مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و چهارم/شماره‌ی ۳۸۳/هفته‌ی سوم تیر ماه ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۳/۲

بررسی وجود جهش در ژن B-Cell Maturation Antigen (BCMA) بیماران مبتلا به Common Variable Immunodeficiency (CVID)

محبوبه انصاری[۱]، مزدک گنجعلی‌خانی حاکمی[۲]، رویا شرکت[۳]، عباس رضایی[۴]، رضا یزدانی[۵]، شریفه خسروی[۶]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immunodeficiency یا CVID)، فراوان‌ترین نارسایی ایمنی اولیه از نظر بروز علایم بالینی و مجموعه شرایط ناهمگنی است که با کمبود ارثی آنتی‌بادی (هایپوگاماگلوبولینمی) از حداقل دو ایزوتیپ ایمونوگلوبولین به همراه اختلال در بلوغ سلول‌های B و جهش سوماتیک، کاهش تعداد سلول‌های خاطره‌ی تعویض کلاس شده و نشده در گردش خون و اغلب با نبود پلاسماسل شناخته می‌شود. B-cell maturation antigen (BCMA) یکی از اعضای گیرنده‌ی خانواده‌ی نکروز تومور (Tumor necrosis factor receptor superfamily یا TNFRSF) است و بیشتر به خاطر عملکردی که در بقای پلاسماسل‌ها برای حفظ ایمنی هومورال با دوام دارد و همچنین، اهمیتی که در زنده ماندن پلاسماسل‌های با عمر طولانی مغز استخوان دارد، شناخته شده است. با توجه به این که یکی از مشخصات بیماری CVID، کاهش شدید یا فقدان پلاسماسل است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی وجود جهش در ژن BCMA بیماران مبتلا به CVID در مقایسه با افراد سالم بود.

روش‌ها: ابتدا ۲ میلی‌لیتر خون کامل حاوی ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) از ۱۰ بیمار CVID و ۱۰ داوطلب سالم گرفته شد. سپس، DNA نمونه‌ها استخراج و پس از انجام Polymerase chain reaction (PCR)، تعیین توالی شدند.

یافته‌ها: پس از بررسی بیوانفورماتیک یافته‌ها و مقایسه با توالی مرجع، نتایج حاکی از عدم وجود جهش در اگزون‌های ژن BCMA بود.

نتیجه‌گیری: علاوه بر بررسی وجود جهش در ژن BCMA، باید میزان بیان ژن و پروتئین BCMA و همچنین، عوامل کاهش دهنده‌ی بیان این ژن به منظور شناخت بیشتر نقش این ژن در این بیماری بررسی شود.

واژگان کلیدی: پلاسماسل، Common variable immunodeficiency، B-cell maturation antigen

ارجاع: انصاری محبوبه، مزدک حاکمی گنجعلی‌خانی، شرکت رویا، رضایی عباس، یزدانی رضا، خسروی شریفه. **بررسی وجود جهش در ژن B-Cell Maturation Antigen (BCMA) بیماران مبتلا به Common Variable Immunodeficiency (CVID).** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۸۳): ۵۶۲-۵۵۵

مقدمه

نقص ایمنی متغیر شایع (Common variable immunodeficiency یا CVID) از نظر بالینی شایع‌ترین نارسایی ایمنی محسوب می‌شود که به طور معمول با سطح سرمی پایین Immunoglobulin G (IgG)، IgA و یا IgM شناخته می‌شود (۲-۱) و برای اولین بار در سال ۱۹۵۳ در یک خانم ۳۵ ساله و یک سال بعد از گزارش آگاماگلوبولینمیای وابسته به x، بروتون، گزارش شد (۳). این بیماری، اغلب با داشتن نقص ایمنی در دهه‌های دوم، سوم یا چهارم زندگی بعد از این که بیماران چندین پنومونی داشته‌اند، مشخص می‌شود. با این حال، کودکان و افراد مسن نیز ممکن است تحت تأثیر این بیماری

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، مرکز تحقیقات نقص ایمنی اکتسابی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- دانشجوی دکتری، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: مزدک گنجعلی خانی حاکمی
Email: mghakemi@med.mui.ac.ir

قرار بگیرند (۴). بیشتر از ۲۰ درصد بیماران عوارض خود ایمنی را نشان می‌دهند و در حدود یک سوم از بیماران نیز لنفوپرولیفراسیون با اسپلنومگالی دیده می‌شود (۱). اغلب موارد بیماری تک‌گیر می‌باشد. با این حال، حدود ۲۰-۱۰ درصد موارد نیز خانوادگی هستند (۶-۵).

