med Genet.* 2002; 114: 323-328.
- Gobin V, Steendam KV, Denys D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors as a novel class of immunosuppressants. *International Immuno pharmacology.* 2014; 148-156
- Hesse S, Moeller F, Petroff D, et al. Altered serotonin transporter availability in patients with multiple sclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(5): 827-835.
- Baca-Garcia E, Vaquero-Lorenzo C, Diaz-Hernandez M, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and a variable number of tandem repeats polymorphism in intron 2 of the serotonin transporter gene. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2006; 31: 416-420.
- Evans J, Battersby S, Ogilvie AD, et al. Association of Short Alleles of a VNTR of the SerotoninTransporter Gene with Anxiety Symptoms in Patients Presenting After Deliberate Self Harm. 1997; 36: 439-443.

Sahar Esfandiary¹, Parisa Mohamadynejad^{1*}, Mohamad Mehdi Moghani Bashi²

¹ Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

² Department of Genetics, School of Medicine, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Association of STin2 VNTR Polymorphism in the SLC6A4 Gene with Increased Risk of MS Disease

Received: 18 Nov. 2017 ; Accepted: 6 May 2019

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system (CNS) that is characterized by inflammation, demyelination and axonal injury. Although the etiology of MS disease is still unknown, many studies suggest that immune system dysfunction plays an important role in the pathogenesis of this disease. The serotonin serves as a mediator between CNS and the immune system and is involved in modulating the interactions between the nervous and immune system. Therefore, it seems that modulation of serotonin function play a potential role in autoimmune process and MS disease. Serotonin transporter determines duration of serotonin action and its effect on nerve receptors by regulation of serotonin concentration in synapses. One of common polymorphisms of serotonin transporter gene (*SLC6A4*) is variable number of tandem repeats of 17 bp in intron 2 (STin2 VNTR). Different repeat number within the VNTR plays an important role in regulating transcription of the *SLC6A4* gene and activity of serotonin.

Methods: In this study, STin2 VNTR polymorphism of *SLC6A4* gene was assessed in 100 patients with MS and 100 healthy volunteers, using the PCR technique.

Results: The results showed that STin2.10/10 genotype compared with the STin2.12/12 genotype ($P= 0/04$) increased risk of MS disease and STin2.12 allele acts as adominant allele.

Conclusion: The results of this study, is hypothesized that the STin2. 10/10 genotype by modulating the transcription of serotonin transporter and function of serotonin may participate in the pathophysiology of MS disease.

Keywords: Multiple sclerosis, Serotonin transporter, *SLC6A4* gene, STin2 VNTR.

***Corresponding Author:**

Department of Biology,
Faculty of Basic Sciences,
Shahrekord Branch, Islamic
Azad University, Shahrekord,
Iran

Tel: 09133191269

E-mail: Parisa_mohamadynejad@yahoo.com