مجلة الدراسات التربوية والعلمية - كلية التربية - الجامعة العراقية
العدد العشرون - المجلد الأول - علوم الحياة - تشرين أول 2022 م
doi.org/10.52866/esj.2022.01.20.13

الكشف عن جين ال IL-10 -1082 G/A
وعلاقته مع النساء العراقيات المصابات بسرطان عنق الرحم

منى احمد هويدي ، أنور عبد ناصر ضبعان
قسم علوم الحياة - كلية التربية - الجامعة العراقية
Personal Email: dr.anwar.a.nasser@gmail.com
and University Email: anwar.a.nasser@aliraqia.edu.iq
(ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-6157-7909)

مستخلص:

شملت الدراسة على 75 عينة دم كان منها 30 عينة لأشخاص مصابين بسرطان عنق الرحم Cervical cancer تراوح اعمارهم ما بين 78-27 سنة (جميعهم من النساء)، و 25 عينة دم لأنساء اصحاء (عينات سيطرة) وكانت اعمارهم تتراوح بين 50-13 سنة. درس التعدد الشكلي لجين IL-10 -1082 G/A المتضخم باستعمال تقانة تفاعل البلمرة لنظام الممانعة للتضاعف Amplification refractory mutation system (ARMS-PCR). اظهرت النتائج وجود فروق معنوية عالية للأليل A في عينة المصابين بالمقارنة مع الأليلG، وكانت النسبة 58.33 ٪ و 41.67 ٪ بالتتابع، وظهر الأليل A كأليل مسبب مرتبط مع خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم، بينما سجل الأليل G نسبة اعلى من الأليل A في العينة القياسية وكانت النسبة 76 ٪ و 24 ٪ بالتتابع، وظهر الأليل G كأليل وقائي من المرض. اظهر النمط الوراثي AA والنمط الوراثي GA كنمطين وراثيين مرتبطا مع الجزء المسبب للإصابة بسرطان عنق الرحم، وكانت النسبة ٪50 و16.67 بالتتابع، بينما ظهر النمطين الوراثي GG كنمط وراثي مرتبط مع الجانب الوقائي من خطر الاصابة بسرطان عنق الرحم، وكانت نسبته في العينة القياسية 68 ٪. كما اظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود علاقة معنوية ما بين جين IL-10 -1082 G/A وسرطان عنق الرحم، واظهرت هذه العلاقة ارتباط معنوي للنمط الوراثي AA لجين IL-10 -1082 G/A مع تطور خطر الاصابة بسرطان عنق الرحم.

الكلمات المفتاحية: جين IL-10 -1082 G/A، سرطان عنق الرحم، التعدد الشكلي المظهري .

Detection of the IL-10 -1082 G/A gene and its relationship with Iraqi women for cervical cancer patients

Muna Ahmed Howeidi ، Anwar Abed Nasser Dhabaan
AL-Iraqia University/ College of Education - department of biology
Personal Email: dr.anwar.a.nasser@gmail.com
and University Email: anwar.a.nasser@aliraqia.edu.iq
(ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-6157-7909)

Abstract :

This study included 75 blood specimens. Thirty samples collected from cervical cancer with age ranged between 27-78 years (They are all women), and 25 blood specimens collected from healthy women as a control sample with age ranged between 13-50 years. The polymorphism of IL-10 -1082 G/A gene, which amplified by using amplification refractory mutation system (ARMS-PCR) was showed high percentage of A allele frequency in cervical cancer patients sample in comparison with G allele frequency (58.335% and 41.67%), and the A allele revealed as etiological fraction with risk by having cervical cancer, whereas the G allele showed high frequency from the A allele frequency in control specimen (76% and 24), and the G allele revealed as etiological fraction from infection by this disease. The AA and GA genotypes revealed as preventive fraction with risk by having cervical cancer patients (50% and 16.67%), whereas the GG genotype revealed as preventive fraction with risk by having cervical cancer patients (was ratio 68% in control). Our findings demonstrate that the IL-10 -1082 G/A gene polymorphism may represent a significant risk factor for cervical cancer in Iraqi population, and there is AA genotype associated for IL-10 -1082 G/A gene polymorphism with cervical cancer risk.

Keywords: IL-10 -1082 G/A gene, cervical cancer, Polymorphisms .