هر چند، مکانیزم‌های ژنتیک که منجر به CVID می‌شوند، تا به امروز ناشناخته باقی مانده است، اما نقص در ژن‌های رمزگذار کمک محرک القایی (ICOS یا Inducible T-cell costimulator)، فعال کننده‌ی غشایی و واکنش دهنده‌ی Calcium modulator ligand (CAML)، (TACI یا Transmembrane activator and CAML interactor)، CD19، پذیرنده‌ی عامل فعال کننده‌ی سلول B (BAFFR یا)، CD81، CD20 و CD21 در برخی بیماران گزارش شده است. با این حال، نقص ژنی اغلب در ۱۰ درصد از بیماران شناسایی شده است(۸-۷).

در بیماران مبتلا به CVID، تعداد پلاسماسل‌ها کاهش می‌یابد و یا به صفر می‌رسد (۹، ۴). پلاسماسل‌ها، از پلاسما بلاست‌هایی که از سلول‌های B فعال شده (اغلب سلول‌های B خاطره) به وجود آمده‌اند، تمایز می‌یابند و پلاسماسل‌های با عمر طولانی، منبع آنتی‌بادی‌های حفاظتی هستند (۱۰). ژن BCMA، به طور اختصاصی توسط لنفوسیت‌های B بیان می‌شود و ارتباط آن با تعدادی از سرطان‌ها، ناهنجاری‌های خود ایمنی و بیماری‌های عفونی مشخص شده است (۱۵-۱۱).

Laabi و همکاران، اولین بار در سال ۱۹۹۲ از طریق آنالیز مولکولی، BCMA را شناسایی و مشخص کردند که این ژن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم 16 قرار دارد و شامل سه اگزون و دو اینترون می‌باشد و پلی‌پپتید ۱۸۴ اسید آمینه‌ای را رمزدهی می‌کند (۱۴). بیان این ژن در سلول‌های B آرمیده (Resting) ضعیف است، اما در پلاسماسل‌ها و سلول‌های B مرکز زایا افزایش نشان می‌دهد (۱). BCMA، گیرنده‌ی عمده روی پلاسماسل‌های با عمر طولانی است (۱۷-۱۶).

دیده شده است که در موش‌های دارای نقص در BCMA، بقای پلاسماسل‌های دارای عمر طولانی دچار نقص می‌شود و کاهش شدیدی در پلاسماسل‌های تولید کننده‌ی IgG با عمر طولانی در مغز استخوان این موش‌ها به چشم می‌خورد (۱۹-۱۸). از آن جایی که در اغلب بیماران مبتلا به CVID نیز کاهش شدید پلاسماسل‌ها دیده می‌شود، ممکن است علاوه بر علل شناخته شده، بیماری ناشی از وجود جهش‌های احتمالی در ژن BCMA و یا علل ناشناخته‌ی دیگر باشد. به همین منظور، در این مطالعه، سه اگزون این ژن به طور جداگانه توسط سه جفت پرایمر تکثیر گردید و با توالی‌های مرجع مقایسه شد تا هر گونه تغییر ژنتیک و وجود جهش‌های احتمالی در این اگزون‌ها بررسی شود.

روش‌ها

گروه‌های مورد و شاهد

مطالعه‌ی حاضر از نوع مورد- شاهدی بود و به منظور انجام این مطالعه، پس از کسب رضایت‌نامه، تعداد ۱۰ فرد سالم (گروه شاهد) و ۱۰ فرد بیمار (گروه مورد) مبتلا به CVID مراجعه کننده به بخش دی‌کلینیک مرکز آموزشی- درمانی بیمارستان الزهرای (س) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد بررسی قرار گرفتند.

چون تمام بیماران با Intravenous immunoglobulin (IVIG) تحت درمان بودند، نمونه‌گیری ۴-۳ هفته بعد از تزریق IVIG (قبل از تزریق نوبت بعدی) انجام شد. پس از نمونه‌گیری، خون کامل افراد مورد مطالعه (همراه با ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid یا EDTA) در شرایط استاندارد (دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد) به آزمایشگاه گروه ایمنی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی منتقل شد.

