

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



عضویت در خبرنامه



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی



PROPOSAL

پروپوزال

مركز آموزش
پروپوزال نویسی و پایان نامه نویسی

کارگاه آنلاین
پروپوزال نویسی و پایان نامه نویسی



مركز آموزش
روش تحقیق و مقاله نویسی علوم انسانی

کارگاه آنلاین
روش تحقیق و مقاله نویسی علوم انسانی



ISI
Scopus

مركز آموزش
آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترکیه های جستجو

کارگاه آنلاین آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترکیه های جستجو

Association between Polymorphisms of Rs4151667(L9H) CFB Gene and Age-Related Macular Degeneration in a Population in the North West of Iran

Roshanipour N, BSc; Jabbarpour Bonyadi M*, PhD; Jabbarpour Bonyadi MH, MD; Javadzadeh A, MD

University of Tabriz, Tabriz, Iran

* Correspondence: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

Purpose: To investigate the possible association of polymorphisms of rs4151667(L9H) B gene with age-related macular degeneration (AMD) in a population from the North West of Iran.

Methods: In this study, 56 patients with AMD and 144 age-, sex-, and ethnic-matched controls were recruited. Both patients and controls were selected from the North West of Iran. The association of polymorphisms of rs4151667(L9H) CFB gene with AMD was investigated using polymerase chain reaction (PCR) and digested fragment length polymorphism technique (RFLP).

Results: A significant association was found between the polymorphism of rs4151667(L9H) CFB gene and AMD disease. ($P=0.01$ for TT genotype and $P=0.02$ for AT genotype)

Conclusion: The TT genotype increases the likelihood of AMD by 2.6 times as compared to genotypes other than TT, whereas the AT genotype has a protective effect against the disease.

Keywords: AMD, CFB gene, PCR-RFLP, Polymorphism

• Bina J Ophthalmol 2017; 22 (2): 104-109.

Received: 23 July 2016

Accepted: 2 October 2016

ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs4151667(L9H) ژن CFB با بیماری AMD در جمعیت شمال غرب ایران

نسرین روشنی‌پور^۱، دکتر مرتضی جبارپور بنیادی^۲، دکتر محمدحسین جبارپور بنیادی^۳ و دکتر علیرضا جوادزاده^۴

هدف: بررسی همراهی پلی‌مورفیسم rs4151667(L9H) ژن فاکتور B با بیماری تحلیل ماکولای وابسته به سن (AMD) در جمعیت شمال غرب ایران.

روش پژوهش: در این تحقیق، ۵۶ فرد مبتلا به AMD به عنوان گروه بیمار و ۱۴۴ فرد سالم به عنوان گروه شاهد که از نظر سن و جنس و قومیت با گروه بیمار تطابق داشته و هر دو گروه از جمعیت شمال غرب ایران بودند، برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. همراهی پلی‌مورفیسم rs4151667(L9H) از ژن CFB در بیماران مبتلا به AMD با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) و تکنیک پلی‌مورفیسم طول قطعات هضم شده (RFLP) بررسی گردید.

یافته‌ها: بین پلی‌مورفیسم ذکر شده و بیماری AMD ارتباط معنی‌داری وجود داشت (ژنوتیپ TT با $P=0.01$ و ژنوتیپ AT با $P=0.02$).

نتیجه‌گیری: احتمال بروز بیماری AMD در افراد دارای ژنوتیپ TT، ۲/۶ برابر افرادی است که ژنوتیپی غیر از TT دارند و ژنوتیپ AT نقش محافظتی در برابر این بیماری دارد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۵؛ دوره ۲۲، شماره ۲: ۱۰۹-۱۰۴.

