ارتباط پلی مورفیسم G>T ۳۱۷- در پروموتر ژن Muc6 با افزایش خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک

آرمان کمالی سروستانی[۱]، محمد مهدی مغنی باشی منصوریه [۲*]، پریسا محمدی نژاد[۳]، لیلا کهن[۱] و اسکندر کمالی سروستانی[۴]

[۱] ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، گروه زیست شناسی

[۲] کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دانشکده پزشکی

[۳] شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، گروه زیست شناسی

[۴] شیراز، مرکز تحقیقات بیماریهای خود ایمنی

تاریخ دریافت: ۹۰/۵/۸ تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۰/۱۴

چکیده

موسینها (Muc) گلیکوپروتئینهایی با وزن مولکولی بالا هستند که بخش اصلی لایه ژله ای موکوس را تشکیل داده و در حفاظت از اپی تلیوم معده ای-روده ای نقش دارند. با توجه به بیان زیاد و اختصاصی Muc6 در معده و دوازدهه، تغییر بیان Muc6 در بیماری زخم پپتیک و نقش پلی مورفیسم های پروموتر در بیان ژنها، در این مطالعه برای نخستین بار ارتباط پلی مورفیسم پروموتر ژن Muc6 با خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک با تکنیک PCR و توالی یابی بررسی شد. نتایج نشان داد که فراوانی آلل T در جایگاه ۳۱۷- پروموتر ژن Muc6 در افراد بیمار در مقایسه با افراد کنترل به طور معنی داری بیشتر است (P<۰/۰۰۵ ,χ^2=۸/۹۴, df=۱) بطوری که اگر آلل T به صورت غالب در نظر گرفته شود ژنوتیپهای TG+TT در مقایسه با GG، خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک را بیش از سه برابر افزایش می دهد (OR=۳/۳, 95% CI=۱/۲۸-۸/۶, P<۰/۰۱).

واژه های کلیدی: Muc6- بیماری زخم پپتیک- پلی مورفیسم پروموتر

* نویسنده مسوول، **تلفن:** ۰۹۱۲۸۰۹۲۹۳۱ ، پست الکترونیکی: Mehdimoghani@yahoo.com

مقدمه

بیماری زخم پپتیک یکی از بیماریهای شایع دستگاه گوارش است که شامل زخم معده و زخم دوازدهه می باشد (۲). شیوع این بیماری در نقاط مختلف دنیا متغیر بوده و به طور کلی ۵/۲ تا ۹ درصد مردان و ۱/۹ تا ۶ درصد زنان به این بیماری مبتلا می شوند (۸). آلودگی به عفونت *هلیکوباکترپیلوری*، تولید بیش از حد اسید کلریدریک و آنزیم پپسین از علل اصلی شناخته شده در اتیولوژی این بیماری می باشند که منجر به آسیب مخاط معده و دوازدهه می گردند (۲). در افراد سالم، لایه مخاطی (موکوس)، سلولهای اپی تلیوم سطحی مخاط را در برابر اسید، پروتئازها، ضربات مکانیکی و میکروارگانیسم های بیماری زا محافظت می کند. گلیکوپروتئین هایی با وزن مولکولی بالا به نام موسین ترکیب اصلی موکوس را تشکیل می دهند. تاکنون ۲۱ ژن کد کننده موسین (Muc) در انسان شناسایی شده که الگوی بیان آنها در بافتهای مختلف، متفاوت است (۵). موکوس طبیعی معده شامل Muc6، Muc5AC و Muc1 می باشد که Muc6 اختصاصی معده بوده و بیشترین سطح بیان را در معده دارد. همچنین

Muc6 توسط غدد برونر دوازدهه نیز بیان می شود (۳ و ۴). با توجه به نقش ساختاری Muc6 در موکوس معده و دوازدهه و همچنین نقش آنتی بیوتیکی این موسین که اخیراً گزارش شده است (۱۵)، به نظر می رسد که تغییر بیان ژن Muc6 می تواند در آسیب پذیری مخاط معده و دوازدهه نقش داشته باشد. با توجه به گزارشات متعدد مبنی بر نقش پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتری ژنها و تأثیر آن بر تغییر بیان ژنهای مربوطه (۶ و ۱۶)، در این مطالعه برای نخستین بار ارتباط پلی مورفیسم پروموتر ژن Muc6 با خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک بررسی شده است.