برای تمامی بیماران، معیارهای European Society for Immunodeficiencies/Pan American Group for Immune Deficiency (ESID/PAGID) شامل کاهش محسوس در سطح IgG (حداقل ۲ انحراف معیار زیر میانگین) و کاهش در حداقل یکی از کلاس‌های ایمونوگلوبولین IgM و IgA، به همراه داشتن فراسنج‌هایی شامل شروع نقص ایمنی در بیشتر از دو سالگی، فقدان ایزوهماگلوتینین و یا پاسخ ضعیف به واکسیناسیون، مستثنی کردن موارد تعریف شده‌ی هایپوگاماگلوبولینمیا بر اساس لیست تشخیص افتراقی هایپوگاماگلوبولینمیا جهت تشخیص CVID در نظر گرفته شد (۲۰).

PCR و تعیین توالی

DNA ژنومیک نمونه‌های خون افراد شاهد و مورد با استفاده از کیت استخراج DNA شرکت GenetBio و طبق دستورالعمل ارایه شده در کیت استخراج شد. پس از بررسی کیفیت DNA استخراج شده با الکتروفورز روی ژل آگارز و و تأیید کمیت آن توسط اسپکتروفتومتر، اگزون‌های ژن BCMA با استفاده از واکنش Polymerase chain reaction (PCR) و پرایمرهای اختصاصی طراحی شده به کمک نرم‌افزار Primer3 (جدول ۱) تکثیر یافتند.

به این منظور، حجم نهایی PCR برای تکثیر هر نمونه، ۲۵ میکرولیتر در نظر گرفته شد که شامل ۱ میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای رفت و برگشت (غلظت نهایی ۱۰ پیکومولار)، ۰/۷۵ میکرولیتر $MgCl_2$ (غلظت نهایی ۱/۵ میلی‌مولار)، ۰/۵ میکرولیتر Deoxynucleoside triphosphate (dNTP) (غلظت نهایی ۲۰۰ میکرومولار)، ۲/۵ میکرولیتر بافر x ۱۰، ۰/۲۵ میکرولیتر Taq DNA polymerase، ۱۷ میکرولیتر آب و ۲ میکرولیتر از نمونه‌ی DNA با غلظت نهایی ۱۰۰ نانوگرم بر میکرولیتر بود.

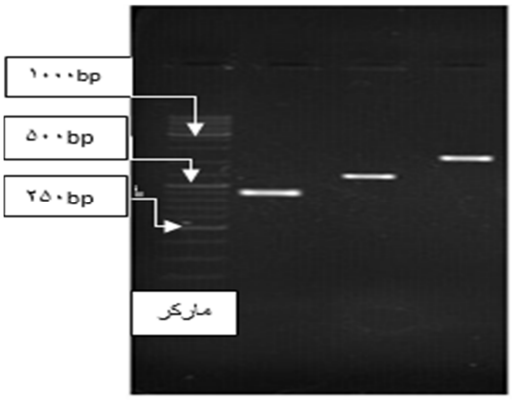
جدول ۱. پرایمرهای اختصاصی جهت تکثیر اگزون‌های ژن **B- cell maturation antigen (BCMA)**

اگزون	پرایمر رفت	پرایمر برگشت
۱	۳-CTTGATGCTGTGGGCTTGT-۵	۳-AACTCACCATCATGCCCATT-۵
۲	۳-GGGCAACAGAGCAAGACTTT-۵	۳-AGAAAATCTGCCAAGGTGTCA-۵
۳	۳-ATTGCTTTGAGTCCCGATGT-۵	۳-GCCTGGCCAAAACTGGAG-۵

برای انجام واکنش PCR نیز از دستگاه ترموسایکلر BIO-RAD, USA استفاده شد. برنامه‌ی دمایی استفاده شده جهت تکثیر قطعات مورد نظر برای ۳۵ چرخه در جدول ۲ آمده است. پس از انجام واکنش و تأییدکیفیت به کمک الکتروفورز، محصولات نهایی PCR به منظور تعیین توالی (Sequencing) و بررسی وجود جهش‌های احتمالی به شرکت تکاپوزیست ارسال گردید. محصولات PCR حاصل از تکثیر اگزون‌های ژن هدف به ترتیب ۵۷۵ جفت باز، ۴۵۲ جفت باز و ۷۲۴ جفت باز بود که با الکتروفورز بر روی ژل آگارز و با استفاده از نشانگر ۵۰ جفت بازی تأیید شدند (شکل ۱).