• پاسخ‌گو: دکتر مرتضی جبارپور بنیادی (email: jabbarpour@tabrizu.ac.ir)

دریافت مقاله: ۲ مرداد ۱۳۹۵

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد- دانشکده ژنتیک- دانشگاه آزاد تبریز- تبریز- ایران

تایید مقاله: ۱۱ مهر ۱۳۹۵

۲- دانشیار- گروه ژنتیک- قطب تنوع زیستی- گروه علوم جانوری- دانشکده علوم طبیعی- دانشگاه تبریز- تبریز- ایران

- ۳- چشم‌پزشک - مرکز تحقیقات چشم - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران
 ۴- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - تبریز - ایران
 ایمان دانشگاه تبریز - دانشکده علوم طبیعی - قطب علمی تنوع زیستی

مقدمه

تحلیل ماکولای وابسته به سن (AMD: Age-related Macular Degeneration) یک بیماری پیش‌رونده بخش مرکزی شبکیه چشم است که به طور عمده سالمندان با سن بیش از ۶۵ سال را در کشورهای توسعه یافته مبتلا می‌کند.^۱ AMD یک ناهنجاری اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه (RPE: Retinal Pigment Epithelial) است که منجر به تحلیل گیرنده‌های نوری (فتورسپتورها) در مرکز شبکیه و از دست رفتن دید مرکزی غیر قابل برگشت می‌گردد.^۲ ویژگی اصلی این بیماری، تجمع رسوبات زرد رنگ خارج سلولی معروف به دروزن (Drusen) می‌باشد.^{۳-۵} این رسوبات متشکل از گلیکولیپید، پروتئین و بقایای سلولی بوده و حاوی اجزای سیستم کمپلمان، تعدیل و تنظیم‌کننده‌ها و پروتئازها هستند.^۶ AMD از نظر بالینی به دو دسته خشک (GA: Geographic Atrophy) و مرطوب (CNV: Choroidal Neo Vascularization) تقسیم می‌شود که نوع خشک همراه با ایجاد تغییرات در غشای بروک بوده و باعث مرگ آتروفیک سلولی در مرکز شبکیه می‌شود، نوع مرطوب در اثر رشد غیرطبیعی رگ‌های خونی در زیر ماکولا ایجاد می‌گردد.^۷ AMD یک بیماری چندعاملی بسیار پیچیده است که یکی از عوامل اصلی ابتلا به این بیماری، افزایش سن می‌باشد. هم‌چنین عوامل محیطی مانند مصرف سیگار، عادات غذایی و قرار گرفتن در معرض نورهای سمی، خطر وقوع AMD را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند.^{۸-۱۵} شواهد روزافزون نشان داده‌اند که روندهای التهابی، به ویژه مسیر فعالیت کمپلمان با ایجاد اختلال در ماتریکس خارج سلولی و ساختار ترشح شده از سلول‌های شبکیه چشم، نقش مهمی در تشکیل دروزن بازی می‌کند.^{۱۶-۲۰} یک سری از آلل‌های چندشکلی مربوط به سیستم کمپلمان (CFH₂₋₄₋₅, C₃, CFH) قادر به افزایش خطر ابتلا به AMD و بخش دیگر (CFH₁₋₃, C₂, CFB) با کاهش خطر ابتلا به این بیماری در ارتباط می‌باشند.^{۲۱-۲۳} فاکتور B کمپلمان را کدگذاری می‌کند که قسمتی از مسیر آلترناتیو است. پس از فعال‌سازی این مسیر، CFB توسط فاکتور D به دو زیرواحد غیرکاتالیتیکی و کاتالیتیکی تجزیه می‌شود. زیرواحد فعال، یک پروتئاز سرنی است که همراه با C₃b کونورتاز مسیر فرعی را تشکیل می‌دهد.^{۲۴-۲۸}

نقش دقیق CFB در ابتلا به بیماری AMD هنوز ثابت نشده

است. اگرچه نشان داده شده که پروتئین BF محتوی گلوتامین در موقعیت ۳۲، در مقایسه با پروتئین حاوی آرژنین دارای فعالیت کاهش یافته همولیتیک می‌باشد.^{۲۹-۳۶} بیان ژن CFB در شبکیه عصبی چشم، RPE و کروویید افزایش یافته و پروتئین CFB در دروزن و غشاء بروک مشاهده شده است.^{۳۷} نتایج متاآنالیز نشان داد که پلی‌مورفیسم (rs4151667) c.26T>A ژن CFB اثرات محافظتی قابل توجهی در ابتلا به بیماری AMD دارد.^{۳۸} هدف از این مطالعه، مقایسه فراوانی پلی‌مورفیسم ژن مذکور در دو گروه بیمار و شاهد و بررسی همراهی احتمالی پلی‌مورفیسم (rs4151667) ژن CFB در استعداد ابتلا به بیماری تحلیل ماکولای وابسته به سن در جمعیت شمال غرب ایران می‌باشد.