المقدمة:

يعرف سرطان الخلايا على أنه حدوث انقسامات غير طبيعية للخلايا ينتج عنه تغير غير منتظم في حجم الخلية، وهو الناتج النهائي للتغير في العديد من الوظائف الفسلجية للخلية مثل التكاثر الخلوي Proliferation، والتمايز Differentiation، وموت الخلية المبرمج Apoptosis (1). أن عدم امكانية السيطرة على التكاثر الخلوي للخلية يؤدي بالنتيجة الى تغير في النمو الطبيعي للخلية، والذي يجعلها بالنهاية خلايا سرطانية، ويعرف السرطان بانه مرض ينتج بسبب عدم انتظام النمو والتكاثر الخلوي في الخلايا، وينتج عنه الورم الذي هو عبارة عن تغيرات خلوية تتكون من خلال تتزايد بالإنقسام غير الطبيعية وغير المسيطر عليها من الخلية وتكون أعداد من الخلايا ناتجة من خلية مفردة (2). بصورة عامة يمكن تصنيفها الأورام الى نوعين أساسيين وهما أورام حميدة Be-nign tumors وأخرى خبيثة Malignant tu-mors (3). تكون الأورام الحميدة Benign tumors محددة بموقع واحد وتنمو بصورة بطيئة ولا يمكنها أن تغزو أنسجة محيطة بها أو تنتشر الى أماكن اخرى من جسم الكائن الحي، كذلك لا تشكل خطر الموت على الشخص المصاب بها وهذا يتوقف على موقع الورم، أما الأورام الخبيثة Malignant tumors فهي أورام تمنو بصوره غير طبيعية ويزداد حجمها ويمكن ان تنتشر من عضو الى اخر وتكون شديدة الخطورة على حياة الشخص المصاب (4)، كذلك تكون الأورام الخبيثة غازية للنسيج وانتشارها سريع وتنتقل من نسيج عضو إلى نسيج عضو آخر ضمن الجسم وليس لها موقع محدد ولا تشبه الخلية التي نشأت منها ومن بينها سرطان عنق الرحم الحميدة، ويعرف سرطان عنق الرحم Cervi-cal cancer على انه تغاير غير طبيعي للخلايا يحدث في منطقة عنق الرحم، وينتج من هذا التغاير انقسامات غير منتظمة وغير حميدة في خلاياه، مسببا سرطان خبيث في منطقة عنق الرحم، ويحتل المرتبة الثانية في السرطانات من حيث الانتشار بين النساء، ويعد السبب الرئيسي للإصابة هو الاستعداد الوراثي والتغيرات النسيجية الناتجة والاصابات الفيروسية واهمها الإصابة بفيروس HPV (5). سرطان عنق الرحم هو رابع أكثر أنواع السرطانات شيوعًا عند النساء، وتم تشخيص ما يقدر بنحو 570000 امرأة بسرطان عنق الرحم في جميع أنحاء العالم وتوفيت حوالي 311000 امرأة بسبب هذا المرض في عام 2018 (6)، كما سجل ما يقدر بنحو 604000 حالة جديدة و342000 حالة وفاة في عام 2020، وحوالي 90 ٪ من الحالات والوفيات الجديدة في جميع أنحاء العالم في عام 2020 حدثت في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل (7). تلعب الحركيات الخلوية دور كبير مع سرطان عنق الرحم، وتعرف الحركيات الخلوية Cytokines على انها وسائط حركية وهي عبارة عن بروتينات ذائبة ذات سلاسل ببتيدية منخفضة الوزن الجزيئي تتراوح بين 20-5 كيلودالتون، وتعد وسائط مهمة تشترك مع مظاهر الاستجابات المناعية قبل وبعد حدوث الالتهاب لتحث الخلايا على التفاعل بشكل دائم مع المسببات المرضية ومن بينها الحركي الخلوي IL-10 (8)، يلعب الحركي الخلوي IL-10 دور بتحديد وانتهاء الاستجابة الالتهابية، ويتميز بقدرته على تثبيط انتاج بعض الحركيات الخلوية بادئة الالتهاب، ويعمل على توقف الاستجابة الالتهابية من خلال استهداف بعض الخلايا مثل الخلايا البلعمة مثل Macrophages وخلايا العدلة Neutrophils وخلايا الحمضة Eosinophils والخلايا البدينة Mast cells, كما يعمل