جدول ۲. برنامه‌ی استفاده شده جهت تکثیر اگزون‌های ژن **B- cell maturation antigen (BCMA)** در ترموسایکلر

مراحل آزمایش	دما (°C)	زمان (S)
First denaturation	۹۵	۳۰۰
Denaturation	۹۴	۳۰
Annealing	۵۵ برای اگزون اول ۶۴ برای اگزون دوم ۵۴ برای اگزون سوم	۴۰
Extension	۷۲	۴۵
Final extension	۷۲	۶۰۰
Final hold	۴	۸



شکل ۱. بررسی محصولات Polymerase chain reaction (PCR) اگزون‌های ژن B-cell maturation antigen (BCMA) بر روی ژل آگارز. اگزون ۲ (۴۵۲ جفت باز)، اگزون ۱ (۵۷۵ جفت باز) و اگزون ۳ (۷۲۴ جفت باز) (به ترتیب از سمت چپ به راست).

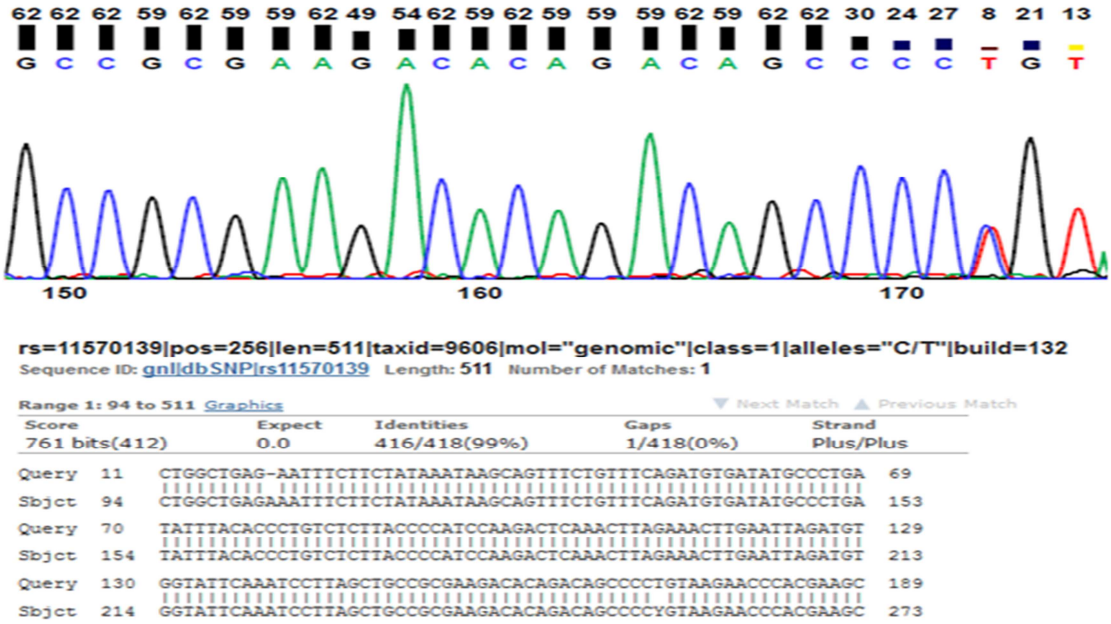
روش واکاوی آماری داده‌ها

بررسی نتایج تعیین توالی هر دو گروه شاهد و مورد با استفاده از سایت http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi و نرم‌افزار Chromas صورت گرفت. این نتایج با توالی‌های مرجع در سایت National center for biotechnology information (NCBI) توسط نرم‌افزار Alignment مقایسه گردید تا هر گونه تغییر ژنتیک در توالی ژنومی این بیماران مشخص گردد. تصاویری از گراف‌های حاصل از تعیین توالی و مقایسه‌ی آن‌ها با توالی‌های مرجع در این سایت در شکل‌های ۴-۲ مشخص شده است.