مواد و روشها

روش جمع آوری نمونه ها: جامعه آماری این مطالعه تحلیلی-مشاهده ای (از نوع مورد-شاهدی) شامل ۵۰ بیمار مبتلا به زخم پپتیک و ۵۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل می باشد. بیماری افراد مورد مطالعه توسط پزشک متخصص (بر اساس نتایج آندوسکوپی) تأیید گردید. گروه کنترل را افرادی تشکیل می دهند که عدم ابتلا به بیماری زخم پپتیک آنها توسط پزشک متخصص (بر اساس نتایج آندوسکوپی) تأیید شده است، تست آلودگی به عفونت *هلیکوباکترپیلوری* آنها منفی، و از نظر جنس، سن(±۵) و منطقه جغرافیایی با بیماران همسان سازی شده اند. اطلاعات فردی، سابقه پزشکی و آلودگی به عفونت *هلیکوباکتر پیلوری* بر اساس پرونده پزشکی و تکمیل پرسش نامه جمع آوری گردید. آزمایشات تشخیصی در مرکز MRI درمانگاه مطهری شیراز، بیمارستان مرکزی و بیمارستان نمازی شیراز انجام شد.

استخراج DNA : از هر دو گروه مورد مطالعه پس از اخذ رضایت نامه، نمونه خون گرفته شده و استخراج DNA با روش نمک اشباع انجام گردید (۱۰). با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل Biophotometere (آلمان) غلظت DNA استخراج شده بین ۲-۱/۵ میکروگرم بر میکرولیتر تعیین شد. بر اساس توالی ژن Muc6 در سایت NCBI و با استفاده از نرم افزار Oligo یک جفت پرایمر با توالیهای (Forward) 5´-GGCTGCAGAGACACGGTAG-3´ و (Reverse) 5´-CATGGTGCACAGTGGAGAG-3´ طراحی گردید و با تکنیک واکنش زنجیره ای پلیمرازی یک ناحیه bp ۷۳۲ که دربرگیرنده ناحیه پروموتری است، تکثیر گردید. برنامه PCR به صورت ۱ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد، ۱ دقیقه در دمای ۶۲ درجه سانتی گراد و ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد (۳۰ سیکل) بهینه شد. برای تأیید صحت انجام واکنش، محصول PCR بر روی ژل آگارز دو درصد الکتروفورز گردید و با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی و با دستگاه Gel documentation عکس برداری شد. در صورت شارپ بودن باند مورد نظر و عدم وجود دایمر پرایمر، ۵۰ میکرولیتر از محصول PCR جهت توالی یابی با پرایمر Reverse به خارج از کشور ارسال گردید. در نهایت توالیهای به دست آمده با نرم افزار Chromas مشخص شده و با نرم افزار Seqman مقایسه گردیدند.

روش های آماری: به منظور بررسی ارتباط پلی مورفیسم پروموتر ژن Muc6 و استعداد ابتلا به زخم پپتیک از روشهای آماری کای دو(χ^2)، رگرسیون لجستیک و محاسبه OR با فاصله اطمینان ۹۵ درصد ، توسط نرم افزار SPSS16، استفاده گردید.

