DOI: 10.48305/jims.v43.i848.2040

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و سوم/شماره‌ی ۸۴۸/هفته‌ی چهارم اسفند ۱۴۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۲۸ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۱۳ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۴/۰۹

ارتباط عوامل ژنتیکی میزبان با شدت آنفلوانزای A (H1N1) در جمعیت ایرانی

سنا عیب پوش[۱]، وحیده مظاهری[۲]، پروانه مهربد[۳و۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تنوع در فاکتورهای ژنتیکی میزبان می تواند در پاسخ ایمنی و شدت آنفلوانزا نقش داشته باشد. این مطالعه به بررسی ارتباط فاکتورهای ژنتیکی میزبان با شدت آنفلوانزای A H1N1 در جمعیت ایرانی پرداخت.

روش‌ها: نمونه‌های سواب نازوفارنکس از ۹۷ بیمار با تست PCR(+) ارزیابی شدند. پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در ژنهای مورد بررسی با پلت فرم iPLEX مطالعه شدند. ارتباط واریانت های ژنتیکی میزبان با شدت آنفلوانزا با تحلیل رگرسیون لجستیک ارزیابی شد.

یافته‌ها: شرکت کنندگان با آنفلوانزای شدید میانگین سنی بالاتری نسبت به افراد با آنفلوانزای خفیف داشتند، اما معنی دار نبودند (P= 0.3764). در گروه آنفلوانزای خفیف، میانگین سطوح BMI کمی بالاتر بود (میانگین اختلاف = ۳/۸ کیلوگرم بر متر مربع)، اگرچه معنی دار نبود (Pt-test = 0.1098). تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که وجود ژنوتیپ G/A در rs1800629، rs1800871، rs1801274، rs361525 و rs8070740 خطر عفونت شدید آنفلوانزای H1N1 را در مقایسه با ژنوتیپ G/G افزایش می دهد. این ارتباط تنها برای rs1800629 (P=0.097) و rs1801274 (P=0.062) (در سطح ۰/۱) معنی‌دار بود. این ارتباط برای ژنوتیپ های A/A با قدر کمتر مشابه بود. اثر سایر ژنوتیپها بر شدت عفونت آنفلوانزای H1N1 از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری: در نمونه ای از جمعیت بزرگسالان ایرانی، ارتباطی بین SNP های مختلف و حساسیت به عفونت شدید آنفلوانزای A/H1N1 مشاهده شد. آلل rs8070740 هم بر حساسیت و هم بر شدت عفونت A/H1N1 در جمعیت ایرانی تأثیر گذار بود. بیماریزایی آنفلوانزا تحت تأثیر مجموعه ای چند ژنی از میزبان و عامل بیماریزا می باشد.

واژگان کلیدی: ایران، پلی‌مورفیسم ژنتیکی، ساب تایپ H1N1، شدت بیماری، ویروس آنفلوانزا A

ارجاع: عیب‌پوش سنا، مظاهری وحیده، مهربد وحیده. **ارتباط عوامل ژنتیکی میزبان با شدت آنفلوانزای (H1N1) A در جمعیت ایرانی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۴۸): ۲۰۴۰- ۲۰۴۶.

مقدمه

بروز مرگ و میر و عوارض کنترل نشـــده در انســـان به دنبال عفونت ویروسی H5N1 همراه با لود ویروسی بالا و افزایش سطح سایتوکینها بوده است که به عملکرد سیستم ایمنی میزبان مربوط می شود.(۱) در سال ۲۰۰۸ ارتباط ژنتیکی عوامل خطر انسانی با بیماری شدید H3N2 نشـــان داده شـــد.(۲) بعدها، وقوع دســـته بندی خانوادگی موارد ابتلا به آنفلوانزای A/H5N1 این فرضـــیه را به وجود آورد که علاوه بر عوامل ویروسی که نقش خاصی در شدت عفونت بازی می‌کنند، ژنتیک میزبان نیز نقش اساسی در دفاع علیه آنفلوانزا، حساسیت به ویروس و یا شدت عفونت دارد.(۱, ۳-۵)

تاکنون، تقریباً ۲۵ ژن مختلف میزبان شناسایی شده‌اند (IFITM3، IRF7، TMPRSS2، LGALS1، SFTPA2، SFTPB، CD55، C1QBP، FCGR2A، CPT2، TNF، IL1A، IL1B، TLR3، KIR، CCR5، RPAIN، DBR1، IL10، IL28، IL6، ST3GAL1، IL17، NOS3 و GATA2) که ارتباط تنوع ژنتیکی آنها با نتیجه عفونت ویروس آنفلوانزا در انسان نشان داده شده است.(۴, ۶)