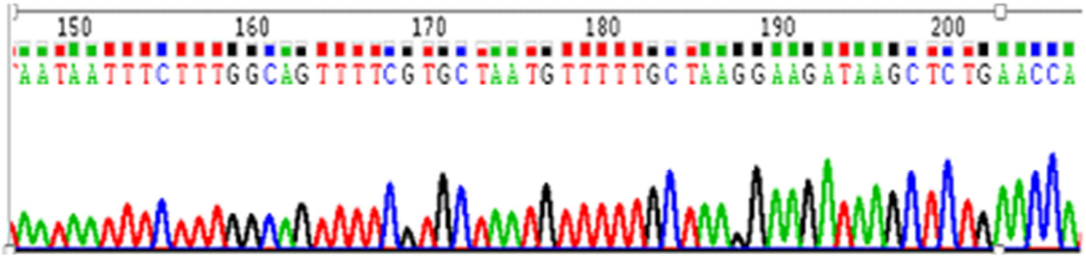
یافته‌ها

پس از انجام برنامه‌ی PCR جهت تکثیر سه اگزون ژن BCMA (شکل ۱) و تعیین توالی محصولات به دست آمده، نتایج حاصل از تعیین توالی DNA استخراج شده از نمونه‌های بیماران CVID و افراد شاهد با هم مقایسه و توالی‌ها با کمک نرم‌افزارهای موجود در NCBI، هم‌ترازی شدند. پس از هم‌ترازی و مقایسه‌ی توالی‌ها برای اگزون اول افراد مورد و شاهد، طبق بررسی‌ها و نتایج به دست آمده، هیچ جهشی در این اگزون مشاهده نشد، اما پلی‌مورفیسم‌هایی با فراوانی مشابه در افراد مورد و شاهد یافت گردید که از جمله‌ی آن‌ها، وجود یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs 11570139 در موقعیت ۱۷۲ بود (شکل ۲). این Single nucleotide polymorphism (SNP) در همه‌ی افراد گروه‌های مورد وشاهد دیده شد و فراوانی آن در میان افراد شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری نداشت.

این بررسی‌ها برای اگزون‌های دوم و سوم نیز انجام شد که نتایج به دست آمده، حاکی از عدم وجود جهش در این دو اگزون بود. اگر چه هیچ جهش مرتبط با بیماری در توالی این سه اگزون مشاهده نشد، اما انواع پلی‌مورفیسم‌های موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی در توالی‌های هر سه اگزون در گروه‌های مورد و شاهد، دیده شد که با توجه به جمعیت محدود بررسی شده در این مطالعه، نتایج قابل ملاحظه‌ای از مقایسه‌ی آلل‌های SNPهای یافت شده بین گروه‌های مورد و شاهد به دست نیامد. به عنوان مثال، در بررسی برخی از SNPها مانند rs 3743591 (در اگزون ۱) rs 11570148 (در اگزون ۲) و rs 34545237 (در اگزون ۳)، به دلیل کم بودن تعداد افراد مورد بررسی، فقط یکی از سه ژنوتیپ مورد انتظار مشاهده گردید (شکل‌های ۳ و ۴).



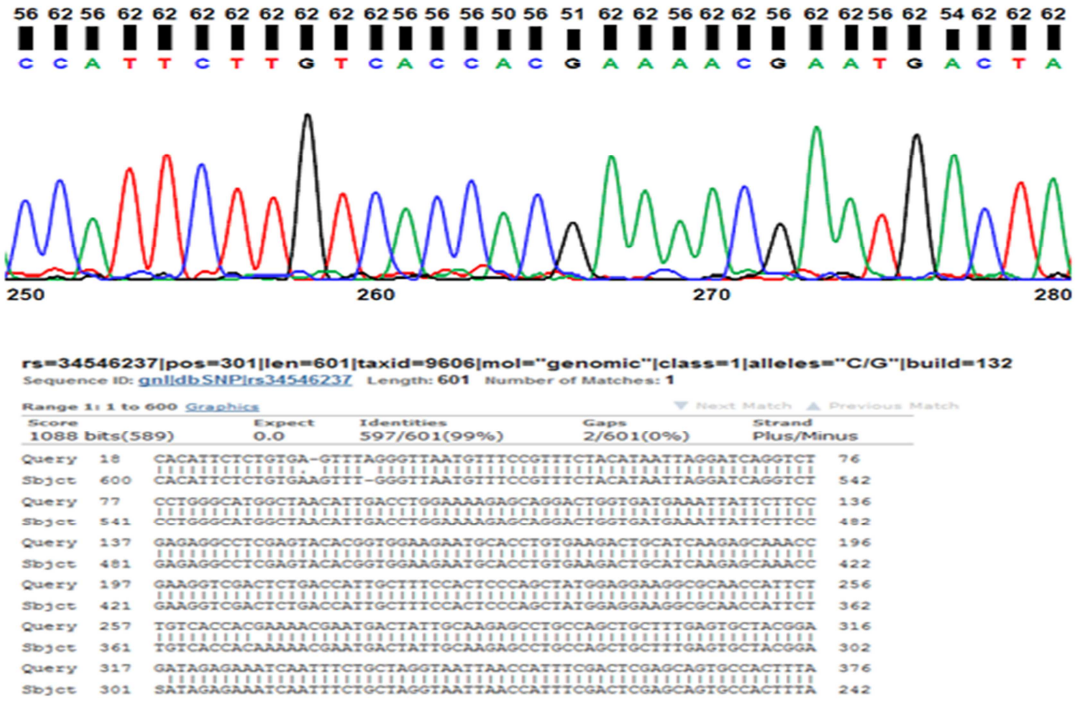
شکل ۲. کروماتوگرام آنالیز توالی اگزون ۱ ژن B-cell maturation antigen (BCMA) و هم‌ترازی آن با توالی مرجع. در موقعیت۱۷۲ یک Single nucleotide polymorphism (SNP) مشاهده شد که در بررسی این SNP در گروه‌های مورد و شاهد، هر سه ژنوتیپ مورد انتظار TT، CC و CT، مشاهده گردید و توزیع فراوانی هر سه ژنوتیپ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت.