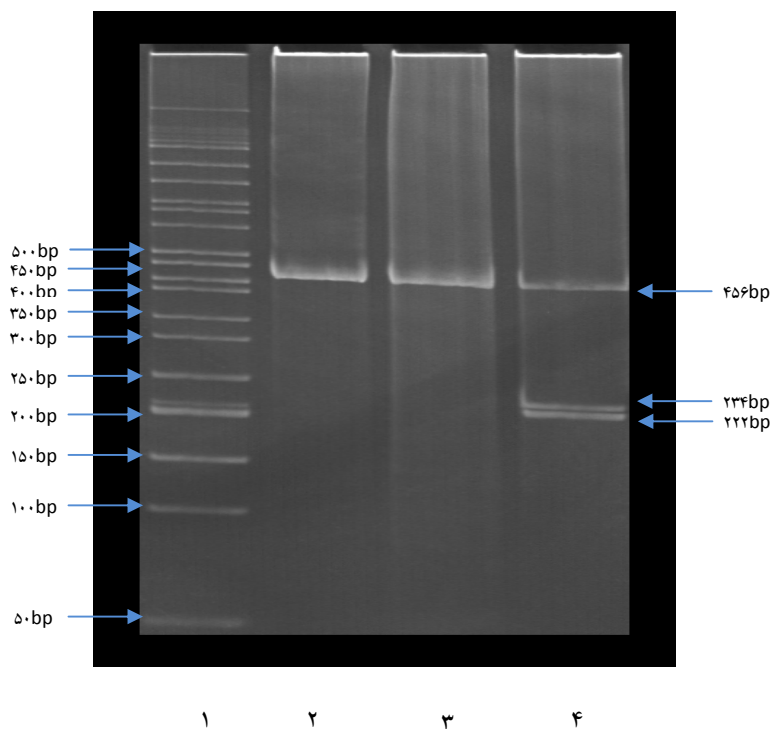
روش پژوهش

در این مطالعه موردی - شاهدهی، ۲۰۰ فرد غیرخویشاوند مورد بررسی ژنتیکی در جایگاه پلی‌مورفیسم c.26T>A(L9H) ژن CFB قرار گرفتند. از این تعداد، ۵۶ فرد مبتلا به AMD به بیمارستان نیکوکاری تبریز مراجعه کرده بودند. بیماران پس از معاینه بالینی توسط متخصصین چشم‌پزشکی از نظر شدت بینایی، فوندسکوپ، فوندوس فوتوگرافی و فلوروسین آنژیوگرافی مورد بررسی قرار گرفته و به مرکز ژنتیک معرفی شدند. ۱۴۴ فرد سالم که از لحاظ سن، جنس و نژاد با گروه بیمار مطابقت داشتند به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار داده گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه سن بالای شصت سال بود که معاینه بالینی شامل بررسی حدت بینایی، فوندسکوپ، فوندوس فوتوگرافی و فلوروسین آنژیوگرافی برای آن‌ها صورت گرفت.

از هر دو گروه شاهد و بیمار که از جمعیت شمال غرب ایران بودند، رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در پژوهش اخذ گردید و پس از آن، نمونه‌گیری از خون به میزان ۴ cc صورت گرفت. DNA از گلول‌های سفید خون به روش نمک اشباع استخراج شد.^{۳۹} DNA استخراج شده توسط دستگاه PCR تکثیر و با استفاده از روش PCR-RFLP ژنوتیپ در جایگاه c.26T>A تعیین گردید. برای ارزیابی پلی‌مورفیسم از پرایمرهای F:AGTGATGTGGGTAGGACAGG و R:TTGGAGAAGTCGGAAGGAGC استفاده شد. برنامه PCR به شکل زیر صورت گرفت: واسرشت‌سازی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵

نور UV مورد مشاهده قرار گرفتند. آلل T برای آنزیم Bts^qI هیچ توالی قابل شناسایی نداشت، اما در صورت وجود آلل A، یک جایگاه شناسایی برای آنزیم ایجاد می‌شد که حاصل این تغییر، ایجاد ۲ قطعه ۲۳۴ و ۲۲۲ جفت بازی پس از هضم آنزیمی بود (تصویر ۱). نتایج ژنوتیپی و آللی موجود در میان گروه بیمار و شاهد با آزمون‌های آماری کای مربع و دقیق فیشر تحلیل شد. P کم‌تر از ۵ درصد به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