على حث افراز خلايا T-helper على انتاج بعض الحركيات الخلوية الاخرى (9). بينت الدراسة الوراثية في ان هناك علاقة ما بين IL-10 وبعض الامراض السرطانية وغير السرطانية (10). واظهرت الدراسة بان الجين المسؤول عن تشفير IL-10 يقع على الذراع الطويل للكروموسوم رقم 1 في الموقع 11 1q32)). الهدف من الدراسة هو الكشف عن التعدد الشكلي المظهري لجين IL-10 -1082 G/A باستعمال تقانة نظام الممانعة للتضاعف ARMS-PCR بعد عزل الحامض النووي الدنا DNA من العينات المدروسة لمعرفة مدى علاقة وارتباط الانماط الوراثية الجين مع النساء العراقيات المصابات بسرطان عنق الرحم.

المواد وطرائق العمل

جمع عينات دم النساء المصابات بسرطان عنق الرحم والعينة القياسية.

شملت الدراسة 55 عينة دم، وكانت 30 عينة دم لأشخاص مصابين بسرطان عنق الرحم تراوحت اعمارهم بين سنة 27-78 و25 عينة من النساء غير مصابات (المجموعة القياسية) تراوحت اعمارهم بين 13-50 سنة. جمعت عينات المرضى من مستشفى الاورام في مينة الطب في بغداد- العراق للمدة من 1 تشرين الاول من عام 2021 ولغاية 15 كانون الاول من العام نفسه. جمع الدم في أنابيب خاصة بحجم 2.5 مليلتر حاوية على مادة الـ EDTA كمانع لتخثر الدم والتي استعملت في استخلاص الدنا DNA، وشخصت العينات من قبل المختصين في وحدة الأورام.

البادئات (Primers):

صنعت اربعة من البوادئ من شركة Alpha DNA الكندية وبحسب الطلب، وكانت اثنان منها للكشف عن جين IL-10 -1082 G/A جدول (1)، وأثنان للكشف عن الأليل A و G جدول (2) وبحسب المصدر [Amar et al, 2012]. وحضرت بحسب النشرة المرفقة من قبل الشركة.

جدول (1) البوادئ المستعملة في الكشف عن جين IL-10 -1082 G/A وجين السيطرة.

ت	اسم البادئ	التسلسل النيوكلوتيدي البادئ (3´ ← 5´)	Size (bp)
1	Common primer	CAG TGC CAA CTG AGA ATT TGG	bp 258
2	G allele primer	CTA CTA AGG CTT CTT TGG GAG	
3	A allele primer	CTA CTA AGG CTT CTT TGG GAA	
5	Internal Control 1:	‘TGC CAA GTG GAG CAC CCA A 3 ‘5	bp 796
6	Internal Control 2:	‘GCA TCT TGC TCT GTG CAG AT 3 ‘5	

الكشف عن جين IL-10 -1082 G/A

استعملت طريقة تفاعل سلسلة البلمرة لنظام التضاعف ARMS-PCR في الكشف عن جين IL-10 -1082 G/A ، وحضر المزيج الأساسي Pre-Mix للبوادئ الخاصة بالدراسة وبحسب طريقة شركة Bioneer) (الكورية مع بعض التغيرات. استعمل AccuPower® PCR PreMix المزود من شركة Bioneer الكورية وحسب النشرة المرفقة. أستعملت

البوادئ للكشف عن للجين والأليل A و G ثم وضعت العينات في جهاز التدوير الحراري (Thermocycler) لغرض تضخيم الحامض النووي الدنا وضبط برنامج الجهاز للحصول على ظروف مثالية للتفاعل. المرحلة الاولى هي مسخ القالب الأول Denature template وبدرجة حرارة 95 °م وتستمر لمدة 5 دقائق والمسخ الأبتدائي الأول First initial denaturation ضبط بدرجة حرارة 95 °م لمدة 30 ثانية والتحام البادئ الأول First annealing ضبط بدرجة حرارة 62 °م ولفترة 30 ثانية والاستطالة الأولى First extension ضبط بدرجة حرارة 72 °م ولفترة 30 ثانية والاستطالة النهائية Final extension ضبطت بدرجة حرارة 72 °م لمدة 8 دقائق والمرحلة النهائية للحضن ضبطت بدرجة حرارة 4 °م لمدة 10 دقائق ومراحل المسخ ضبطت بـ 30 دورة.. حملت نواتج الـ TARMS-PCR للدنا المرضى المصابين بسرطان عنق الرحم وعينة الاصحاء. تم الترحيل الكهربائي Gel electrophoresis وحضر هلام الآكاروز بتراكيز 2٪ في تجارب نظام الممانعة للتضاعف بتقانة Tetra-ARMS-PCR. استعمل الواصم الجزيئي Molecular marker المنتج من قبل الشركة Bioneer الأمريكية بحجم 2000 زوج قاعدة وبدرجة 100 زوج قاعدة.