۱- دانشیار، بخش اپیدمیولوژی و آمار زیستی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی نوپدید و بازپدید، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۲ – پزشک، بخش آنفولانزا و ویروس های تنفسی شایع، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۳ - دانشیار، بخش آنفولانزا و ویروس‌های تنفسی شایع، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات اتوفاژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: پروانه مهربد: دانشیار، بخش آنفولانزا و ویروس های تنفسی شایع، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران و مرکز تحقیقات اتوفاژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، ایران
Email: mehrbode@yahoo.com

بیماریزایی آنفلوانزا در دو مرحله رخ می دهد. مرحله اول بلافاصله پس از عفونت شروع می شود و بین ۱ تا ۳ روز طول می کشد و سطح تیتر ویروس و التهاب را تعیین می کند. بسته به پارامترهای این فاز، نتیجه فاز دوم ممکن است متفاوت باشد. سطح پایین ایمنی منجر به افزایش تیتر ویروسی و التهاب بیشتر می شود. با اینحال، ایمنی ضد ویروسی موثر، تکثیر ویروس را محدود می‌کند و بیماری خفیف‌تری ایجاد می‌کند.(۶) تحقیقات متعددی بر روی جمعیت ها و قومیت های مختلف در سراسر جهان انجام گرفته و نقش سن، جنس، چاقی و حتی میکروبیوم بر بیماریزایی آنفلوانزا بررسی شده است. ارتباط بین فاکتورهای ژنتیکی میزبان و بیماری آنفلوانزا نیز توسط برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است، اگرچه نتایج در بین جمعیت‌ها بحث برانگیز بوده است.(۶-۱۱)

بنابراین، تکثیر ویروس آنفلوانزا در افراد سالم کنترل خواهد شد. این نتیجه توسط هردو عوامل ویروسی و میزبانی تعیین می شود. در مطالعه قبلی خود، ارتباطی بین پلی مورفیسم های ژنتیکی و حساسیت به عفونت آنفلوانزا در نمونه ای از جمعیت بزرگسالان ایرانی پیدا کردیم.(۷, ۸)

در این مطالعه، ما تنوع SNPهای هدف و تکنیک‌های جدید و دقیق ژنوتایپینگ iPLEX® و سیستم MassARRAY® را به کار برده‌ایم تا بینش جامع تری در مورد ارتباط پلی مورفیسم های ژنتیکی و شدت آنفلوانزای A/H1N1 ارائه دهیم.

روش‌ها

جمع آوری نمونه

فراوانی rs12252-C در افراد مبتلا به آنفلوانزای خفیف و شدید در مطالعه‌ای پیشین، در مبتلایان به آنفلوانزای خفیف ۳۰٪ و در مبتلایان به انفلوانزای شدید ۶۱٪ گزارش گردید (۱۲). با لحاظ کردن خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان ۸۰٪، حجم نمونه در هریک از گروه‌های مورد مطالعه حدود ۴۶ نفر برآورد گردید (۱۳).

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی نمونه‌های جمع‌آوری‌شده از اسفند ۱۳۹۳ تا آذر ۱۳۹۷ در سه استان شمالی-مرکزی ایران، شامل مرکزی، سمنان و زنجان، انجام شد. نمونه‌های سواب نازوفارنکس در محیط انتقال ویروسی (VTM) به آزمایشگاه منتقل شدند. آنها (۹۷ بیمار) علائم آنفلوانزای A/H1N1 خفیف تا شدید را نشان دادند. همه نمونه ها بر اساس تست Real-time PCR از نظر آنفلوانزا مثبت بودند و به دو گروه خفیف (۵۱ نفر) و شدید (۴۶ نفر) طبقه بندی شدند. شدت عفونت بر اساس Ct های به دست آمده از Real-time PCR و میزان بستری شدن در بیمار ستان تعریف شد. سن (سال)، جنس، وزن (کیلوگرم) و قد (سانتی متر) شرکت کنندگان در زمان مراجعه آنها به دست آمد. داده های ژنتیکی SNP های هدف در مطالعه قبلی ما نشان داده شده اند.(۷) معیارهای ورود به مطالعه، علائم ظاهری عفونت دستگاه تنفسی و تایید با آزمایش PCR بود. گروه کنترل، افراد آنفلوانزا منفی بر اساس نتایج PCR بودند و در صورتی که سابقه آنفلوانزا نداشتند، در مطالعه گنجانده شدند. داشتن بیماری‌های تنفسی متفاوت، مصرف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، و واکسیناسیون قبلی علیه ویروس آنفلوانزا از معیارهای خروج از مطالعه بودند.(۸)