نتایج

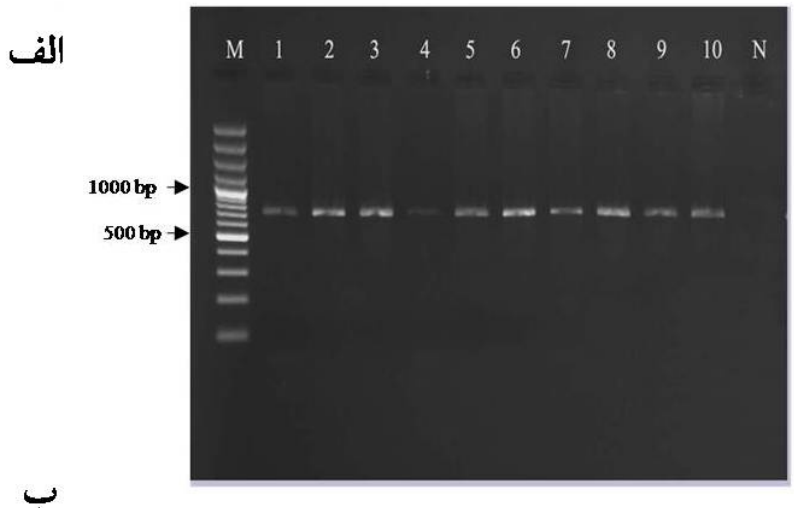
مشخصات جمعیت مورد مطالعه: مشخصات افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در جمعیت گروه بیمار تعداد زنان ۲۰ نفر (۴۰ درصد) و تعداد مردان ۳۰ نفر (۶۰ درصد) بود که بیانگر شیوع بالاتر بیماری در مردان نسبت به زنان است. همچنین مقایسه دامنه سنی زنان و مردان مبتلا به زخم پپتیک نشان می دهد که سن بروز این بیماری در مردان کمتر از زنان می باشد (جدول۱).

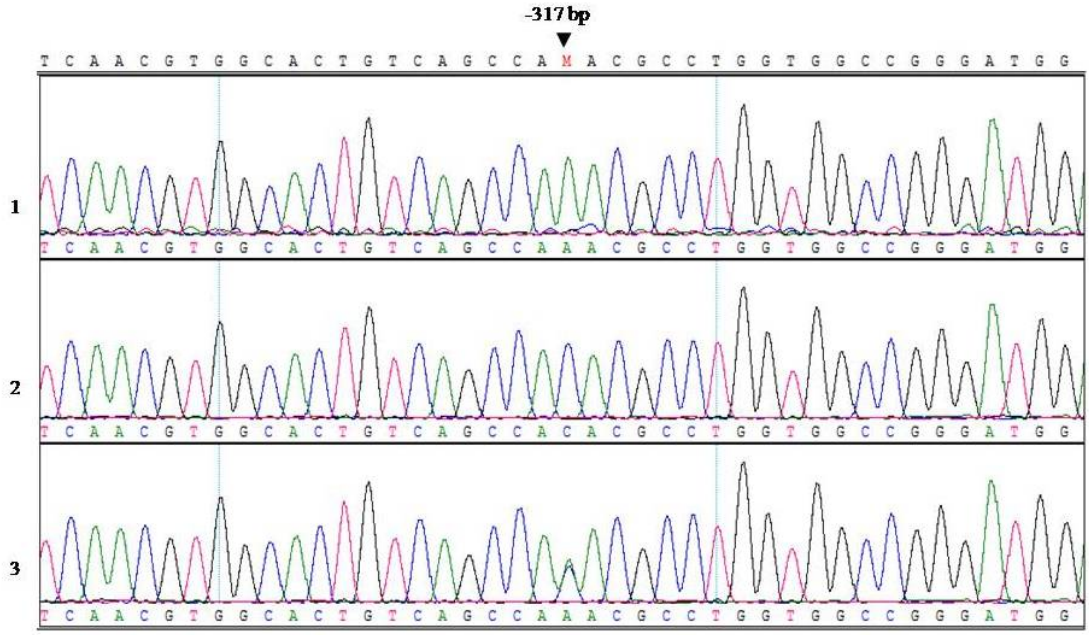
جدول۱- مشخصات جمعیت مورد مطالعه و بررسی فاکتورهای خطر در ابتلا به بیماری زخم پپتیک

مشخصات	گروه کنترل	گروه بیمار	OR (95% CI)	P
تعداد نمونه ها	۵۰	۵۰		
زخم معده	-	۱۴		
زخم دوازدهه	-	۳۶		
جنسیت				
مرد	۳۰	۳۰		
زن	۲۰	۲۰		
میانگین سنی (سال)	۴۷/۲ ±۱۴/۸	۴۶/۹ ± ۱۶/۸		
میانگین سن بروز زخم معده	-	۴۳/۶ ± ۱۱/۴		
میانگین سن بروز زخم دوازدهه	-	۳۲/۵ ± ۷/۶		
عادت به کشیدن سیگار				
خیر	۴	۵	۱	-
آری	۳۵	۳۳	۱/۳ (۰/۳۳ – ۵/۴)	۰/۷
مصرف داروهای NSAID				
خیر	۳۸	۱۳	۱	-
آری	۱	۲۵	۷۳ (۸/۹ – ۵۹۴)	< ۰/۰۰۱