درجه و سپس ۳۴ سیکل امپلیفیکاسیون (۳۰ ثانیه در ۹۴ درجه، ۳۰ ثانیه در ۵۹ درجه، ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه) انجام پذیرفت. پس از آن، مرحله طولیل‌سازی (Elongation) نهایی (۵۱ دقیقه در ۷۲ درجه) صورت گرفت که یک محصول ۴۵۶ جفت بازی به همراه داشت. محصول PCR توسط آنزیم محدودکننده Bts^qI در دمای ۵۵ درجه به مدت ۱۶-۲۴ ساعت وارد مرحله آنزیمی گردید. در نهایت محصولات هضم آنزیمی شده PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد رنگ‌آمیزی شده با Safe Stain الکتروفورز گردید و نتایج تحت اثر



ستون ۱: DNA Ladder 50 bp ستون ۲: محصول PCR ستون ۳: نمونه هموزیگوت TT ستون ۴: نمونه هتروزیگوت AT
تصویر ۱- محصولات RFLP-PCR پلی‌مورفیسم rs4151667 ژن CFB

۸۶/۸۰ درصد در افراد سالم بود. در بررسی این جایگاه پلی‌مورفیسمی میان توزیع ژنوتیپ‌های AT و TT افراد بیمار و شاهد (افراد سالم) تفاوت معنی‌داری وجود داشت، به طوری که P محاسبه شده برای ژنوتیپ AT، ۰/۰۲ و برای ژنوتیپ TT، ۰/۰۱ بود که نشان‌دهنده ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری AMD می‌باشد. فراوانی آللی نیز برای هر دو گروه محاسبه گردید که این مقدار برای آلل‌های A و T در گروه بیماران ۲/۶۷ و ۹۷/۳۲ درصد و در گروه شاهد ۶/۵۹ و ۹۳/۴۱ درصد بود. نتایج حاصل‌شده از تحلیل آماری در جدول ۱ نمایش داده شده است.

یافته‌ها

گروه بیمار (۵۶ نفر شامل ۲۹ زن و ۲۷ مرد) و گروه شاهد (۱۴۴ نفر شامل ۶۸ نفر زن و ۷۶ نفر مرد) برای پلی‌مورفیسم rs4151667 (L9H) ژن CFB با تکنیک RFLP-PCR بررسی شدند. میانگین سن بیماران و گروه شاهد به ترتیب 74.5 ± 7.66 سال و 72.27 ± 6.43 سال بود. از گروه بیمار، ۳۹/۲۸ درصد مبتلا به بیماری چشمی نوع مرطوب و ۶۰/۷۱ درصد مبتلا به نوع خشک بودند. توالی ژنوتیپ‌های AA و AT و TT جایگاه T>A c. 26 CFB به ترتیب صفر، ۵/۳۵ و ۹۴/۶۴ درصد در بیماران و صفر، ۱۳/۱۹ و

جدول ۱- توزیع ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم rs4151667(L9H) ژن CFB در افراد مبتلا به بیماری AMD و گروه شاهد

ژنوتیپ	بیمار (تعداد: ۵۶)		شاهد (تعداد: ۱۴۴)		درصد شانس	میزان P
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
AA	صفر	صفر	صفر	صفر	صفر	۱/۰۰۰
AT	۳	۵/۳۵	۱۹	۱۳/۱۹	۰/۳۷۲	۰/۰۲۸
TT	۵۳	۹۴/۶۴	۱۲۵	۸۶/۸۰	۲/۶۸۵	۰/۰۱۷
الل ها						
A	۳	۲/۶۷	۱۹	۶/۵۹	۰/۳۸۹	۰/۰۷۴
T	۱۰۹	۹۷/۳۲	۲۶۹	۹۳/۴	۲/۵۶۶	۰/۱۱۱

مرتبط است^{۵۴-۵۱}.