شکل ۳. کروماتوگرام آنالیز توالی اگزون ۲ ژن B-cell maturation antigen (BCMA) و هم‌ترازی آن با توالی مرجع. در موقعیت ۱۷۶، یک Single nucleotide polymorphism (SNP) مشاهده شد که در بررسی این SNP در افراد گروه‌های مورد و شاهد، فقط یکی از سه ژنوتیپ مورد انتظار (TT) مشاهده گردید.

بحث

بر اساس مطالعات انجام شده، اغلب بیماران مبتلا به CVID، فاقد پلاسماسل و یا دارای تعداد کاهش یافته‌ی پلاسماسل می‌باشند (۱۵-۱۴). از طرفی، نقش BCMA در حفظ و بقای پلاسماسل‌ها با مطالعه بر روی موش‌های BCMA-/- و مشاهده‌ی اختلال در بقای پلاسماسل‌ها در این موش‌ها نسبت به موش‌های کنترل نوع وحشی و نیز کاهش شدید پلاسماسل‌های این موش‌ها، تأیید شده است (۲۱، ۱۹-۱۸).



شکل ۴. کروماتوگرام آنالیز توالی اگزون ۳ ژن B-cell maturation antigen (BCMA) و هم‌ترازی آن با توالی مرجع. در موقعیت ۳۱۷، یک Single nucleotide polymorphism (SNP) مشاهده شد که در بررسی این SNP در گروه‌های مورد و شاهد، فقط یکی از سه ژنوتیپ مورد انتظار (GG) مشاهده گردید.

از طرفی، در دو مطالعه نشان داده شد که تعداد افزایش یافته‌ی پلاسماسل‌ها و تولید بالای آنتی‌بادی‌های خودی در بیماران مبتلا به Systemic lupus erythematosus (SLE) با بیان بالای BCMA در ارتباط است (۲۳-۲۲). همچنین، BCMA به عنوان یک آنتی‌ژن بسیار گزینشی در درمان جدید Multiple myeloma مورد هدف قرار گرفته است (۲۴) و درمان بر مبنای آنتی‌بادی‌های مسدود کننده‌ی سیگنالینگ (Signaling) آن نیز یک گزینه‌ی امیدوار کننده برای درمان مؤثر بیماری‌های خود ایمن و Multiple myeloma می‌باشد (۲۵).

با توجه به این که نقش BCMA روی سلول‌های B در بیماری‌های انسانی کمتر شناخته شده است (۲۶)، بررسی وجود جهش در این ژن ضروری به نظر می‌رسید. نتایج حاصل از بررسی توالی اگزون‌های ژن BCMA در مطالعه‌ی حاضر، هیچ جهشی مرتبط با بیماری CVID را نشان نداد. هر چند، پلی‌مورفیسم‌های متعددی در اگزون‌های بررسی شده‌ی این ژن یافت شد، اما فراوانی آن‌ها در میان افراد گروه‌های شاهد و مورد تفاوتی نداشت و حتی در مورد برخی SNPها، همه‌ی ژنوتیپ‌های مورد انتظار مشاهده نشد. این خود به دلیل کوچک بودن جمعیت مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر می‌باشد؛ هر چند هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی توالی ژن BCMA بین افراد گروه‌های مورد و شاهد و طبق این هدف، بررسی ۱۰ فرد بیمار کافی بود.

نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعاتی که در این زمینه بر روی بیماران مبتلا به CVID در ژاپن، اروپا و یونان انجام شده بود، همخوانی داشت (۲۹-۲۷). Jin و همکاران، در مطالعه‌ای وجود جهش در اگزون‌های BCMA در بیماران ژاپنی مبتلا به CVID را بررسی کردند؛ که در آن، هیچ جهشی مرتبط با این بیماری شناسایی نشد (۲۷). در مطالعه‌ی Salzer و همکاران در جمعیت اروپایی، اگر چه تعدادی SNP با فراوانی یکسان در بین بیماران و افراد سالم یافت شد، اما هیچ جهش مرتبط با بیماری CVID در اگزون‌های ژن BCMA شناسایی نشد (۲۸). نتایج تعیین توالی این ژن در گزارش موردی Sarantopoulos و همکاران در یک بیمار یونانی مبتلا به CVID نیز هیچ جهش مرتبط با این بیماری را نشان نداد (۲۹).

اگر چه هیچ جهشی در اگزون‌های این ژن در مطالعه‌ی حاضر و مطالعات مشابه، شناسایی نشد، اما با توجه به اهمیت این ژن در بقای پلاسماسل و با توجه به این که همانند مطالعه‌ی حاضر، سایر مطالعات نیز تنها وجود جهش در اگزون‌های این ژن را بررسی

کردند، این احتمال وجود دارد که جهش یا جهش‌هایی در بخش‌های اینترونی و یا در بخش پروموتر و یا نواحی دیگر مرتبط با ژن وجود داشته باشد که با این بیماری در ارتباط باشند. البته، این موضوع نیاز به بررسی اختصاصی دارد. از طرفی، با توجه به این که تحقیق حاضر، اولین مطالعه در خصوص بررسی جهش در ژن BCMA در بیماران مبتلا به CVID در ایران بود، لازم است جهت بررسی ارتباط بین هر یک از SNPها و بیماری CVID، تعداد بیشتر و جمعیت بزرگ‌تری بررسی شود تا نتایج معتبرتری به دست آید.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد محبوبه انصاری به شماره‌ی ۲۹۳۱۴۳ مصوب در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که با همکاری مرکز تحقیقات ایمونولوژی سلولی و مولکولی به انجام رسید. بدین وسیله، از زحمات پرسنل گروه ایمنی‌شناسی دانشکده‌ی پزشکی و همچنین، از تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(4): 740-6.
2. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. J Autoimmun 2011; 36(1): 25-32.
3. Resnick ES, Cunningham-Rundles C. The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12(6): 595-601.
4. Yong PF, Thaventhiran JE, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose," but CVID is Not CVID common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? Adv Immunol 2011; 111: 47-107.
5. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. Clin Immunol 2005; 115(2): 147-53.
6. Koopmans W, Woon ST, Brooks AE, Dunbar PR, Browett P, Ameratunga R. Clinical variability of family members with the C104R mutation in transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI). J Clin Immunol 2013; 33(1): 68-73.
7. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. Lancet 2008; 372(9637): 489-502.
8. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. Clin Exp Immunol 2007; 149(3): 401-9.
9. Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, et al. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immuno-compromised patients. Int Immunol 2001; 13(7): 871-6.
10. Geffroy-Luseau A, Jego G, Bataille R, Campion L, Pellat-Deceunynck C. Osteoclasts support the survival of human plasma cells in vitro. Int Immunol 2008; 20(6): 775-82.
11. Coquery CM, Erickson LD. Regulatory roles of the tumor necrosis factor receptor BCMA. Crit Rev Immunol 2012; 32(4): 287-305.
12. Bellucci R, Alyea EP, Chiaretti S, Wu CJ, Zorn E, Weller E, et al. Graft-versus-tumor response in patients with multiple myeloma is associated with antibody response to BCMA, a plasma-cell membrane receptor. Blood 2005; 105(10): 3945-50.
13. Xu S, Lam KP. B-cell maturation protein, which binds the tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL, is dispensable for humoral immune responses. Mol Cell Biol 2001; 21(12): 4067-74.
14. Laabi Y, Gras MP, Brouet JC, Berger R, Larsen CJ, Tsapis A. The BCMA gene, preferentially expressed during B lymphoid maturation, is bidirectionally transcribed. Nucleic Acids Res 1994; 22(7): 1147-54.
15. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2014; 10(2): 77-88.
16. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol 2009; 158(2): 155-63.
17. Tangye SG, Bryant VL, Cuss AK, Good KL. BAFF, APRIL and human B cell disorders. Semin Immunol 2006; 18(5): 305-17.
18. Rickert RC, Jellusova J, Miletic AV. Signaling by the tumor necrosis factor receptor superfamily in B-cell biology and disease. Immunol Rev 2011; 244(1): 115-33.
19. Zhang X, Park CS, Yoon SO, Li L, Hsu YM, Ambrose C, et al. BAFF supports human B cell differentiation in the lymphoid follicles through distinct receptors. Int Immunol 2005; 17(6): 779-88.
20. Gathmann B, Mahlaoui N, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014; 134(1): 116-26.
21. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med 2004; 199(1): 91-8.
22. Luo J, Niu X, Zhang M, Zhang K, Chen M, Deng S. Inhibition of B lymphocyte-induced maturation protein-1 reduces the production of autoantibody and