جدول ۲- ارتباط بین پلی مورفیسم پروموتر ژن Muc6 با خطر ابتلا به بیماری زخم پپتیک

ژنوتیپ	گروه کنترل	گروه بیمار	OR (95% CI)	P
ژنوتیپ				
GG	۴۲	۳۰	۱	
TG	۸	۱۵	۲/۶ (۰/۹۸–۶/۹)	۰/۰۵
TT	۰	۴		
TT+TG	۸	۱۹	۳/۳ (۱/۲۸–۸/۶)	۰/۰۱
آلل				
G	٪۹۲	٪۷۷		
T	٪۸	٪۲۳		





شکل۱- الف: A- الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگاروز دو درصد. در این شکل Lane M مارکر ۱۰۰ جفت بازی، ۱۰-۱Lane محصول PCR پروموتر ژن Muc6 و Lane N کنترل منفی را نشان می دهد. ب- مقایسه توالیهای مختلف با نرم افزار Seqman. ۱، ۲ و ۳ نشان دهنده توالی افردای است که در نوکلئوتید ۳۱۷- به ترتیب ژنوتیپ AA، CC و CA را نشان می دهند. با توجه به این که توالی یابی با پرایمر Reverse صورت گرفته است در موقعیت ۳۱۷- نوکلئوتید های G و T به ترتیب بصورت C و A مشاهده می شود.

نتایج حاصل از آنالیز داده ها نشان می دهد که سن بروز زخم دوازدهه از زخم معده کمتر بوده و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار است (t = ۲/۱, P = ۰/۰۴).

بررسی اثر مصرف داروهای NSAID به عنوان یک ریسک فاکتور در استعداد ابتلا به زخم پپتیک نشان داد که مصرف داروهای NSAID در بین گروه بیمار در مقایسه با افراد گروه کنترل بیشتر بوده و این اختلاف از لحاظ آماری

معنی دار می باشد (95% CI= ۸/۹ – ۵۹۴, P < ۰/۰۰۱ OR = ۷۳,).

مقایسه عادت به کشیدن سیگار در دو گروه کنترل و بیمار نیز نشان داد که تعداد افراد سیگاری در بین بیماران نسبت به گروه کنترل اختلاف آماری معنی دار را نشان نمی دهد (OR = ۱/۳, 95% CI= ۰/۳۳ – ۵/۴, P = ۰/۷).

تعیین پلی مورفیسم در پروموتر ژن Muc6 : به منظور تکثیر ناحیه ای از پروموتر ژن Muc6، از تکنیک PCR استفاده شد. شکل ۱-الف تصویر باند مورد نظر را روی ژل آگارز دو درصد نشان می دهد. همان طور که در این شکل مشخص است قطعه مورد نظر با طول ۷۳۲ bp به صورت تک باند و شارپ دیده می شود.

شناسایی پلی مورفیسم در پروموتر ژن Muc6 : به منظور شناسایی پلی مورفیسم های پروموتر ژن Muc6 در جمعیت مورد مطالعه، ناحیه تکثیر شده توالی یابی شد. جهت تعیین پلی مورفیسم در این ناحیه، تمامی توالیهای به دست آمده توسط نرم افزار seqman با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج نشان داد که در موقعیت ۳۱۷- یک SNP وجود دارد که شامل جایگزینی G به T است و مطابق با پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (rs: 6597947) گزارش شده در سایت NCBI می باشد (شکل ۱-ب).