در این مطالعه برای نخستین بار پلی مورفیسم ژن CFB و رابطه آن با بیماری AMD در جمعیت شمال غرب ایران مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه ما ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ جایگاه rs4151667(L9H) ژن CFB با بیماری AMD را نشان داد به طوری که میزان فراوانی ژنوتیپ TT و ژنوتیپ AT بین افراد سالم و افراد بیمار تفاوت معنی داری داشت. بر اساس این مطالعه فراوانی ژنوتیپ TT در افراد گروه شاهد ۸۶/۸۰ درصد و در افراد بیمار ۹۴/۶۴ درصد بود که نشان می دهد ژنوتیپ TT با افزایش استعداد ابتلا به بیماری AMD همراه است ($P=0/01$). هم چنین فراوانی ژنوتیپ AT در افراد گروه شاهد ۱۳/۱۹ درصد و در افراد بیمار ۵/۳۵ درصد مشاهده شد که حاکی از اثر حفاظتی آلل A در بروز بیماری AMD می باشد ($P=0/02$). نتایج حاصل از متا-آنالیز انجام شده توسط Thakkinian و همکاران^{۵۵} نشان دهنده اثر حفاظتی آلل A در جمعیت قفقازی است در حالی که در جمعیت های آسیایی (ژاپن، چین، کره) ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم rs4151667(L9H) با بیماری AMD مشاهده نگردید. مطالعه ای که در سال ۲۰۱۴ توسط Contreras و همکاران^{۵۶} در جمعیت مکزیکی صورت گرفت، نشان دهنده اثر حفاظتی آلل A در بروز بیماری AMD این جمعیت بود. نتایج متضاد حاصل شده از مطالعه ارتباط بین ژن CFB با بیماری AMD در جمعیت های متفاوت، می تواند به علت تفاوت ژنتیکی بین جمعیت ها و بیانگر نقش ژنتیک در بروز بیماری AMD باشد.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعه پلی مورفیسم rs4151667(L9H) ژن

بحث

دژنراسیون وابسته به سن ماکولا (AMD) از علل اختلال بینایی در دوران سالمندی^{۴۰} و یک بیماری عصبی دیررس و چندعاملی می باشد. این بیماری توسط انحطاط مجموعه گیرنده های نوری/ اپی تلیال رنگدانه ای شبکه باعث از دست رفتن دید مرکزی به صورت برگشتناپذیر می گردد. علت اصلی بروز این بیماری تاکنون مشخص نشده است. سهم عامل ژنتیک در توسعه AMD در سال های اخیر از طریق تجمیع مطالعات خانوادگی، مطالعه فوتوتیپ های مشابه در دوقلوها و خطر بالای ابتلا به بیماری در بستگان درجه یک افراد بیمار مشخص شده است^{۴۱-۴۳}. به نظر می رسد التهاب در بیماری زایی AMD نقش قابل توجهی داشته باشد و مطالعات مختلف در سال های اخیر موید نقش التهاب در بروز و پیشرفت این بیماری بوده اند^{۴۴-۴۷}. بر همین اساس، ژن های مربوط به سیستم ایمنی و التهابی در رابطه با بیماری AMD بسیار مورد مطالعه قرار گرفته اند که از جمله می توان ژن CFH (کدکننده فاکتور کمپلمان H)، CFB و C2 را نام برد^{۴۸}. در این راستا Klein و همکاران^{۴۹} یک گونه رایج (P.Y402H و rs1061170) در ژن CFH که به شدت با بیماری AMD در ارتباط بود را شناسایی کردند. سیستم کمپلمان وظیفه دفاع در برابر عوامل بیماری زا و پاسخ به واکنش های ایمنی و التهابی سلول ها را بر عهده دارد^{۵۰}. مطالعات صورت گرفته در جمعیت های مختلف، نتایج متفاوتی را برای ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن CFB با بیماری AMD نشان داده اند. به طوری که نتایج پژوهش Liu و همکاران نشان داد که پلی مورفیسم rs641153 ژن CFB با بیماری AMD در جمعیت چینی در ارتباط نمی باشد. با این حال Lee و همکاران دریافتند که پلی مورفیسم ژن CFB با بیماری AMD در جمعیت چینی سنگاپور

بروز بیماری AMD در جوامع گوناگون موثر خواهد بود.