alleviates symptoms of systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2015; 48(2): 80-6.
23. Jacob CO, Yu N, Guo S, Jacob N, Quinn WJ 3rd, Sindhava V, et al. Development of systemic lupus erythematosus in NZM 2328 mice in the absence of any single BAFF receptor. Arthritis Rheum 2013; 65(4): 1043-54.
24. Tai YT, Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. Immunotherapy 2015; 7(11): 1187-99.
25. Oden F, Marino SF, Brand J, Scheu S, Kriegel C, Olal D, et al. Potent anti-tumor response by targeting B cell maturation antigen (BCMA) in a mouse model of multiple myeloma. Mol Oncol 2015; 9(7): 1348-58.
26. Koarada S, Tada Y, Sohma Y, Haruta Y, Suematsu R, Mitamura M, et al. Autoantibody-producing RP105(-) B cells, from patients with systemic lupus erythematosus, showed more preferential expression of BCMA compared with BAFF-R than normal subjects. Rheumatology (Oxford) 2010; 49(4): 662-70.
27. Jin R, Kaneko H, Suzuki H, Arai T, Teramoto T, Fukao T, et al. Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. Int J Mol Med 2008; 21(2): 233-8.
28. Salzer U, Neumann C, Thiel J, Woellner C, Pan-Hammarstrom Q, Lougaris V, et al. Screening of functional and positional candidate genes in families with common variable immunodeficiency. BMC Immunol 2008; 9: 3.
29. Sarantopoulos A, Tselios K, Skendros P, Bougiouklis D, Theodorou I, Boura P. Genetic polymorphism study of regulatory B cell molecules and cellular immunity function in an adult patient with Common Variable Immunodeficiency. Hippokratia 2008; 12(3): 188-90.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 16.03.2016
Vol. 34, No. 383, 3rd Week, July 2016
Accepted: 22.05.2016

Evaluation of Mutation in B cell Maturation Antigen (BCMA) Gene in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID)

Mahboobeh Ansari[1], Mazdak Ganjalikhani-Hakemi[2], Roya Sherkat[3], Abbas Rezaei[4], Reza Yazdani[5], Sharifeh Khosravi[6]

Original Article

Abstract

Background: Common variable immune deficiency (CVID) is the commonest symptomatic primary immunodeficiency and represents a heterogenous collection of disorders resulting mostly in antibody deficiency and recurrent infections .The syndrome includes impaired B-cell maturation, impaired somatic hypermutation, reduced numbers of circulating memory and isotype-switched memory B cells, and absent or reduced plasma cells. B cell maturation antigen (BCMA) is a tumor necrosis family receptor superfamily member 17 (TNFRSF17), expressed only on B cell lines , and is essential for survival of long-lived plasma cells .The aim of this study was to evaluate mutations in BCMA in patients with CVID in compare with normal individuals in Isfahan, Iran.

Methods: Blood samples were collected from 10 CVID patients with substitutive immunoglobulin therapy before immunoglobulins (Ig) infusion and 10 normal controls in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes then DNA samples were extracted and after the polymerase chain reaction (PCR) was done, samples were sequenced.

Findings: After reviewing the results of the sequence and alignment of the sequences, no mutations in the gene were seen.

Conclusion: In addition to the study of mutation in BCMA gene, BCMA gene and protein expression level should be considered to understand more aspects of this disease.

Keywords: Plasma cell, B cell maturation antigen (BCMA), Common variable immune deficiency (CVID)

Citation: Ansari M, Ganjalikhani-Hakemi M, Sherkat R, Rezaei A, Yazdani R, Khosravi S. **Evaluation of Mutation in B cell Maturation Antigen (BCMA) Gene in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID).** J Isfahan Med Sch 2016; 34(383): 555-62.

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Aquired Immunodeficiency Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- PhD Student, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6- PhD Student, Department of Genetics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mazdak Ganjalikhani-Hakemi, Email: mghakemi@med.mui.ac.ir