تشخیص مولکولی

RNA ویروسی از نمونه‌های مایع استخراج شد و PCR کمی یک مرحله‌ای برای تشخیص ویروس آنفلوانزای A انجام شد (۸) سپس، DNA ژنومی از نمونه ها استخراج شد و برای تعیین ژنوتیپ های واریانت های آللی با استفاده از پلتفرم iPLEX® و MassARRAY®System به شرکت Inqaba Biotech در آفریقای جنوبی ارسال شد. مشخصات الیگونوکلئوتیدهای بکار رفته برای ژنوتایپینگ iPLEX SNP در مطالعه قبلی ما ذکر شده است.(۷)

تحلیل آماری

نرمال بودن متغیرهای پیوسته با آزمون کولموگروف اسمیرنوف تأیید شد. داده های پیوسته و طبقه بندی شده به ترتیب با میانگین ± انحراف معیار و تعداد (درصد) توصیف شدند. توزیع مشخصات دموگرافیک و بالینی بین گروه های آنفلوانزای خفیف و شدید A/H1N1 مقایسه شد. میانگین سنی و BMI شرکت‌کنندگان با استفاده از آزمون t مستقل بین هر دو گروه مقایسه شد. دو گروه از نظر جنسیت با استفاده از آزمون دقیق فیشر مقایسه شدند. فراوانی ژنوتیپ هر SNP بین موارد خفیف و شدید آنفلوانزای A/H1N1 با استفاده از آزمون دقیق فیشر مقایسه شد. همانطور که انتظار می رفت، فراوانی ژنوتیپ در بیش از ۲۰ درصد موارد کمتر از ۵ بود. برای آزمایش اندازه اثر خام هر ژنوتیپ بر شدت آنفلوانزای A/H1N1 از تحلیل رگرسیون لجستیک تک متغیره استفاده شد. همه آزمون های آماری دو دنباله با خطای نوع I 0.05 بودند. مقادیر P کمتر از ۰/۱ به عنوان مرز معنی داری در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل های آماری با نرم افزار Stata (نسخه ۱۴؛ Stata Corp، College Station، TX، USA) انجام شد.

کد اخلاق

رضایت نامه کتبی آگاهانه از همه شرکت کنندگان به دست آمد. پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق انستیتو پاستور ایران تایید گردید (کد اخلاق: IR.PII.REC.1399.063).

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و بالینی موارد خفیف و شدید آنفلوانزای A/H1N1 در جدول ۱ نشان داده شده است. در گروه آنفلوآنزای خفیف، شرکت کنندگان به طور تقریبا مساوی از هر دو جنس بودند، و در گروه آنفلوآنزای شدید، درصد زنان اندکی بیشتر بود. اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر جنسیت مشاهده نشد (P Pearson's chi Square = 0.296). شرکت کنندگان با آنفلوانزای شدید میانگین سنی کمی بالاتر از افراد مبتلا به آنفلوانزای خفیف داشتند، اگرچه این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (۴۹/۵ در مقابل ۴۳/۱، P = ۰/۳۷۶۴). میانگین سطح BMI در گروه آنفلوانزای خفیف کمی بالاتر بود (میانگین اختلاف = ۳/۸ کیلوگرم بر متر مربع). با اینحال این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (Pt-test = 0.1098).

تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که داشتن ژنوتیپ G/A در جایگاه های rs1800629، rs1800871، rs1801274، rs361525 و rs8070740 خطر عفونت شدید آنفلوانزای H1N1 را در مقایسه با ژنوتیپ G/G در این لوکوس افزایش می دهد. این ارتباط تنها برای rs1800629 (P = 0.097) و rs1801274 (P = 0.062) (در سطح ۰/۱) معنی‌دار بود. این ارتباط برای ژنوتیپ های A/A هم مشابه بود، البته با بزرگی کمتر (جدول ۲). ارتباط سایر ژنوتیپ ها با شدت عفونت آنفلوانزای H1N1 از نظر آماری معنی دار نبود، که احتمالاً می تواند به دلیل تعداد کم مشاهدات در هر دسته ژنوتیپ باشد (جدول ۲).