سپاس‌گزاری

از تمامی خانواده‌های محترم بیماران که با این پروژه مشارکت نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

CFB در جمعیت شمال غرب ایران نشان می‌دهد که آلل A اثر حفاظتی در بروز بیماری AMD دارد. با توجه به تفاوت‌های ژنتیکی بین جمعیت‌ها پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی در جمعیت‌های مختلف با تعداد نمونه‌های بیشتر انجام گیرد. هم‌چنین بررسی سایر پلی‌مورفیسم‌های ژن CFB در ارتباط با همراهی این ژن در

منابع

- Holliday EG, Smith AV, Cornes BK, et al. Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration: a genome-wide association study meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e52830.
- Ratnapriya R, Chew EY. Age-related macular degeneration-clinical review and genetics update. *Clin Genet* 2013;84:160-166.
- Thakkinstian A, McKay GJ, McEvoy M, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement component 3 and age-related macular degeneration: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173:1365-1379.
- Dreyhaupt J, Mansmann U, Pritsch M, et al. Modelling the natural history of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:353-362.
- Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, et al. Complement activation and inflammatory processes in drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001;73:887-896.
- Gregory S, Hageman PJJ, Victor Chong NH, et al. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the rpe-bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol* 2001;173:1365-1379.
- Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58:353-363.
- Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association". *Eye* 2005;19:935-944.
- Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 2007;114:1157-1163.
- Kaushik S, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary glycemic index and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutrition* 2008;88:1104-1110.
- Tan JSL, Wang JJ, Flood V, et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:334-341.
- Kishan AU, Modjtahedi BS, Martins EN, et al. Lipids and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2011;56: 195-213, 2011.
- Wu J, Seregard S, Algvare PV. Photochemical damage of the retina. *Surv Ophthalmol* 2006;51:461-481.
- Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, et al. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research* 2005; 24:275-306.
- Algvare PV, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2006;84:4-15.
- Zipfel PF, Lauer N, Skerka C. The Role of Complement in AMD. *Adv Exp Med Biol* 2010;703:9-24.
- Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, et al. Plasma Complement Components and Activation Fragments: Associations with Age-Related Macular Degeneration Genotypes and Phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50: 5818-5827.
- Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, et al. Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future. *Arch Ophthalmol* 2010;128:349-358.
- Rodrigues EB. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2007;221:143-152.
- Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:95-112.
- Seddon JM, Cote J, Page WF, et al. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123:321-327.
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nature Genetics* 2006;38:458-462.
- Francis PJ, Klein ML. Update on the role of genetics in the onset of age-related macular degeneration. *J Clin Ophthalmol* 2011;5:1127-1133.
- Hageman GS, Hancox LS, Taiber AJ, et al. Extended haplotypes in the complement factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) family of genes protect against age-related macular degeneration: characterization, ethnic distribution and evolutionary implications. *Annals of Medicine* 2006;38:592-604.
- Hughes AE, Orr N, Esfandiary H, et al. A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. *Nature Genetics* 2006;38:1173-1177.
- H. Zhang, M. A. Morrison, A. DeWan et al., "The NEI/NCBI dbGAP database: genotypes and haplotypes that may specifically predispose to risk of neovascular age-related macular degeneration," *BMC Medical Genetics*, vol. 9, p. 51, 2008.
- Davis CA, Forristal J. Partial properdin deficiency. *J Lab Clin Med* 1980;96:633-639. [PubMed: 6903190].
- Markiewski MM, Deangelis RA, Lambris JD. Complexity of complement activation in sepsis. *J Cell Mol Med*. 2008; 12(6A):2245-2254. [PubMed: 18798865].