بررسی ارتباط ژنوتیپها و آللها با خطر ابتلا به زخم پپتیک: بررسیها نشان می دهد که توزیع ژنوتیپ، در جمعیت سالم از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت می کند(χ^2 = ۱/۹۲, df=۱, P>۰/۰۵). توزیع ژنوتیپی و فراوانی آللی پروموتر ژن Muc6 در جایگاه نوکلئوتید ۳۱۷- و ارتباط آن با استعداد ابتلا به زخم پپتیک در جدول ۲ آورده شده است.

مقایسه فراوانی آلل T در افراد بیمار با گروه کنترل نشان می دهد که فراوانی آلل T در جمعیت افراد بیمار بیشتر از گروه کنترل می باشد که از لحاظ آماری معنی دار است (χ^2= ۸/۹۴, df= ۱, P < ۰/۰۰۵).

آنالیز آماری داده ها بیانگر آن است که ژنوتیپهای TT+TG خطر ابتلا به زخم پپتیک را بیش از ۳ برابر افزایش می دهد (OR = ۳/۳, 95% CI= ۱/۲۸ – ۸/۶, P < ۰/۰۱). همچنین با افزایش تعداد آلل پر خطر (T) از ۰ به ۱ و ۲، خطر ابتلا به بیماری افزایش می یابد (χ^2 for linear = ۶/۴, P = ۰/۰۱ trend).

بحث

بیماری زخم پپتیک، یک بیماری شایع است به طوری که ۱۰ درصد افراد جمعیت، در طول عمر خود به این بیماری مبتلا می شوند. اگر چه با ریشه کنی نسبی عفونت *هلیکوباکتر پیلوری*، شیوع این بیماری و عواقب آن کاهش یافته است، اما تاکنون مسائلی چون کنترل قطعی عفونت *هلیکوباکتر پیلوری*، جلوگیری از به وجود آمدن و گسترش این زخمها در مصرف کنندگان آسپیرین و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) حل نشده باقی مانده است (۱۳). لذا، شناخت عوامل ژنتیکی- محیطی مؤثر در ابتلا به این بیماری از اهمیت به سزایی برخوردار است.

نتایج حاصل از بررسی داده ها در جمعیت این مطالعه نشان می دهد که تمامی بیماران مبتلا به زخم پپتیک، دارای سابقه عفونت به *هلیکوباکتر پیلوری* هستند که تأیید کننده نقش *هلیکوباکتر پیلوری* در ابتلا به زخم پپتیک می باشد (۷). همچنین در مطالعه ای که توسط مبارکی و همکاران انجام گرفت گزارش گردیده است که بعضی از فاکتورهای ویرولانس *هلیکوباکتر پیلوری* با التهاب معده – دوازدهه ارتباط دارد (۱).

همچنین نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که خطر ابتلا به زخم پپتیک در بین مصرف کنندگان ترکیبات NSAID بیشتر است (95% CI= ۸/۹ – ۵۹۴, P < ۰/۰۰۱ OR = ۷۳,). پروستاگلاندین ها، از جمله پروستاگلاندین های E و I، که از مهمترین واسطه های ایجاد التهاب می باشند، در سراسر لوله گوارش به خصوص در موکوس

دوازدهه و معده تولید می شوند و در حفاظت از تمامیت لایه مخاطی، کنترل جریان خون مخاط و حفاظت علیه عوامل مخرب نقش دارند. ترکیبات NSAID با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز مانع تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین ها می گردد. بدین ترتیب مهار تولید پروستاگلاندین توسط ترکیبات NSAID، موجب صدمه به مخاط و افزایش خطر ابتلا به زخم پپتیک می شود (۱۱).

نتایج به دست آمده از این مطالعه، ارتباط عادت به کشیدن سیگار و خطر ابتلا به زخم پپتیک را تأیید نمی کند (۰/۷ = P, ۵/۴ – ۰/۳۳ =CI 95% ,۱/۳ = OR). با توجه به اینکه گزارش شده است که مصرف سیگار خطر سوراخ شدگی زخمهای پپتیک را ده برابر افزایش می دهد (۱۴)، بنظر می رسد که مصرف سیگار، بیشتر با طولانی شدن مدت بیماری و عدم بهبود و التیام سریع زخمها همراه باشد؛ که احتمالاً این امر ناشی از کاهش تولید پروستاگلاندین ها، افزایش تولید اسید و کاهش تولید بیکربنات در اثر مصرف سیگار است (۱۴).