بحث

در مطالعه حاضر، ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی میزبان در ژن‌های دخیل در واکنش‌های التهابی و شدت بروز آنفلوانزا A/H1N1 را در نمونه‌ای از بزرگسالان ایرانی بررسی کردیم. شدت عفونت آنفلوانزا بر اساس مقادیر آستانه تست Real-time PCR و میزان بستری شدن در بیمارستان به دلیل عفونت آنفلوانزا تعیین شد.

در مطالعات قبلی خود بر روی پلی مورفیسم های مختلف بر روی ژن IFITM3 (۸) و ژن های RPAIN، FCGR2A، MBL-2، CD55، C1QBP، IL-10، TNF-α و یک ژن ناشناخته (۷) در یک جمعیت ایرانی، نقش عوامل ژنتیکی میزبان در جمعیت انتخابی ایرانی از قومیت های مختلف تایید شد.

از ۱۲ SNP مورد بررسی در مطالعه قبلی ما که در آن وقوع آنفلوانزای خفیف با بیماران شبه آنفلوانزا (ILI) مقایسه شد، ۹ مورد از آنها هیچ ارتباط معنی داری با بروز آنفلوانزای خفیف نشان ندادند، در حالی که سه مورد آنها (rs3786054، rs8070740، rs9856661)، مستقر در C1QBP، RPAIN و یک ژن ناشناخته، ارتباطی با بروز آنفلوانزای خفیف نشان داد ند. افزایش ۳ برابری در بروز آنفلوانزای خفیف در حضور آلل G (در مقابل A) در جایگاه‌های rs3786054 و rs8070740 در مقایسه با بیماران ILI مشاهده شد. همچنین، افزایش ۲ برابری در آنفلوانزای خفیف با داشتن آلل C (در مقابل A) در جایگاه rs9856661 بدون توجه به سن و BMI بیمار مشاهده شد.(۷)

در مطالعه حاضر، ما دریافتیم که ژنوتیپ G/A در rs1800629، rs1800871، rs1801274، rs361525 و rs8070740 در مقایسه با ژنوتیپ G/G، خطر ابتلا به عفونت شدید آنفلوانزای A/H1N1 را افزایش می‌دهد. این SNP ها در ژن های TNF-α، IL-10، FCGR2A و RPAIN قرار دارند که در پاسخ های التهابی نقش دارند.(۷) این ژن ها از طریق پلی‌مورفیسم های مختلف، به دلیل توانایی‌شان در کنترل یا تشدید پاسخ التهابی در طول عفونت‌های ویروسی مورد تأیید می باشند.(۳, ۷, ۱۴, ۱۵)

در مطالعه‌ای که توسط Zúñiga و همکارانش در سال ۲۰۰۹ انجام شد، پنج SNP مرتبط با استعداد ابتلا به ذات الریه شدید در جمعیت مکزیکی شناسایی شدند. آنها نشان دادند که پلی‌مورفیسم‌های واقع در کروموزوم های ۱، ۳ و ۱۷ در ژن های RPAIN، FCGR2A و C1QBP ممکن است با حساسیت به ذات الریه شدید در عفونت A/H1N1 در جمعیت مکزیکی از طریق تأثیر بر تکثیر ویروس آنفلوانزا در سلول‌های میزبان، تعدیل کمپلکس‌های ایمنی و فعال‌سازی کمپلمان نقش داشته باشند.(۱۱) یافته‌های ما تقریباً با نتایج این مطالعه در مورد دخالت ژن های RPAIN، FCGR2A و C1QBP بر روی کروموزوم‌های ۱، ۳ و ۱۷ برای حساسیت جمعیت ایرانی به عفونت خفیف آنفلوانزا مطابقت داشت. مطالعه حاضر ارتباط بین

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی موارد خفیف و شدید آنفلوانزای A/H1N1

متغیرها		آنفلوانزای A (H1N1)		P value
		خفیف	شدید	
جنس	مرد	۲۶ (۵۱/۰)	۲۰ (۴۳/۵)	§۰/۲۹۶
	زن	۲۵ (۴۹/۰)	۲۶ (۵۶/۵)	
میانگین±انحراف معیار		۴۳/۱ ± ۲۰/۹	۴۹/۵ ± ۴۲/۲	*۰/۳۷۶۴

