ژنتیک نوین
دوره سوم ، شماره۲ ، تابستان ۱۳۸۷
صفحه۶۳-۵۵

بررسی بیان ژن مهار کننده بافتی نوع یک(TIMP1) در نمونه های ریوی مصدومین شیمیائی مواجه شده با گاز خردل

ارزن زرین آ[۱]، بهمنش م[۱*]، قانعی م[۲]، تولایی م[۲]
۱- گروه ژنتیک، دانشکده علوم ، دانشگاه تربیت مدرس، تهران ایران، صندوق پستی: ۱۷۵-۱۴۱۱۵
۲- مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، تهران، ایران
*نویسنده مسئول مکاتبات، آدرس الکترونیکی: behmanesh@modares.ac.ir

چکیده

اکثر مصدومین شیمیائی جنگ تحمیلی به بیماری ریوی برونشیولیت مبتلا هستند. با استفاده از تکنیک ELISA مشخص شده است که مقدار پروتئین فاکتور رشد تغییر دهنده (TGF-β1) در مایع برونشیولی آلوئولی(Bronchoalveolar Lavage, BAL) افراد مصدوم افزایش یافته است. TGF-β دارای وظایف مختلفی می باشد که القای بیان ژنهای مهار کننده‌های بافتی ماتریکس متالوپروتئینازها (TIMPs) یکی از اعمال این فاکتور می باشد که به نوبه خود منجر به تجمع ماتریکس خارج سلولی می شود. TIMP1 یکی از اعضای مهم خانواده مهار کننده‌های بافتی متالوپروتئینازها است که در هموستاز ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی بازی می کند. در این طرح نیز به منظور بررسی اثر افزایش TGF- β1 بر روی TIMP1، بیان این ژن در نمونه‌های ریه افراد مصدوم شده با سولفور موستارد و افرادکنترل مقایسه شد. با روش برونکوسکوپی و استفاده از پنس های مخصوص ۱۴ نمونه ریوی از گروه سالم و ۲۱ نمونه از افراد مصدوم جمع آوری شده و بعد از استخراج RNA، cDNA تک‌رشته ای ساخته شد. با استفاده از تکنیک semi-quantitative RT-PCR میزان بیان TIMP1 دراین نمونه‌ها بررسی گردید. بیان ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیان ژن TIMP1 به طور معنی داری در گروه مصدومین دچار افزایش می شود. نتایج ما پیشنهاد می‌کند که TIMP1در فرایند بازآرائی مجاری هوائی و بهبود بیماری مزمن ریه مصدومین دخیل بوده و افزایش بیان این ژن احتمالا سبب کاهش تجزیه ماتریکس خارج سلولی در سلول‌های مجاری هوائی مصدومین می شود.

واژه های کلیدی

مصدومین شیمیائی سولفور موستارد،
مهار کننده ی بافتی متالوپروتئینازها نوع۱ (TIMP1)،
Semi- quantitative RT-PCR

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]

مقدمه

سولفور موستارد (SM) خالص به صورت مایع شفاف، بی رنگ، تقریبا بدون بو و چربی دوستی است که به راحتی به بافت اپیتلیوم نفوذ می کند (۱). در افراد فاقد پوشش مناسب که در معرض این ترکیب قرار می گیرند اندام های پوست، مجاری هوائی و چشم دارای احتمال آسیب دیدگی بالاتری هستند (۲). آخرین استفاده نظامی از آن در جنگ ایران و عراق (۱۹۸۰–۱۹۸۸) بود که توسط رژیم بعث عراق علیه افراد نظامی و غیر نظامی ایران مورد استفاده قرار گرفت وسبب مصدوم شدن حدود ۱۰۰۰۰۰ نفرگردید. در حال حاضر یک سوم این تعداد از ناراحتی های ثانویه حاصل از این گاز رنج می‌برند(۳).

در یک مطالعه در ایران، ۳٤۰۰۰ نفر از رزمندگان در قید حیات که سابقه مسمومیت با SM را داشتند از نظر ابتلا به ناراحتی‌های ثانویه‌ی شایع مربوط به این ترکیب، مورد غربال‌گری قرار گرفتند. ٤۲/۵ درصد از این جمعیت دارای اختلال در تست عملکرد تنفسی، ۳۹/۳ درصد دارای یافته‌های غیر طبیعی در معاینه چشم و ۲٤/۵ درصد دارای یافته‌های غیر طبیعی در معاینه پوست بودند. لازم به ذکر است که وجود یکی از این یافته‌ها در هر یک از بیماران به معنایی فقدان سایر موارد نبوده و در بعضی از بیماران بیش از یک یافته غیر طبیعی وجود داشت (٤).