29. Lokki ML, Koskimies SA. Allelic differences in hemolytic activity and protein concentration of BF molecules are found in association with particular HLA haplotypes. *Immunogenetics*. 1991; 34(4):242–246.
30. Lokki ML, Koskimies SA. Allelic differences in hemolytic activity and protein concentration of BF molecules are found in association with particular HLA haplotypes. *Immunogenetics* 1991;34:242–246. [PubMed: 1916952].
31. Chong EW, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:707–715.
32. Chaîne G, Hullo A, Sahel J et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. France-DMLA Study Group. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:996–1002.
33. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration A case-control study in the age-related eye disease study: Age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmol*.2000;107:2224–2232.
34. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M et al. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:469–472.
35. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK et al. Risk factors for agerelated macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4442–4449.
36. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111: 1280–1287.
37. Gold B, Merriam JE, Allikmets R et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:458–462.
38. Petersa JL, Suttona AJ, Jones DR et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:991–996.
39. Miller SA, Dykes D, Polsky F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
40. Ni Dhubghaill SS, Cahill MT, Campbell M, Cassidy L, Humphries MM, Humphries P. The pathophysiology of cigarette smoking and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol* 2010; 664: 437–446.
41. Smith W, Assink J, Klein Ret al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108: 697–704.
42. Swaroop, A., Chew, EY., Rickman, CB., Abecasis, GR. Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration. *The Annual Review of Genomics and Human Genetics*2009;10: 19–43.
43. Spencer KL, Olson LM, Schnetz-Boutaud N et al. Using genetic variation and environmental risk factor data to identify individuals at high risk for age-related macular degeneration. *PLoS One* 2011; 6: e17784.
44. Klein R, Knudtson M, Klein B, Wong T, Cotch M, Liu K,etal. Inflammation, complement factor H, and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008; 115(10):1742–1749.
45. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:411–31.
46. Penfold PL, Madigan MC, Gillies MC, Provis JM. Immunological and aetiological aspects of macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001; 20:385–414.
47. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257:2318–24.
48. Patel N, Adewoyin T, Chong NV. Age-related macular degeneration:a perspective on genetic studies. *Eye* 2008; 22(6): 768–776.
49. R.J. Klein, C. Zeiss, E.Y. Chew, J. Tsai, R.S. Sackler, C. Haynes, et al., Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration, *Science* 308 (2005) 385–389.
50. Walport, M.J. Complement. First of two parts. *The New England Journal of Medicine*. 2001.344, 1058–1066.
51. Cui, L., Zhou, H., Yu, J., Sun, E., Zhang, Y., Jia,W., Jiao, Y., Snellingen, T., Liu, X., Lim, A.,Wang, N., Liu, N., 2010. Noncoding variant in the complement factor H gene and risk of exudative age-related macular degeneration in a Chinese population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 51, 1116e1120.
52. Liu, X., Zhao, P., Tang, S., Lu, F., Hu, J., Lei, C., Yang, X., Lin, Y., Ma, S., Yang, J., Zhang, D., Shi, Y., Li, T., Chen, Y., Fan, Y., Yang, Z., 2010. Association study of complement factor H, C2, CFB, and C3 and age-related macular degeneration in a Han Chinese population. *Retina* 30, 1177e1184.
53. Lee, K.Y., Vithana, E.N., Mathur, R., Yong, V.H., Yeo, I.Y., Thalamuthu, A., Lee, M.W., Koh, A.H., Lim, M.C., How, A.C., Wong, D.W., Aung, T., 2008. Association analysis of CFH, C2, BF, and HTRA1 gene polymorphisms in Chinese patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 49, 2613e2619.
54. Kaur, I., Katta, S., Reddy, R.K., et al., 2010. The involvement of complement factor B and complement component C2 in an Indian cohort with age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 51, 59e63.
55. Ammarin Thakkinstian. et al., The Association Between Complement Component / Complement Factor B Polymorphisms and Age-related Macular Degeneration: A HuGE Review and Meta-Analysis, 2012.
56. Alejandra V. et al., CFH haplotypes and ARMS2, C2, C3, and CFB alleles show association with susceptibility to age-related macular degeneration in Mexicans, 2014.

SID



سرویس های ویژه



سرویس ترجمه تخصصی



کارگاه های آموزشی



بلاگ مرکز اطلاعات علمی



عضویت در خبرنامه



فیلم های آموزشی

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی



PROPOSAL
پروپوزال

پروپوزال نویسی و پایان نامه نویسی

دوره آموزشی

کارگاه آنلاین
پروپوزال نویسی و پایان نامه نویسی



روش تحقیق و مقاله نویسی علوم انسانی

دوره آموزشی

کارگاه آنلاین
روش تحقیق و مقاله نویسی علوم انسانی



ISI
Scopus

آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترند های جستجو

دوره آموزشی

کارگاه آنلاین آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترند های جستجو