التحليلات الأحصائية

حللت بيانات ناتج تفاعل سلسلة البلمرة لنظام الممانعة للتضاعف لجين IL-10 -1082 G/A باستعمال البرنامج الاحصائي Statistical Package for Social Sciences (SPSS) ، وتم ايجاد الفروق المعنوية بين المتوسطات باستعمال اختبار فشر Fisher's test على مستوى أحتمالية $P<0.05$. وحللت تكرارات الاليلات والأنماط الوراثية والنسبة الحرجة Odds ratio (OR) وفسحة الثقة Confidence Intervals (CI) باستعمال برنامج Compare 2 Ver.3.04 والمصنع بواسطة J. H. Abramson عام 2003-2007 (12). جرى تحليل للنتائج باستعمال قانون التوازن لهاردي-واينبرك Hardy-Weinberg equilibrium وحسب الموقع الإلكتروني:

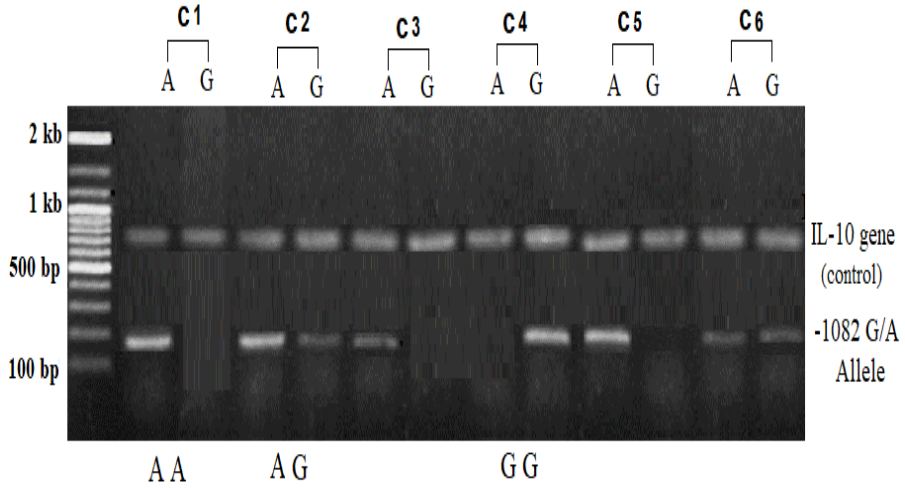
www.had2know.com/academics.html .

النتائج والمناقشة

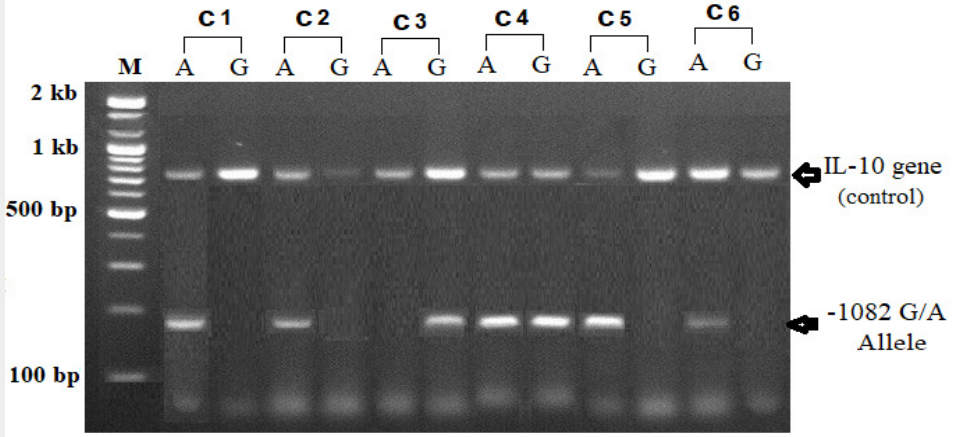
نتائج الكشف عن التعدد الشكلي لجين IL-10 -1082 G/A