مهم ترین نقش لایه مخاطی محافظت از سلولهای اپی تلیوم سطحی لوله گوارش در برابر اسید، پروتئازها، ضربات مکانیکی و میکروارگانیسم های بیماری زا محافظت می باشد که توسط سلولهای گابلت اختصاصی اپی تلیوم استوانه ای معده ای – روده ای ساخته می شود. مهم ترین ترکیب موکوس که مسئول خصوصیات ویسکوزیته ای، ارتجاعی و ژل مانند آن است، موسینها می باشند (۱۲). تولید موسین و ترشح آن از سلولهای اپی تلیال، مکانیسم مشترکی است که پستانداران استفاده می کنند تا مخاط را در مقابل آسیبها محافظت کنند. بیان ژنهای موسین، اختصاصی بافتی است و سنتز آنها تحت کنترل مسیرهای پایدار و تنظیم شده می باشد. مسیر پایدار مسئول سنتز مداوم سطح پایه ای از موسینهاست در حالی که مسیر تنظیم شده در پاسخ به محرکهای محیطی یا فیزیولوژیک موجب افزایش بیان موسین ها می شود (۱۲). با توجه به اینکه در ناحیه پروموتری ژنهای موسین توالیهای تنظیمی متعددی وجود دارد و مسیرهای تنظیمی و پایدار، اثر خود را از طریق این توالیها اعمال می کنند، بنابراین تغییرات نوکلئوتیدی در این نواحی می تواند بر بیان ژنهای موسین تأثیرگذار باشد (۹). قبل از جایگاه آغاز رونویسی در ژن Muc6 توالیهای تنظیمی وجود دارند که شروع رونویسی و میزان بیان ژن را کنترل می کنند.

در این مطالعه نشان داده شد که پلی مورفیسم G/T ۳۱۷– پروموتر ژن Muc6 با خطر ابتلا به زخم پپتیک ارتباط معنی داری دارد به طوری که حضور آلل T خطر ابتلا به این بیماری را افزایش می دهد. با توجه به مجاورت این SNP با عناصر تنظیمی متصل شونده به پروتئینهای SP و NFκβ، ممکن است حضور آلل T در این جایگاه، بر عملکرد این عناصر تأثیر گذاشته، منجر به تغییر بیان ژن Muc6 گردد و به نوبه خود خطر ابتلا به زخم پپتیک را افزایش دهد.

در صورتی که این مطالعه در جمعیتهای دیگر و در سطح وسیع تری انجام شود و نتایج مشابهی حاصل گردد، این SNP می تواند به عنوان یک مارکر مولکولی در غربالگری افراد مستعد به زخم پپتیک بررسی شود و در پیشگیری از ابتلا به این بیماری کمک کننده باشد.

علاوه بر این بررسی پلی مورفیسم پروموتر ژنهای دیگری از خانواده موسینها که جایگاه بیان آنها در معده و دوازدهه است، می تواند به شناخت بیشتر نقش این پروتئینها در اتیولوژی بیماری زخم پپتیک کمک کند.

منابع

۱– مبارکی، م.، روغنیان، ر.، آزرم، ط.، زرکش اصفهانی، س.ح.، دقاق زاده، ح. (۱۳۹۰) تشخیص همزمان ژن cagA و آللهای ژن vacA باکتری *هلیکوباکتر پیلوری* در بیماران مبتلا به التهابات دستگاه گوارش با روش Multiplex PCR. مجله زیست شناسی، ۲۴:۶، ص. ۹۰۳–۸۹۵.

2- Bell, A., Sellers, L., Allen, A., Cunliffe, W., Morris, E. and Ross-Murphy, S. (1985) Properties of gastric and duodenal mucus: effect of proteolysis, disulfide reduction, bile, acid, ethanol, and hypertonicity on mucus gel structure. *Gastroenterology*, 88, 269-280.

3- De Bolos, C., Real, F.X. and Lopez-Ferrer, A. (2001) Regulation of mucin and glycoconjugate expression: from normal epithelium to gastric tumors. *Front Biosci*, 6, D1256-1263.