بیماری مزمن ریه عامل اصلی ناتوانی و مرگ و میر در بین مصدومین شیمیائی می‌باشد. مطالعات مختلف نشان داده است که برونشیولیت انسدادی (اوبلیتران) (Constrictive or Obliterative Bronchiolitis) شایع‌ترین بیماری ریوی در مصدومین شیمیائی ایرانی است (۵، ٦). به دام افتادن هوا در ریه (Air Trapping) ، کاهش موزائیکی پارانشیم ریه، نامنظم و گشاد شدن مجاری هوائی بزرگ، ضخیم شدن دیواره برونش‌ها و تیغه های بین لوبولی از علائمی بود که در این بیماران مشاهده شد که همگی موید بیماری برونشیولیت انسدادی می باشند(۷).

مطالعات متعدد نشان داده است که اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی مختلف از جمله مسیرهای مرتبط با گیرنده فاکتور رشد اپی تلیالی(۸) (EGFR, Epithelial growth factor receptor) ، مسیرهای پیام رسانی فاکتور تغییر دهنده ی رشد(۹–۱۱) ,(TGF-β Transforming growth factor-β)، مسیر پیام رسانی فاکتور آلفای نکروز کننده توموری(۱۲) (TNF-α, Tumor Necrosis Factor-α) و مسیر پیام رسانی فاکتور رشد اپیتلیال عروقی(۱۳، ۱٤) (VEGF, Vascular epithelial growth factor) دارای نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های مختلف ریوی می‌باشند.

در مطالعه‌ای که با استفاده از تکنیک ELISA بر روی مایع برونشی آلوئولی(Bronchoalveolar Lavage , BAL) مصدومین شیمیائی سولفور موستارد مربوط به جنگ تحمیلی و افراد سالم انجام شد، مشخص گردید که مقدار پروتئین TGF-β1 در مایع BAL افراد مصدوم افزایش یافته است [۱۵]. TGF-β1سیتوکین چند کاره ای (Multi Functional Cytokine) است که به صورت اتوکرین، پاراکرین و گاهی اندوکرین عمل کرده (۱٦)و مسئول تنظیم فرایندهای مختلفی از جمله هموستاز ماتریکس خارج سلولی، تکثیر سلولی ، آپوپتوز ،ترمیم زخم ها و آنژیوژنز می‌باشد(۱۷–۲۱). تمرکز ما در این مطالعه بر روی بررسی تغییرات ژن پائین دست TGF-β1 که بر هموستاز ماتریکس خارج سلولی موثر است، بود.

ماتریکس خارج سلولی دارای وظایف مهمی می باشد که حمایت ساختاری (Structural Support)، اتصال سلول ها و ممانعت از حرکت ماکرومولکول‌ها و مایع خارج سلولی از مهمترین آنها است. سلول‌های موجود در هر بافت خاص دارای ترکیب ویژه‌ای از اجزای سازنده ماتریکس خارج سلولی می‌باشند که به اعمال تخصصی آنها کمک می کند(۱۰).

ماتریکس متالو پروتئینازها (MMPs, Matrix Metalloproteinases) مسئول تجزیه پروتئین های ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه بوده و فعالیت آنها توسط مهار کننده‌های بافتی متالو پروتئینازها (TIMPs, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases)کنترل می شود. خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها(MMPs) یا ماتریکسین ها حاوی ۲٦نوع اندوپپتیداز وابسته به روی(Zinc Dependent Endopeptidase) هستند که در pH خنثی فعالیت می کنند. بر اساس نوع سوبسترا، تشابه توالی و موتیف ها، MMPها به چهارزیر گروه کلاژناز ها،

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]

استروملایزین‌ها، ژلاتیناز ها و MMPهای غشائی(MT_MMP) تقسیم می شوند. کلاژنازها شامل MMP1,8,13 است و کلاژنI,II,IIIو، اگرکان، تناسکین و فیبرونکتین از مهمترین سوبسترا های این زیرگروه می باشد. استروملایزین‌ها شامل MMP3,10,11 است که اجزای غشای پایه از جمله کلاژن IV,III,Vو،لامینین و فیبرونکتین را برش داده و تجزیه می‌کنند. ژلاتینازها (MMP2,9) نیز کلاژن IVو V، کلاژن دناتوره، الستین و اگرکان را تجزیه می کنند. MMPهای ١٤ الی ٢٥ جز گروه MT-MMP هستند و سوبستراهای این گروه متشکل از کلاژنIو III، اگرکان، تناسکین، نیدوژن و فیبرونکتین می باشند. همچنین ژیموژنهای بعضی از MMP ها نیز توسط این گروه به فرم فعال تبدیل می‌شود(٢٢، ٢٣).