	< ۴۵	۱۳ (۴۴/۸)	۸ (۴۰/۰)	
سن (سال)	۶۴ - ۴۵	۳ (۱۰/۳)	۴ (۲۰/۰)	¤۰/۴۳۱
	≥ ۶۵	۱۳ (۴۴/۸)	۸ (۴۰/۰)	
شاخص توده بدنی	میانگین± انحراف معیار	۲۷/۵ ± ۷/۱	۲۳/۷ ± ۲/۳	*۰/۱۰۹۸

* آزمون تی مستقل؛ § آزمون کای اسکوئر؛ ¤ آزمون دقیق فیشر

جدول ۲. فراوانی ۱۲ SNP و ارتباط آنها با شدت عفونت آنفلوانزای A/H1N1 در موارد خفیف و شدید

ژن و ژنوتیپ		آنفلوانزای A (H1N1) خفیف تعداد (٪)	شدید تعداد (٪)	P	نسبت شانس خام§	فاصله اطمینان ۹۵٪
rs1800450*	CC	۲۶(۹۲/۹)	۱۴ (۸۲/۴)		۱	–
	TT	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۳۵۰	–	–
	TC	۲ (۷/۱)	۳ (۱۷/۶)		۲/۸	۰/۴ ،۱۸/۷
rs1800451*	CC	۲۷ (۱۰۰)	۱۸ (۱۰۰)	–	–	–
	CT	۰ (۰)	۰ (۰)		–	–
rs1800629*	GG	۲۵ (۹۲/۶)	۱۴ (۷۳/۷)		۱	–
	AA	۰ (۰)	۰ (۰)	۰/۰۹۷	–	–
	GA	۲ (۷/۴)	۵ (۲۶/۳)		۴/۵	۰/۸ ،۲۶/۱
rs1800871	GG	۱۳ (۵۰/۰)	۶ (۵۳/۳)		۱	–
	AA	۳ (۱۱/۵)	۳ (۱۷/۷)	۰/۶۳۲	۲/۲	۰/۳ ،۴/۱
	GA	۱۰ (۳۸/۵)	۸ (۴۷/۱)		۱/۷	۰/۵ ،۶/۶
rs1800872	GG	۱۲ (۵۲/۲)	۶ (۴۰/۰)		۱	–
	TT	۲ (۸/۷)	۲ (۱۳/۳)	۰/۷۱۶	۲/۰	۰/۲ ،۱۷/۹
	GT	۹ (۳۹/۱)	۷ (۴۶/۷)		۱/۵	۰/۴ ،۶/۳
rs1800896	CC	۲ (۸/۰)	۲ (۱۲/۵)		۱	–
	TT	۱۱ (۴۴/۰)	۹ (۵۶/۳)	۰/۵۷۳	۰/۸	۰/۱ ،۷/۰
	CT	۱۲ (۴۸/۰)	۵ (۳۱/۳)		۰/۴	۰/۱ ،۳/۸
rs1801274	GG	۸ (۳۳/۳)	۱ (۵/۹)		۱	–
	AA	۱۰ (۴۱/۷)	۹ (۵۲/۹)	۰/۰۶۲	۷/۲	۰/۷ ،۶۹/۴
	GA	۶ (۲۵/۰)	۷ (۴۱/۲)		۹/۳	۰/۹ ،۹۷/۶
rs2564978	CC	۱۵ (۶۲/۵)	۱۴ (۷۷/۸)		۱	–
	TT	۴ (۱۶/۷)	۰ (۹/۵)	۰/۲۰۷	۰/۳	<۰/۰۰۱ ،۳/۳
	CT	۵ (۲۰/۸)	۴ (۲۲/۲)		۰/۹	۰/۲ ،۳/۹
rs361525	GG	۶ (۲۴/۰)	۴ (۲۳/۵)		۱	–
	AA	۶ (۲۴/۰)	۵ (۲۹/۴)	۰/۹۲۰	۱/۳	۰/۲ ،۷/۱
	GA	۱۳ (۵۲/۰)	۸ (۴۷/۱)		۰/۹	۰/۲ ،۴/۳
rs3786054	GG	۱۳ (۷۶/۵)	۱۰ (۵۸/۸)		۱	–
	AA	۱ (۵/۹)	۱ (۵/۹)	۰/۷۰۸	۰/۸	<۰/۰۰۱ ،۶۶/۴
	GA	۳ (۱۷/۶)	۶ (۳۵/۳)		۰/۴	۰/۱ ،۲/۴
rs8070740	GG	۳ (۱۲/۰)	۱ (۵/۶)		۱	–
	AA	۱۸ (۷۲/۰)	۱۰ (۵۵/۶)	۰/۲۸۱	۱/۷	۰/۲ ،۱۸/۲
	GA	۴ (۱۶/۰)	۷ (۳۸/۹)		۵/۲	۰/۴ ،۶۸/۹
rs9856661	CC	۳ (۱۲/۰)	۱ (۶/۳)		۱	–
	AA	۱۷ (۶۸/۰)	۱۰ (۶۲/۵)	۰/۷۰۰	۱/۸	۰/۲ ،۱۹/۳
	CA	۵ (۲۴۰/۰)	۵ (۳۱/۳)		۳/۰	۰/۲ ،۳۹/۶