درس تعدد الأشكال الوراثية Genetic polymorphism لجين IL-10 -1082 G/A في النساء المصابات بسرطان عنق الرحم باستعمال تقانة ARMS-PCR وتم مقارنتها مع العينات الأصحاء (العينات القياسية). أظهرت نتائج التحليل الوراثي للجين المدروس إلى وجود ثلاثة أنماط وراثية هي AA، AG و GG في عينة المصابات بسرطان عنق الرحم والعينة القياسية تم الحصول عليها من نتائج اليل A واليل G (الشكل 1 و2)، ولم نضع جميع الأشكال لكثرتها وتشابهها ونكتفي بوضع شكل واحد من عينات المصابين لغرض توضيح كيفية تعيين اللأليلات والأنماط الوراثية في العينات المدروسة.

شكل (1):
الترحيل الكهربائي للجين IL-10 -1082 G/A مبيناً فيه الأليلين A و G في عينة المصابات بسرطان عنق الرحم.



شكل (2):
الترحيل الكهربائي للجين IL-10 -1082 G/A مبيناً فيه الأليلين A و Gفي عينة النساء الاصحاء.



أظهرت نتائج التوزيع التكراري للأليلين A و G لجين IL-10 -1082 G/A عن وجود نتائج متغايرة ما بين عينة المصابات بسرطان عنق الرحم وعينة الاصحاءإذ أظهر الأليل A فروق معنوي في عينة المصابين وتكرار عاليا كانت نسبته 58.33 ٪ بالمقارنة مع الأليل G الذي سجل نسبة 41.67 ٪، بينما سجل الأليل A في العينة القياسية نسبة 24٪ بالمقارنة مع الأليل G الذي سجل نسبة 76 ٪ شكل (3). كذلك يبين الجدول (2) أن التوزيع التكراري قد تباين معنوياً بين عينة المصابين وعينة الاصحاء، وتبين النتائج بأن الأليل A أظهر تكرار معنوي لدى عينة المصابين أعلى من عينة النساء السليمات غير المصابات (الاصحاء)، وكانت النسبة الحرجة Odds ratio (OR) هي 4.43 (عندما تكون النسبة الحرجة أكثر من واحد تكون مرتبط مع المرض) مع فسحة ثقة Confidence Intervals (CI) تحت نسبة 95 ٪ قيمة تراوحت بين 1.95 الى 10.06، وظهرت نسبته كأليل مسبب مع المرض Etiological fraction (EF) تساوي 45.2 ٪، بينما أظهر الأليل G تكراراً معنوياً في عينة الاصحاءوكانت النسبة الحرجة Odds ratio هي

0.23 مع فترة ثقة Confidence Intervals تحت نسبة 95 ٪ قيمة تراوحت 0.10 الى 0.51، وكانت نسبته كأليل وقائي من المرض Preventive fraction (PF) بلغت ٪58.9 (جدول 2).

جدول (2): تكرارات الأليلين G وA لجين IL–10 –1082 G/A gene في عينة المصابين بسرطان عنق الرحم والعينة القياسية.

الجين	الأليل	عينة المصابين العدد100 (٪)	العينة القياسية العدد60 (٪)	OR (95%CI)	P value
IL-10 -1082 G/A	G	25 (41.67٪)	38 (٪ 76)	0.23 (to 0.51 0.10)	0.000**
	P. F	٪58.9			
	A	35 (58.33٪)	12 (٪ 24)	4.43 (to 10.06 1.95)	
	E. F	٪45.2			

OR = Odds ratio (النسبة الحرجة) ، CI= Confidence Intervals (مدة الثقة)، P.F= Preventive faction (نسبة الجزء الوقائي)، E.F= Etiological faction (نسبة الجزء المسبب)، *= اختلاف معنوي عند مستوى احتمال P<0.05 وباستعمال اختبار فشر Fisher's test