TIMPها مهارکننده های فیزیولوژیک متالوپروتئیناز ها هستند وتاکنون چهار نوع از آنان شناسائی شده است که به صورت4 و TIMP1, 2, 3 نشان داده می شوند. TIMP1 وTIMP2 به صورت محلول به فضای بیرون سلولی ترشح می شوند، ولی TIMP3 به ماتریکس خارج سلولی متصل بوده و آزاد نیست. TIMP4 نیز به طور عمده در بافت عروقی یافت می شود. TIMP با MMP با نسبت ١:١ تشکیل کمپلکس داده و بدین ترتیب عمل پروتئیناز مهار می شود. TIMP1 اکثر MMP ها را مهار کرده و همچنین پروتئین اصلی کنترل کننده فعالیت MMP9(که نقش عمده ای در بیماری های مختلف ریه دارد) می باشد (٢٤).

ژن *TIMP1* با طول ٤٥٠١ جفت باز بر روی کروموزوم١١و درون اینترون شماره٦ ژن سیناپسین قرار گرفته و دارای ٦ اگزون می باشد. بیان این ژن توسط سیتوکین ها و هورمون های متعددی کنترل می شود که TGF-β یکی از مهمترین آنها می باشد. پروتئین اولیه (proprotein) دارای ١٨٤ اسید آمینه می باشد که ٢٣ اسید آمینه اول به عنوان پپتید نشانه عمل کرده و در حین ورود به شبکه آندوپلاسمی خشن(RER) از بقیه پروتئین جدا می شود. پروتئین بالغTIMP1 به صورت گلیکوزیله بوده و وزن مولکولی آن ٢٨/٥ کیلو دالتون می باشد. این پروتئین به غیر از 19 وMMP14، بقیه MMPها را مهار کرده و همچنین قادر است به فرم غیر فعال MMP9 (Pro-MMP9) نیز متصل شود. در انتهای آمینی TIMP1 اسید آمینه سیستئین(Cys) قرار دارد که با در بر گرفتن اتم روی MMP ها مانع عمل آنها می شود(٢٥).

*TGF-β1*در حالت طبیعی بیان ژنهای*MMP* و *TIMP* را تنظیم کرده و بدین ترتیب تجزیه و تولید اجزای ماتریکس را در حالت تعادل نگه می دارد. افزایش یا کاهش بیانTGF-β1 می‌تواند سبب به هم خوردن این تعادل شده ودر نهایت منجر به ایجاد بیماری‌های مختلفی از جمله بیماری های ریوی گردد. در یک سری از مطالعات مشخص شده است که افزایش بیان *TGF-β1* منجر به افزایش بیان *TIMP1* می شود[١٠]. در این طرح با توجه به نقش کلیدی *TIMP1* به عنوان یکی از اعضای مهم مهارکننده های بافتی متالوپروتئیناز ها و نقش احتمالی که این ژن می تواند در پاتوژنز بیماری ریوی مصدومین شیمیائی داشته باشد به بررسی بیان و مقایسه آن در بین نمونه های ریوی گرفته شده از گروه مصدوم و کنترل پرداختیم.

مواد و روش‌ها

جمع آوری نمونه ها

جهت انجام این تحقیق نمونه های بافت های ریوی از بخش برونکوسکوپی مجتمع بیمارستانی بقیه ا...الاعظم توسط پزشکان فوق تخصص ریه جمع آوری شدند. این نمونه گیری در فاصله زمانی آبان ١٣٨٦ تا مرداد ١٣٨٧ انجام شد. . این نمونه ها به دو گروه مصدومین شیمیائی دارای سابقه مواجهه با سولفور موستارد و افراد شاهد تفکیک شدند. گروه مصدومین شامل افرادی بودند که به دلیل ناراحتی‌های ریوی ناشی از مسمومیت قبلی با سولفور موستارد و به دستور پزشکان فوق تخصص ریه تحت عمل برونکوسکوپی قرار گرفته بودند. گروه کنترل نیز شامل افرادی بودند که به منظور تشخیص بیماری ریه تحت عمل برونکوسکوپی قرار می‌گرفتند ولی هیچ گونه علائم بیماری‌های ریوی در آنها شناسائی نشد.

نمونه های بیوپسی در میکروتیوب های استریل و عاری از RNase و در تانک ازت مایع قرار داده شد و پس از انتقال به آزمایشگاه، نمونه‌ها تا مرحله استخراج RNA، در دمای ٨٠- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]

ملاحظات اخلاقی

برای رعایت مسائل اخلاقی، قبل از گرفتن نمونه؛ دلایل و علل نمونه گیری هم برای افراد بیمار و هم افراد کنترل کاملا تشریح شده و با جلب رضایت این افراد و گرفتن رضایت نامه کتبی اقدام به نمونه گیری شد.