¤ تست دقیق فیشر؛ * نسبت شانس برای ژنوتایپ های دارای مشاهدات صفر در هردو گروه محاسبه نشده است. § نسبت شانس های پررنگ شده بصورت مرزی و در سطح ۱٪ معنادار هستند.

پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های TNF-α، IL-10، RPAIN و FCGR2A واقع در کروموزوم‌های ۱، ۶ و ۱۷ و شدت عفونت آنفلوانزا را نشان داد. RPAIN یک نوکلئوپروتئین درگیر در نقل و انتقال و استقرار RNA را کد می کند (۱۶). در مطالعات قبلی نیز ارتباط آن با ذات الریه شدید در عفونت ویروس آنفلوانزا A/H1N1 نشان داده شده ا ست.(۱۱) ما نیز ارتباط آن را هم در حـ سا سیت به آنفلوانزا و هم در شدت عفونت آنفلوانزا در جمعیت ایرانی نشان دادیم. Clohisey و همکاران، تاکید کرد ند که میز بان هایی با کنترل های درون سلولی معیوب نسبت به تکثیر ویروسی، پاسخ‌های اینترفرون معیوب، و یا ایمنی سلولی با سطح بالایی از التهاب، تکثیر طولانی مدت ویروس آنفلوانزا را نشان می دهند.(۱۷) اینترفرونهای نوع I اجزای حیاتی پاسخ فوری میزبان در برابر ویروس های مهاجم هستند. Zhang و همکاران، بر روی ۶۵۹ بیمار مبتلا به ذات الریه شدید و تهدید کننده و ۵۳۴ بیمار با علائم خفیف یا بدون علائم کووید-۱۹ مطالعه کردند. آنها ارتباط بین واریانت ها را در ۱۳ جایگاه ایمنی IFN-I وابسته به TLR3 و IRF7 و شدت COVID-19 شناسایی کردند.(۱۸)

در مطالعه‌ای مروری توسط Bourdon و همکاران، نقش مولکولهای مشارکت کننده با IFN های نوع I و تأثیر آنها در کنترل عفونت‌های ویرو سی برر سی شد. واریانتهایی با اثر متو سط تا بالا در افراد مبتلا به عوارض شدید به دنبال عفونت ویرو سی مورد مطالعه و شناسایی قرار گرفت.(۱۹) اخیراً، McKellar و همکاران، مروری بر عوامل محدودکننده میزبانی در پستانداران و پرندگان علیه بخش‌های مختلف چرخه زندگی ویروس آنفلوانزای A از ورود، تا تکثیر، مونتاژ و جوانه‌زنی ارائه کردند. آنها بر روی اینترفرون ها (IFN-I و IFN-III) به عنوان عوامل وابستگی میزبان، که باعث افزایش تنظیم ژن های تحریک شونده با اینترفرون (ISGs) برای ایجاد حالت ضد ویروسی می شوند تمرکز کردند.(۵)