أظهرت نتائج التحليل الوراثي لتقانة ARMS-PCR للجين IL-10 -1082 G/ وجود فروق معنوية في تكرار الأنماط الوراثية ما بين عينة المصابين عنق الرحم وعينة الاصحاء، إذ أظهر النمط الوراثي AA فروق معنوية عند مستوى احتمالية P<0.05 مع سرطان عنق الرحم في النساء المصابات وكانت نسبته أعلى بالمقارنة مع عينة الاصحاء وكانت النسب 50 ٪ و 16 ٪ وعلى التوالي شكل (4)، كما اظهرت قيمة النسبة الحرجة 5.25 وفترة الثقة كانت قيمتها بين 1.49 الى 18.55، كما ظهر النمط الوراثي AA كنمط وراثي مرتبط مع خطر سرطان عنق الرحم لدى النساء المصابات، إذ بلغت قيمته 40.5 ٪، وكانت القيمة المعنوية تساوي **0.008، كما اظهر النمط الوراثي GA ارتباطا غير معنوي بين تكرار الجين لدى المصابين والأصحاء، وسجلت النسب 16.6 ٪ و 16 ٪ وعلى التوالي شكل (4)، وكانت قيمة النسبة الحرجة 1.05 وفترة الثقة كانت قيمتها بين 0.26 الى 4.30، كما لوحظ النمط الوراثي الـ GA ظهر كنمط وراثي مرتبط مع الجزء المسبب مع خطر سرطان عنق الرحم لدى النساء المصابات لكن بنسبة قليلة، إذ بلغت قيمته ٪1، بينما أظهر النمط الوراثي GG كنمط مرتبط مع الجانب الوقائي من خطر الاصابة بسرطان عنق الرحم، اذ اظهر ارتباطا معنويا مع عينة الاصحاء وبنسبة أعلى من عينة النساء المصابات بسرطان عنق الرحم، وكانت النسب 68 ٪ في عينة الاصحاء و 33.33 ٪ في عينة المريضات. وكانت القيمة المعنوية *0.011، كانت قيمة النسبة الحرجة 0.24 وفترة الثقة كانت قيمتها بين 0.08 الى 0.71 (جدول 3).

جدول (3): الانماط الوراثية المشاهدة لجين IL-10 -1082 G/A gene في عينة بسرطان عنق الرحم والعينة القياسية

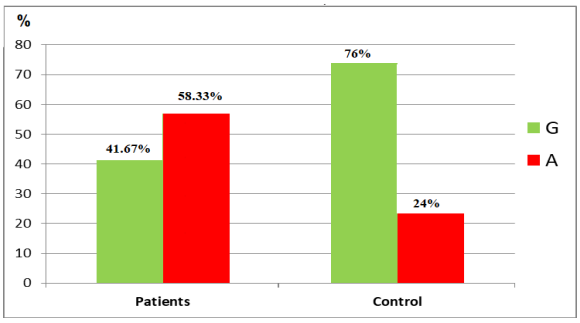
الجين	النمط الوراثي	عينة المصابين العدد 50 (%)	العينة القياسية العدد 30 (%)	OR (95%CI)	P value
IL-10 -1082 G/A	GG	(% 33.33) 10	(% 68) 17	0.24 (to 0.71 0.08)	*0.011
	P. F	52%			
	GA	5(%16.67)	(% 16)4	1.05 (to 4.30 0.26)	0.620
	E. F	%1			
	AA	(% 50)15	(% 16)4	5.25 (to 18.55 1.49)	0.008**
	E. F	%40.5			

OR = Odds ratio (النسبة الخرجة) ، CI= Confidence Intervals (مدة الثقة)، P.F= Preven-tive faction (نسبة الجزء الوقائي)، E.F= Etiological faction (نسبة الجزء المسبب)، *= اختلاف معنوي عند مستوى احتمال P<0.05 وباستعمال اختبار فشر Fisher's test