استخراج محتوای RNA ای واکنش رونویسی معکوس

محتوای RNA نمونه‌ها با استفاده از High pure RNA tissue kit (شرکت Roche) و بر اساس دستور العمل مربوطه از نمونه‌ها استخراج شد که به طور خلاصه شامل مراحل له کردن و هموژنیزاسیون نمونه‌های ریوی، افزودن بافر لیزکننده سلول، تیمار با DNase، شستشو با بافر الکل دار و در نهایت جدا نمودن RNAتام بود. با استفاده از آنزیم ترانسکریپتاز معکوس (Fermantase) و الیگو dT(18) طبق پروتوکول مربوطه ۵-۳ µg از محتوای RNA ای هر نمونه برای ساخت cDNA استفاده شد.

واکنش های زنجیره‌ای پلیمراز PCR

به منظور ارزیابی نسبی بیان ژن*TIMP1* در نمونه‌های ریوی از روش semi-quantitative RT-PCR استفاده شد. پرایمرهای مورد نیاز با استفاده از نرم‌افزار GENERUNNER طراحی شدند. توالی پرایمرها، دمای جفت شدن، طول محصول PCR ، نام و شماره دسترسی به ژن‌های مورد نظر در جدول۱ نشان داده شده است.

جدول ۱

ژن	پرایمر	ترادف	دمای جفت شدن	طول محصول
TIMP1 (NM_003254)	F	AGACACCAGAGAACCCACCATGGC	۵۶	۶۷۳
	R	GCAGGCTTCAGCTTCCACTCCG	۵۶	
GAPDH (NM_002046)	F	CCAGCCGAGCCACATCGCTC	۵۶	۳۵۹
	R	ATGAGCCCCAGCCTTCTCCAT	۵۶	

پرایمرهای بالادست و پائین‌دست روی اگزون‌های جداگانه طراحی شدند؛ بدین ترتیب آن دسته از محصولات PCR که ناشی از آلودگی با DNA ژنومی باشند، به دلیل تفاوت اندازهٔ قطعهٔ تکثیر شده از محصول RT-PCR قابل تمایز بودند.

جهت تعیین دمای مناسب اتصال پرایمرها از گرادیان PCR برای ژن *TIMP1* و ژن کنترل داخلی استفاده شدو در نهایت دمای ۵۶ درجه سانتی گراد برای هر دو این ژن‌ها انتخاب شد.

به منظور انجام semi-quantitative RT-PCR ، تعداد سیکل مناسب برای هر کدام از ژن‌ها تعیین گردید. بدین منظور PCR در سیکل‌های ۲۸ تا ۳۵ سیکل، انجام گرفت و در نهایت تعداد ۳۰ سیکل برای ژن کنترل داخلی (GAPDH) و ۳۵ سیکل برای ژن *TIMP1* انتخاب شد.

محلول واکنش ۲۵ میکرولیتری PCR شامل ۱۰ میلی مول–Tris HCl، ۱/۵ میلی مول $MgCl_2$ ، ۴ میکرو مول از هر پرایمر، ۱۰۰ میکرو مول از مخلوط داکسی نوکلئوتید ها، ۲ میکرو لیتر ازcDNA و یک واحد آنزیم *Taq* Polymerase (Cinagen) بود.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]

ابتدا مخلوط واکنش به مدت ۲ دقیقه در۹٤ درجه سانتیگراد در دستگاه ترموسیکلرحرارت داده شد. سپس PCR با شرایط زیر به تعداد چرخه‌های از قبل تعیین شده انجام گرفت:
دناتوراسیون(Denaturation) در ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ٤٥ ثانیه، جفت شدن (Annealing) پرایمر ها در ٥٦ درجه سانتیگراد به مدت ٤٥ ثانیه و گسترش (Extension) در دمای ۷۲ درجه به مدت یک دقیقه انجام شد. در نهایت یک مرحله گسترش نیز به مدت ۵ دقیقه در دمای۷۲ درجه سانتی گراد انجام شد.

اندازه گیری شدت باندها و آنالیزهای آماری

محصولات PCR بر روی ژل آگارز یک درصد الکتروفورز شده و بعد از آن ژل در محلول اتیدیوم بromید به مدت ۱۵ دقیقه رنگ آمیزی شد. سپس کلیهٔ ژل‌های آگارز با استفاده از دستگاه Gel documentation (Uvitech، انگلستان) عکس‌برداری و شدت باندها با استفاده از نرم افزار Uvitech اندازه گیری شد. به منظور آنالیزهای آماری از آزمون T–مستقل (SPSS Software, Version16) استفاده شد.