بر اساس مطالعات متعدد تاکنون و تنوعهای به دست آمده در نتایج، اینطور دریافته شده است که شدت بیماری آنفلوانزای A مطمئنا تنها به ویروس وابسته نیست، بلکه به ژنتیک میزبان نیز وابسته است. این ادراک مهم امکان شناسایی به موقع افراد در معرض خطر را برای دریافت واکسن آنفلوانزا فراهم می کند که در شرایط اپیدمی یا همه گیری در اولو یت قرار بگیر ند. این پژوهش به‌عنوان یک م طالعه مقدماتی برای بررسی ارتباط ژنوتایپ‌های کاندید با شدت بیماری آنفلوآنزا انجام شد. با توجه به هزینه‌های بالای مطالعات ژنتیکی، فاز نخست به‌صورت مطالعه candidate gene با حجم نمونه محدود اجرا گردید. باتوجه به مشاهده شواهدی از ارتباط بین rs1800629 و rs1801274 با شدت بیماری آنفلوآنزا، پیشنهاد می گردد مطالعات گسترده‌تر بر روی این ژن ها انجام گیرد. همچنین مطالعات گسترده تر برای کشف عوامل میزبانی بیشتر که تعدیل کننده عفونت آنفلوانزا هستند پیشنهاد می گردد.

نتیجه‌گیری

در یک نمو نه جمعیت بزرگسالان ایرانی، ارتباطی بین SNP های مختلف و حـ سا سیت به عفونت شدید آنفلوانزای A/H1N1 م شاهده شد. تنها rs8070740 واقع در ژن RPAIN م ستقر در کروموزوم ۱۷ بود که هم بر حساسیت و هم بر شدت عفونت A/H1N1 در جمعیت ایرانی تأثیر گذار بود. بیماریزایی آنفلوانزا مطمئناً تحت تأثیر مجموعه‌ای پیچیده و چند ژنی از عوامل میزبان و عامل بیماریزا می با شد. مطالعات ارتباط ژنتیکی بی شتر با حجم نمونه بزرگتر در قومیت های مختلف همراه با مطالعات ژنومی عملکردی موردی توصیه می شود که بینش عمیقتری در مورد مکانیسم ارتباط بین عوامل ژنتیکی انسانی و شدت عفونت آنفلوانزا ارائه می دهد. نشانگرهای ژنتیکی شنا سایی شده ممکن ا ست ارتباط م شابهی با شدت عفونت سایر ویروس های تنفسی RNA دار مانند SARS، MERS و SARS-CoV-2 داشته باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج ازطرح تحقیقاتی می باشد که در انستیتو پاستور ایران به تصویب رسیده و با حمایت مالی شماره گرنت ۱۱۸۸ به انجام رسیده است. بدینوسیله اززحمات شرکت Inqaba Biotech، آفریقای جنوبی برای همکاری در ژنوتایپینگ SNP با استفاده از پلت فرم ژنوتایپینگ iPLEX GOLD SNP تقدیر وتشکر می‌شود.

References

1. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJD, Chau TNB, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. Nat Med. 2006;12: 1203-7.
2. Albright FS, Orlando P, Pavia AT, Jackson GG, Albright LAC. Evidence for a heritable predisposition to death due to influenza. J Infect Dis. 2008;197: 18-24.
3. Damjanovic D, Divangahi M, Kugathasan K, Small C-L, Zganiacz A, Brown EG, et al. Negative regulation of lung inflammation and immunopathology by TNF-α during acute influenza infection. Am J Pathol. 2011;179: 2963-76.