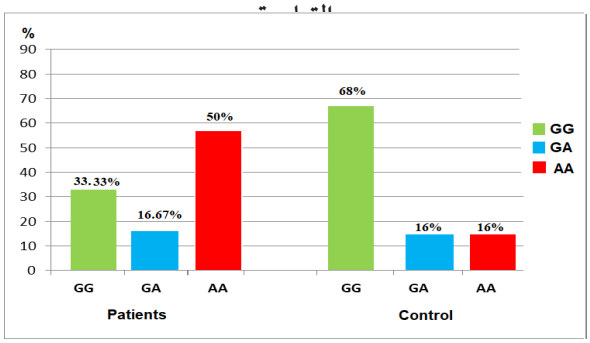
من خلال النتائج أعلاه يتبين أن الطرازيين الوراثيين متماثل الزيجة AA Homozygous ومتباين الزيجة GA Heterozygos ظهرا كنمطين يرتبطان مع العامل المسبب لخطر الإصابة بسرطان عنق الرحم، ولكن نسبة أرتباط الطراز الوراثي AA مع النساء المصابات بسرطان عنق الرحم كان عالياً، لذا يتبين أن الطرازين الوراثيين متماثل الزيجة AA ومتباين الزيجة GA يمكن أن يعتمد عليهما كمؤشر مسبب مرتبطا مع خطر الإصابة بالمرض، ويتبين من النتائج أيضاً أن النمط الوراثي GG المتماثل الزيجة Homozygote مرتبط مع الجزء الوقائي من خطر الإصابة بالمرض.

اتفقت هذه النتائج مع دراسة [Amar et al, 2012] من حيث ظهور النمط الوراثي AA متماثل الزيجة النمط الوراثي GA متباين الزيجة مرتبطا مع الجزء المسبب لخطورة الإصابة بمرض سرطان عنق الرحم، والنمط الوراثي GG المتماثل الزيجة مرتبط مع الجزء الوقائي من خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم.

شكل (3): يبين التكرارات الأليلي G وA لجين IL-10 -1082 G/A gene في عينة المصابين بسرطان عنق الرحم



شكل (4): يبين الانماط الوراثية المشاهدة لجين IL-10 -1082 G/A gene في عينة المصابين بسرطان عنق الرحم والعينة



المصادر

1. Wilt, F.H. (2011). Growth biology. The Editors of Encyclopaedia Britannica. PP 12-34.
2. Slack, J.M.W. (2007). "Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic". Natur. Rev. Mol. Cell Biol. 8(5): 369–378.
3. Choi, D. H. Lee, M. H., Bale, A. E., Carter, D. and Haffty, B. G. (2004). Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in young Korean breast cancer patients. J. Clin Oncol. 22: PP 1638-1645.
4. Kenemans, P., Verstraeten, RA. and Verheijen, RH. (2004).Oncogenic pathways in hereditary and sporadic breast cancer.Maturitas. 49(1): PP 34-43.
5. Amar, Chand-Bhaya , Devulapalli Krishnaveni, Kondadasula Pandu-Ranga-Rao, Boddu Prabhakar , Abbagani Vidyasagar, Bal Murali-Krishna, Penchikala Anita, Akka Jyothy, Pratibha Nallari, and Ananthapur Venkateshwari. (2012). Association of Interleukin-10 Promoter Polymorphism (-1082 G/A) and Gastric Cancer in Andhra Pradesh Population of South India. Iranian Journal of Cancer Prevention.5, (3): 117-123.
6. *World Health Organization* (2019). Cervical cancer.2019.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021:71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.
8. Dinarello, C. A. (2007). Historical Review Cytokines. J. Immunol. 37 (suppl 1):PP 34-45.
9. Sky, T. H., Graham, J., Elaine, V., Verhagen, J., Bronwen R. and David, C. (2013). Regulation of adaptive immunity; the role of IL-10. Immunology. 4:1-13.
10. Urcelay, E., Santiago, J. L., de la Calle, H., Martı´nez, A., Figueredo, A., Ferna´ndez-Arquero, M. and de la Concha, E. G. (2004). Interleukin-10 polymorphisms in Spanish type 1 diabetes patients. Genes Immun. 5:306-309.
11. Curfs, J., Meis, J. F. and Korstanje, J. A. (1997). A primer on cytokines: Sources, receptors, effects, and inducers. Clini. Microbiol. Rev. 10(2):742-780.
12. Dhabaan A. A.(2017). The Allelic and Polymorphism Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Gene (-308 G/A Genotype) in Some Iraqi Rheumatoid Arthritis Patients. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR) .36(5): 302-309.