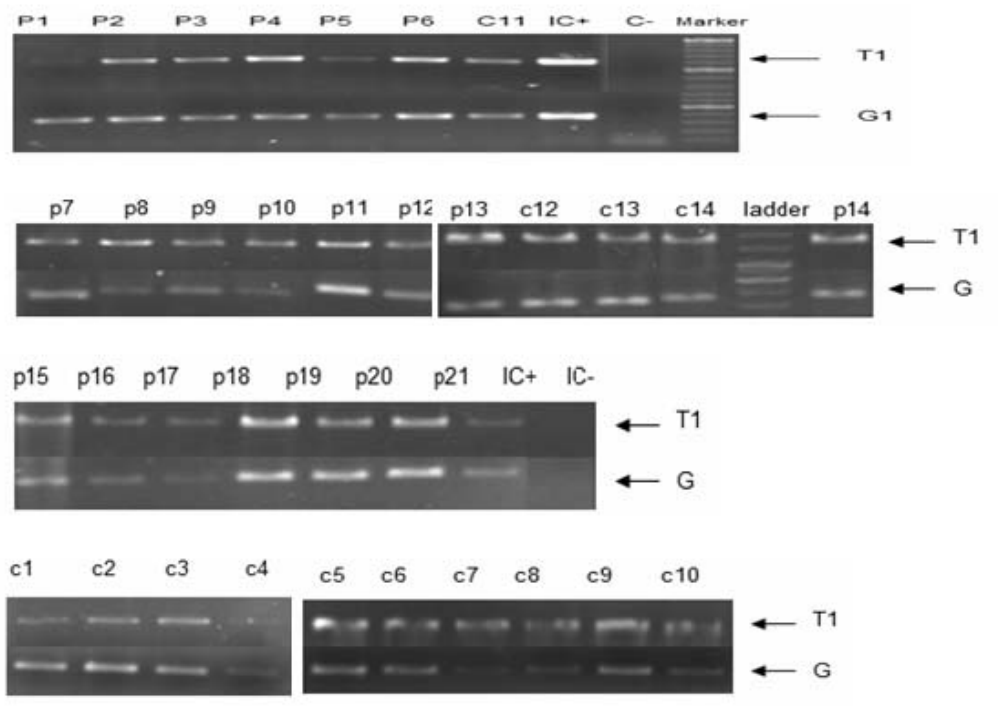
نتایج و بحث

به منظور بررسی نقش ژن *TIMP1* در بیماری مزمن ریوی مصدومین شیمیائی بیان این ژن در نمونه‌های ریوی مصدومین و افراد کنترل با استفاده از تکنیک semi-quantitative RT-PCR بررسی شد.

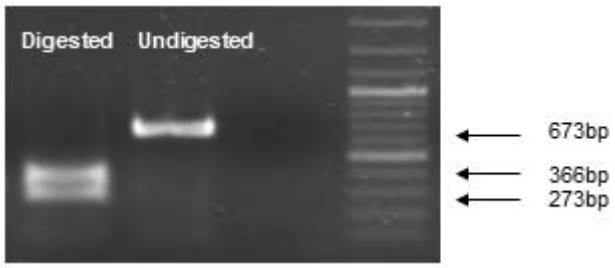
در تمام نمونه‌ها، از ژن *GAPDH* به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. واکنش PCR مربوط به این ژن‌ها و کنترل داخلی به دلیل تشکیل دایمر بین پرایمرهای دو ژن مورد بررسی در دو میکروتیوب جداگانه و در دما و سیکل‌های از قبل تعیین شده انجام شد. در هر آزمایش در کنار نمونه‌های تحت بررسی یک میکروتیوب نیز به عنوان کنترل منفی قرار داشت که در آن به جای نمونه cDNA از آب استریل استفاده شد.