4- Ho, S.B., Roberton, A.M., Shekels, L.L., Lyftogt, C.T., Niehans, G.A. and Toribara, N.W. (1995) Expression cloning of gastric mucin complementary DNA and localization of mucin gene expression* 1. *Gastroenterology*, 109, 735-747.

5- Hollingsworth, M.A. and Swanson, B.J. (2004) Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nature Reviews Cancer*, 4, 45-60.

6- Kim, B.C., Kim, W.Y., Park, D., Chung, W.H., Shin, K. and Bhak, J. (2008) SNP@ Promoter: a database of human SNPs (single nucleotide polymorphisms) within the putative promoter regions. *BMC bioinformatics*, 9, S2.

7- Leoci, C., Ierardi, E., Chiloiro, M., Piccioli, E., Matteo, G.D., Misciagna, G. and Giorgio, I. (1995) Incidence and risk factors of duodenal ulcer: a retrospective cohort study. *Journal of clinical gastroenterology*, 20, 104.

8- Lu, C.L., Chang, S.S. and Wang, S.S. (2004) Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to. *Gastrointestinal endoscopy*, 60, 34-38.

9- Mall, A.S. (2008) Analysis of mucins: role in laboratory diagnosis. *Journal of clinical pathology*, 61, 1018.

10- Miller, S., Dykes, D. and Polesky, H. (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*, 16, 1215.

11- Mizushima, T. (2007) Various stress proteins protect gastric mucosal cells against non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*, 15, 67-73.

12- Moniaux, N., Escande, F., Porchet, N., Aubert, J.P. and Batra, S.K. (2001) Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci*, 6, 1192-1206.

13- Papatheodoridis, G.V., Sougioultzis, S. and Archimandritis, A.J. (2006) Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4, 130-142.

14- Parasher, G. and Eastwood, G.L. (2000) Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 12, 843.

15- Reis, C.A., David, L., Carvalho, F., Mandel, U., Bolós, C., Mirgorodskaya, E., Clausen, H. and Sobrinho-Simões, M. (2000) Immunohistochemical study of the expression of MUC6 mucin and co-expression of other secreted mucins (MUC5AC and MUC2) in human gastric carcinomas. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 48, 377.

16- Wang, D. and Sadée, W. (2006) Searching for polymorphisms that affect gene expression and mRNA processing: example ABCB1 (MDR1). *The AAPS Journal*, 8, 515-520.

Association of -317 G/T polymorphism of Muc6 gene promoter with increased risk of peptic ulcer disease

Kamali Sarvestani A.[1], Moghanibashi Mansourieh M.M.[2], Mohammadi Nejad P.[3], Kohan L.[1] and Kamali Sarvestani E.[4]

[1] **Biology Dept., Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, I.R. of Iran**

[2] **School of Medicine, Kazeroon Branch, Islamic Azad University, Kazeroon, I.R. of Iran**

[3] **Biology Dept., Shahr e Kord Branch, Islamic Azad University, Shahr e Kord, I.R. of Iran**

[4] **Autoimmune Diseases Research Center, Shiraz, I.R. of Iran**

Abstract

Mucins are high molecular weight glycoproteins that form a major component of mucus gel layer and protect the underlying epithelium in the gastrointestinal tract versus acid, pathogen and etc. Regarding to high and specific expression of Muc6 gene in gastric and duodenum, deregulated expression of it in peptic ulcer disease and role of promoter polymorphisms in gene expression, in this study, was investigated association of Muc6 gene promoter polymorphisms with risk of peptic ulcer disease by using PCR and sequencing, for the first time. Results indicated that frequency of T allele in -317 position of muc6 gene promoter increased significantly in patients in compared to controls (χ^2= 8.94, df=1, P < 0/005). In the dominant effect of the T allele (comparison between TT+TG vs. GG), TT+TG genotypes significantly increased 3-fold the risk of peptic ulcer (OR=3.3, 95% CI= 1.28-8.6, P=0.01). T allele in this position may be decrease expression of Muc6 gene.

Key words: Muc6- Peptic ulcer disease- Promoter polymorphism