4. Kenney AD, Dowdle JA, Bozzacco L, McMichael TM, St Gelais C, Panfil AR, et al. Human genetic determinants of viral diseases. Ann Rev Genetics. 2017;51: 241-63.
5. McKellar J, Rebendenne A, Wencker M, Moncorgé O, Goujon C. Mammalian and avian host cell influenza A restriction factors. Viruses. 2021;13: 522.
6. Gounder AP, Boon ACM. Influenza pathogenesis: The role of host factors on severity of disease. J Immunol. 2020;202: 341-50.
7. Mehrbod P, Eybpoosh S, Farahmand B, Fotouhi F, Khanzadeh Alishahi M. Association of the host genetic factors, hypercholesterolemia and diabetes with mild influenza in an Iranian population. Virol J. 2021;18: 1-11.
8. Mehrbod P, Eybpoosh S, Fotouhi F, Shokouhi Targhi H, Mazaheri V, Farahmand B. Association of IFITM3 rs12252 polymorphisms, BMI, diabetes, and hypercholesterolemia with mild flu in an Iranian population. Virol J. 2017;14: 1-8.
9. Yang X, Tan B, Zhou X, Xue J, Zhang X, Wang P, et al. Interferon-Inducible Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252 and Influenza Susceptibility and Severity: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10: e0124985.
10. Zhang YH, Zhao Y, Li N, Peng YC, Giannoulatou E, Jin RH, et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with severe influenza in Chinese individuals. Nat Commun. 2013;4: 1418.
11. Zúñiga J, Buendía-Roldán I, Zhao Y, Jiménez L, Torres D, Romo J, et al. Genetic variants associated with severe pneumonia in A/H1N1 influenza infection. Eur Respir J. 2012;39: 10.1183/09031936.0020611.
12. Pan Y, Yang P, Dong T, Zhang Y, Shi W, Peng X, et al. IFITM3 Rs12252-C variant increases potential risk for severe influenza virus infection in Chinese population. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2017;7: 294-.
13. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. 3rd Edition ed: John Wiley & Sons; 2013.
14. Chatzopoulou F, Gioula G, Kioumis I, Chatzidimitriou D, Exindari M. Identification of complement-related host genetic risk factors associated with influenza A(H1N1)pdm09 outcome: challenges ahead. Med Microbiol Immunol. 2019;208: 631-40.
15. Keshavarz M, Namdari H, Farahmand M, Mehrbod P, Mokhtari-Azad T, Rezaei F. Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population. Virol J. 2019;16: 1-10.
16. Chen JZ, Huang SD, Ji CN, Pang RY, Xie Y, Xue JL. Identification, expression pattern, and subcellular location of human RIP isoforms. DNA Cell Biol. 2005;24: 464-9.
17. Clohisey S, Baillie JK. Host susceptibility to severe influenza A virus infection. Crit Care. 2019;23: 1-10.
18. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370: 1-13.
19. Bourdon M, Manet C, Montagutelli X. Host genetic susceptibility to viral infections: the role of type I interferon induction. Genes Immun. 2020;21: 365-79.

DOI: *10.48305/jims.v43.i848.2040*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 43, No. 4th Week, March 2026**

Published: 19.03.2026 Accepted: 04.03.2026 Received: 25.11.2025

Association of the host genetic factors with influenza A H1N1 severity in an Iranian population

Sana Eybpoosh[1], Vahideh Mazaheri[2], Parvaneh Mehrbod[3,4]

Original Article

Abstract

Background: Variation in host genetic factors may play a role in immune response and severity of influenza. This study investigated the association of host genetic factors with the severity of influenza A H1N1 in an Iranian population.

Methods: Nasopharyngeal swab samples from 97 patients were evaluated by PCR(+) test. Single nucleotide polymorphisms in the studied genes were studied with iPLEX platform. The association of host genetic variants with influenza severity was assessed by logistic regression analysis.

Findings: Participants with severe influenza had a higher mean age than those with mild influenza, but this was not significant (P=0.3764). In mild influenza group, mean BMI levels were slightly higher (mean difference=3.8 kg/m2), although it was not significant (Pt-test=0.1098). Logistic regression analysis showed that the presence of G/A genotype at rs1800629, rs1800871, rs1801274, rs361525 and rs8070740 increased the risk of severe H1N1 influenza infection compared to G/G genotype. This association was significant only for rs1800629 (P=0.097) and rs1801274 (P=0.062) (at 0.1 level). This association was similar for A/A genotypes with a lower magnitude. The effect of other genotypes on severity of H1N1 influenza infection was not statistically significant.

Conclusion: In a sample of Iranian adult population, an association was observed between different SNPs and susceptibility to severe A/H1N1 influenza infection. The rs8070740 allele affected both susceptibility and severity of A/H1N1 infection in the Iranian population. Influenza pathogenicity is influenced by a multigene set of host and pathogen.

Keywords: Genetic polymorphism; H1N1 subtype; Influenza A virus; Iran; Disease severity

Citation: Eybpoosh S, Mazaheri V, Mehrbod P. **Association of the host genetic factors with influenza A H1N1 severity in an Iranian population.** J Isfahan Med Sch 2026; 43(848): 2040-6.

1- Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Research Centre for Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
2- Physician, Influenza and Respiratory Viruses Dept., Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Influenza and Respiratory Viruses Dept., Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
4- Associate Professor, Autophagy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
Corresponding Author: Parvaneh Mehrbod, Associate Professor, Autophagy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; Email: mehrbode@yahoo.com