در مجموع ۲۱ نمونه بیمار و ١٤نمونه کنترل در این مطالعه بررسی شدند(شکل ۱). در تمامی این نمونه‌ها باند۳۵۱ نوکلئوتیدی *GAPDH*تشخیص داده شد. از لحاظ آماری باند ۶۷۳ جفت بازی مربوط به *TIMP1* در ۹۳ درصد نمونه‌های کنترل و ۹۰ درصد نمونه های بیماران شیمیائی را شناسائی شد و در ادامه صحت باند مربوطه توسط هضم آنزیمی با آنزیم محدود کننده HinfI تائید گردید (شکل ۲).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]



شکل۱- مقایسه شدت نسبی بیان ژن(T1,673bp)*TIMP1* در نمونه‌های ریوی افراد بیمار (P1-P21) و کنترل(C1-C14). باند ژن کنترل داخلی، +IC : کنترل مثبت PCR و-IC : کنترل منفی PCR :*GAPDH*(G,359bp)

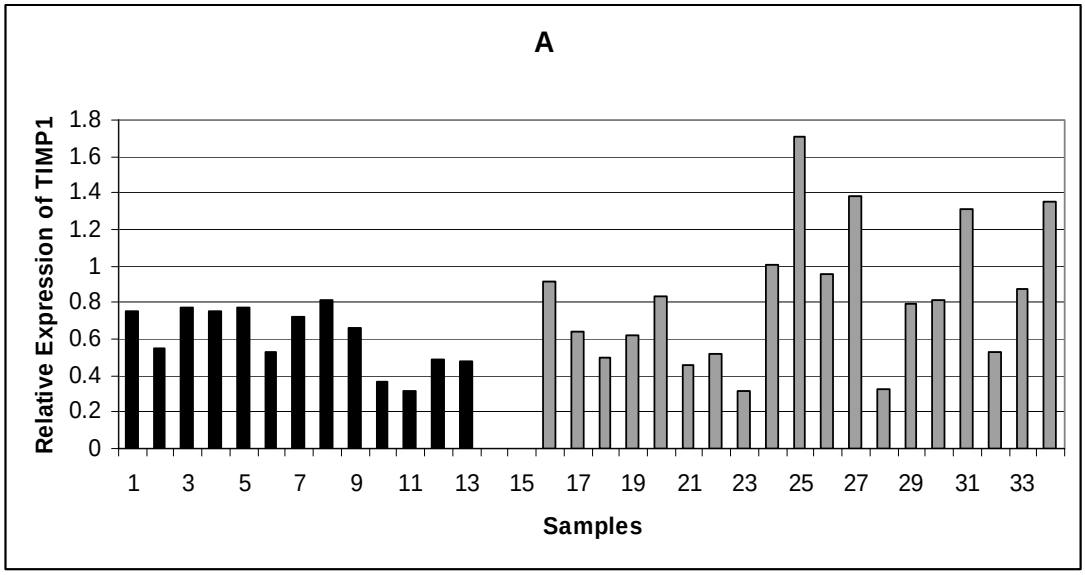


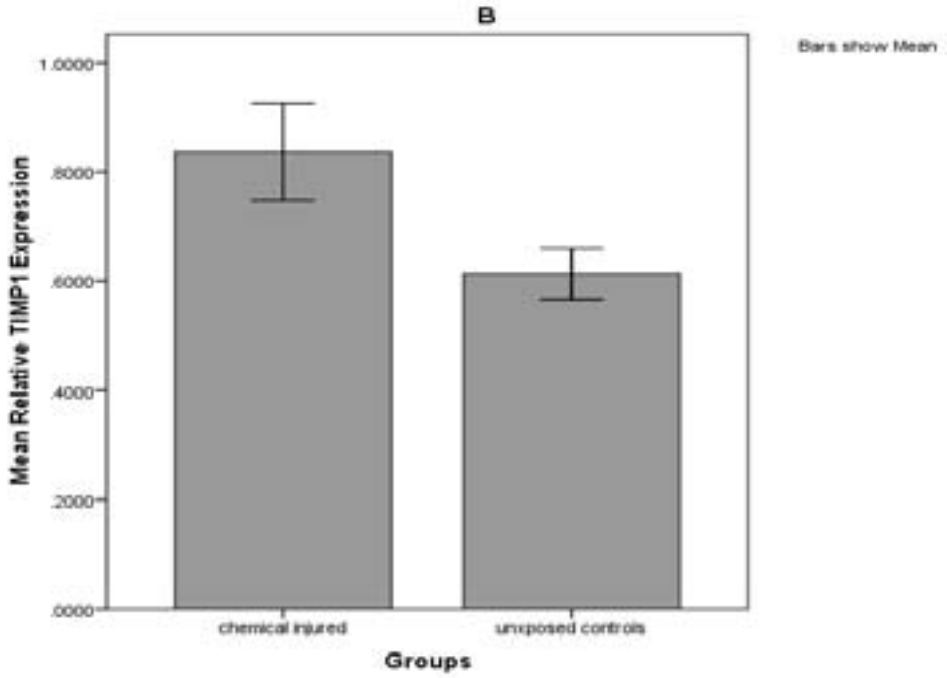
شکل۲-نتایج هضم آنزیمی محصول PCR ژن *TIMP1*با آنزیم Hinf1, در اثر هضم قطعه ی کوتاهی به طول ۲۸ جفت بازنیز ایجاد می شود که به دلیل اندازه کوچک در ژل آگارز قابل تفکیک نبود.

از آنجا که روش بررسی کمیت در این مرحله بـه صـورت نسـبی بود، مقایسه میزان بیان در بین دو گروه مختلف امکان پذیر بود. با توجه به اینکـه آزمـون کولمـوگروف-اسـمیرنوف[1]، نرمـال بـودن توزیع میزان بیان نسبی ژن مورد مطالعـه را نشـان مـی داد ، بـرای مقایسه بیان این ژن در بین دو گروه از آزمـون آزمـون T-مسـتقل استفاده شد. نتایج حاکی از این بود که بیان *TIMP1*به طـور معنـی داری در گروه بیمـاران شـیمیائی افـزایش یافتـه اسـت (P<0.05) (شکل۳) .

[1]- Kolmogorov-Smirnov test

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]





شکل۳-شدت نسبی بیان ژن *TIMP1*در نمونه های کنترل و بیمار.A، شدت نسبی بیان ژن *TIMP1*در نمونه‌های کنترل (ستون‌های سیاه) و بیمار(ستون‌های خاکستری) را به تفکیک هر نمونه نشان می‌دهد.B، همین پارامتر را (با روی هم ریختن نمونه‌های هر گروه) نشان می‌دهد. اندازه گیری در هر نمونه به صورت نسبت شدت باند *TIMP1* به *GAPDH* می باشد و نتایج به صورت MEAN +/- SEM نشان داده شده است.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]

نتایج حاصل از بررسی ما با نتایج مطالعات متعددی در خصوص بیان ژن *TIMP1* در بیماری‌های مختلف مطابقت دارد. مطالعات *Edwards* و همکاران (۱۹۹۶) نشان داد که افزایش بیان *TGF-β1* می‌تواند منجر به افزایش پایداری و تجمع mRNA کد کننده *TIMP1* شود(۲۶). *Basile* و همکاران نشان دادند *TGF-β* در ترمیم آسیب نارسایی خون رسانی به کلیه نقش داشته و طی این روند نیز ژن *TIMP1* در پاسخ به *TGF-β* فعال می‌شود(۲۷). در بررسی که توسط *Eickelberg* و همکاران (۱۹۹۹) انجام گرفت مشخص شد که سلول‌های فیبروبلاست ریه انسان در پاسخ به *TGF-β1* بیان ژن *TIMP1* و پایداری پروتئین حاصل را افزایش می‌دهند (۲۸). داده‌های این تحقیق پیشنهاد می‌کند که افزایش بیان *TIMP1* در ریه بیماران شیمیائی احتمالا به دلیل افزایش *TGF-β1* می‌باشد، به طوری که ابتدا در اثر آسیب به ریه *TGF-β1* ترشح می‌شود که آن نیز به نوبه خود بیان ژن *TIMP1* را القا می‌کند. همچنین به نظر می‌رسد که افزایش *TIMP1* در ناحیه اپی‌تلیالی مجاری هوائی در بیماران شیمیائی منجر به کاهش تجزیه‌ی اجزای تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی در سلول‌های این ناحیه می‌شود که به نوبه خود می‌تواند در باز آرائی مجاری هوائی و ایجاد بیماری مزمن ریوی (برونشیولیت) نقش داشته باشد.

به نظر می رسد که بررسی بیان ایزوفرم های *TGF-β* در نمونه‌های ریوی مصدومین شیمیائی و افراد مبتلا به سایر بیماری های ریوی نتایج ارزشمندی در پی داشته باشد.

سپاس گذاری

از کلیه بیماران که نمونه‌های ریوی آنها کلید انجام این پروژه بود، از دکتر اصلانی ریاست محترم دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... و از پرسنل بخش اندوسکوپی بیمارستان بقیه ا... که در تهیه نمونه های ریوی ما را یاری نمودند صمیمانه قدر دانی می‌گردد. از معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیائی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... و بنیاد ملی نخبگان که زمینه انجام این تحقیق را فراهم نمودند کمال تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Aghanouri R, Ghanei M, Aslani J, Keivani-Amine H, Rastegar F, Karkhane A (2004) Fibrogenic cytokine levels in bronchoalveolar lavage aspirates 15 years after exposure to sulfur mustard. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 287: L1160-1164.

2. Anthony E ، Redington A, Madden J, Anthony JF, RATKO D, William RR, Stephan Th Peter HH (1997) Transforming Growth Factorb1 in Asthma, Measurement in Bronchoalveolar Lavage Flui. Am J Respir Crit Care Med, 156: 642–647.

3. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K Yoshikawa J (2003) Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. Clin Exp Allergy, 33: 595-599.

4. Basile DP, Martin, DR Hammerman MR (1998) Extracellular matrix-related genes in kidney after ischemic injury: potential role for TGF-beta in repair. Am. J. Physiol, 275: 894-903.

5. Bassols A Massague J (1988) Transforming growth factor beta regulates the expression and structure of extracellular matrix chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans. J.Biol. Chem, 263: 3039-3045.

6. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q (2006) Tools used to measure airway remodelling in research. European Respiratory Journal, 29: 596-604.

7. Birkedal-Hansen H (1995) Proteolytic remodeling of extracellular matrix. Current Opinion in Cell Biology, 7: 728-735.

8. Boxall C, Holgate ST Davies DE (2005) The contribution of transforming growth factor-b and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. European Respiratory Journal, 27: 208-229.

9. Branton MH, B.Kopp J (1999) TGF-ß and Fibrosis. Microbes and Infection, 1: 1349-1365.

10. Dickson M, Martin J, Cousins F, Kulkarni A, Karlsson S Akhurst R (1995) Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor-b 1 knock out mice. Development, 121: 1845-1854.

11. Dijke Pt Arthur HM (2007) Extracellular control of TGFβ signalling in vascular development and disease. Nature reviews/ molecular cell biology, 8: 857-869

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]

12. Edwards DR, Lecco KJ, Beaudry PP, Atadja PW, Veillette C Riabowol KT (1996) Differential effects of transforming growth factor-beta 1 on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in young and old human fibroblasts. Exp. Gerontol, 31: 207-223.

13. Eickelberg O, Kohler E, Reichenberger F, S Bertschin, Woodtli T, Erne P, Perruchoud AP Roth M (1999) Extracellular matrix deposition by primary human lung fibroblasts in response to TGF-beta1 and TGF-beta3. Am. J. Physiol, 276: 814-824.

14. Ghanei M, Mokhtari M, Mohammad MM Aslani J (2004) Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. Eur J Radiol, 52: 164-169.

15. Ghanei M, Moqadam FA, Mohammad MM Aslani J (2006) Tracheobronchomalacia and air trapping following mustard gas exposure. Am J Respir Crit Care Med, 173: 304-309.

16. Ghanei M, Tazelaar HD, Chilosi M, Harandi AA, Peyman M, Akbari HM, Shamsaei H, Bahadori M, Aslani J Mohammadi A (2008) An international collaborative pathologic study of surgical lung biopsies from mustard gas-exposed patients. Respir Med, 102: 825-830.

17. Go´mez D, Alonso D, Yoshiji U Thorgeirsson P (1997) Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. Eur J Cell Biol, 74: 111-122.

18. Kehe K Szinicz L (2005) Medical aspects of sulphur mustard poisoning. Toxicology, 214: 198-209.

19. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M Haines D (2003) Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. J Occup Environ Med, 45: 1136-1143.

20. Lagente V, Manoury B, Nénan S, Quément CL, Martin-Chouly C, Boichot E (2005) Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 38: 1521-1530.

21. Lundblad KAL, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG Bates JHT (2005) Tumor Necrosis Factor Alpha Overexpression in Lung Disease, A Single Cause behind a Complex Phenotype. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 171: 1363-1370.

22. Maehara Y, Kakeji Y Kabashima A (1999) Role of transforming growth factor-b 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. J Clin Oncol, 17: 607-614.

23. Matrisian LM (1992) The matrix-degrading metalloproteinases. Bioessays, 14: 455-463.

24. Papirmeister B, Feister AF, Robinson SI Ford RD (1991) Medical Defense Against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications. CRC Press, Boca Raton, FL.

25. Ravitz M Wenner C (1997) Cyclin-dependent kinase regulation during G1 phase and cell cycle regulation by TGF-b. Adv Cancer Res, 71: 165-207.

26. Renshaw B (1946). Mechanism in production of cutaneous injuries by sulfur and nitrogen mustards. In: N. D. C. US Office of Scientific Research and Development, Chemical Warfare Agents and Related Chemical Problems, Washington DC, 479-518.

27. Torrego A, Hew M, Oates T, Sukkar M Chung KF (2007) Expression and activation of TGF-b isoforms in acute allergeninduced remodelling in asthma .Thorax, 62: 307-313.

28. Yang L, Qiu CX, Ludlow A, Ferguson MW, Brunner G, Weyand CF (1999) Active transforming growth factor-beta in wound repair: determination using a new assay. Am. J. Pathol, 154 105-111.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1387.3.2.7.6]