



## نقش پلی مورفیسیم‌های rs17087335 و rs10840293 در بیماری عروق کرونر در جمعیت

### ایرانی

مهدی حسام<sup>۱</sup>، مهدی صادقی<sup>۲</sup>، فاطمه‌سادات بیطرف<sup>۳</sup>، رحیمه اسکندریان<sup>۴</sup>، اصغر شایان‌نیا<sup>۵\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد- گروه زیست‌شناسی- واحد دامغان- دانشگاه آزاد اسلامی- دامغان- ایران.

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد- کمیته تحقیقات دانشجویی- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

۳- کارشناس ارشد بیوتکنولوژی- مرکز تحقیقات مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

۴- گروه داخلی- دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی سمنان- سمنان- ایران.

۵- استادیار- گروه بیوتکنولوژی- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- شاهرود- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۲۴، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۴/۱۵

### چکیده

**مقدمه:** مطالعات گسترده سراسر ژنومی (GWAS) در گذشته مشخص کرده‌اند که احتمالاً بین پلی مورفیسیم ژن‌های SWAP-70 و REST-NOA1 با بیماری عروق کرونر ارتباط وجود دارد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسیم rs10840293 ژن SWAP-70 و rs17087335 ژن REST-NOA1 با بیماری عروق کرونر در جمعیت ایرانی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام شد. در این مطالعه ۳۰۰ فرد که آنژیوگرافی عروق کرونر انجام داده بودند، وارد مطالعه شدند و به دو گروه تقسیم شدند. گروه بیمار افرادی بودند که بیش از ۵۰ درصد گرفتگی در یکی از عروق اصلی کرونر داشتند و گروه سالم افرادی بودند که براساس نتیجه آنژیوگرافی گرفتگی عروق کرونر نداشتند. تعیین ژنوتیپ به روش Taq-man real time PCR انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

**نتایج:** در این مطالعه برای اولین بار فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسیم rs10840293 ژن SWAP-70 و rs17087335 ژن Rest-Noa1 در جمعیت استان سمنان مورد مطالعه قرار گرفت. فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی بین دو گروه بیمار و سالم مقایسه گردید. ولی تفاوت معنی‌داری بین افراد سالم و بیمار مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد، بین پلی مورفیسیم‌های rs10840293 و rs17087335 و بیماری CAD در جمعیت مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری عروق کرونر، پلی مورفیسیم تکنوکلوتیدی، REST-NOA1، SWAP-70، rs10840293، rs17087335.

\*نویسنده مسئول: شاهرود- میدان هفت تیر- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، تلفن: ۰۵۴۰۳۲۳۹۵، نمابر: ۰۳۲۳۹۴۸۰۰. Email: a.shayannia@gmail.com

**ارجاع:** حسام مهدی، صادقی مهدی، بیطرف فاطمه‌سادات، اسکندریان رحیمه، شایان‌نیا اصغر. نقش پلی مورفیسیم‌های rs10840293 و rs17087335 در بیماری عروق کرونر در جمعیت ایرانی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۹؛ ۱۵(۲): ۵۱-۵۷.

## مقدمه

کانال‌های سدیم و پتاسیم وابسته به ولتاژ عملکرد دارد و همچنین نشان داده شده که این ژن در حفظ سلول‌های عروقی ماهیچه صاف نقش دارد. نیکپی و همکاران در سال ۲۰۱۵ برای اولین بار ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری CAD را مطرح نمودند (۱۲). از آنجایی که تاکنون مطالعات محدودی درباره ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها با بیماری CAD انجام شده است، لذا بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری CAD ضروری به نظر می‌رسد. دستاورد چنین مطالعاتی می‌تواند به شناسایی عامل‌های ژنتیکی پیش‌آگاهی‌دهنده منجر شود که در نهایت از این عامل‌ها می‌توان در شناسایی و غربالگری افراد مستعد قبل از بروز علائم شدید بیماری استفاده نمود. از این رو هدف این مطالعه بررسی ارتباط دو پلی‌مورفیسم rs10840293 ژن SWAP-70 و rs17087335 ژن Rest-NOA1 به‌عنوان عامل خطر ژنتیکی در بیماری عروق کرونر در جمعیت استان سمنان می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد شاهدی ۱۵۰ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های استان سمنان مبتلا به بیماری CAD که توسط متخصص قلب و عروق بر اساس آنژیوگرافی تشخیص داده شدند به‌عنوان گروه مورد (Case) انتخاب شدند. همچنین ۱۵۰ فرد سالم که از نظر جنس، سن و قومیت با بیماران همسان هستند، به‌عنوان گروه شاهد (Control) وارد مطالعه شدند. افراد گروه شاهد در دوره زمانی مشابه از میان مراجعه‌کنندگان به بیمارستان که بر اساس نتیجه آنژیوگرافی سابقه و علائمی از بیماری‌های قلبی نداشته باشند، انتخاب گردیدند. مشخصات دموگرافیک افراد از قبیل: سن، جنس، سابقه وجود فشار خون بالا، بیماری دیابت، استعمال سیگار با استفاده از پرسشنامه جمع‌آوری گردید. همچنین از کلیه افراد مورد و شاهد رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود (IR.SHMU.REC.1397.002) مورد تأیید قرار گرفت.

از هریک از افراد شرکت‌کننده در پژوهش ۴ ml خون وریدی در داخل لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد و تا زمان استخراج DNA در دمای منفی ۲۰ سانتیگراد نگهداری شد. استخراج DNA با استفاده از کیت، Gene ALL کشور کره انجام شد، جهت ارزیابی کمی و کیفی DNA استخراج شده از دستگاه پیکودراپ (OEM, UK) استفاده شد. همچنین DNA استخراج شده تا زمان انجام PCR در دمای ۲۰- در فریزر نگهداری شد.

پرایمرها موردنیاز با استفاده از نرم‌افزارهای پرایمر3، Primer BLAST، primer analyzer طراحی شدند. پرایمر و پروب‌های طراحی شده توسط شرکت ماکروژن کره سنتز گردید. مشخصات پرایمرها و پروب‌های استفاده شده در این طرح در جدول ۱ آورده شده است.

بیماری‌های عروق کرونر (CAD)، گروهی از بیماری‌های قلبی عروقی هستند که به دلیل تنگی عروق کرونر یا انسداد این عروق ایجاد می‌شوند. عامل اصلی در ایجاد این بیماری‌ها آترواسکلروز می‌باشد (۱). بیماری‌های عروق کرونر علت اصلی مرگ‌ومیر در بیشتر کشورهای جهان از جمله ایران است. به‌طور کلی، حدود ۲۰ درصد از مرگ‌ومیرهای جهانی به علت CAD رخ می‌دهند، در حالی که در ایران ۳۰ تا ۳۵ درصد مرگ‌ومیرها، مربوط به مشکلات ناشی از CAD است و سالانه ۱۵ هزار ایرانی در اثر این عارضه جان خود را از دست می‌دهند (۲). CAD یک بیماری مولتی فاکتوریال است و تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی قرار می‌گیرد که طی آن یک یا هر سه رگ اصلی کرونر و یا شاخه‌های اصلی آنها به وسیله پلاک آترواسکلروتیک تنگ می‌شود (۳ و ۴). پیشرفت بیماری می‌تواند منجر به حمله قلبی، انفارکتوس میوکارد، توقف ناگهانی قلب و حتی مرگ شود (۵). بهترین روش ارزیابی بیماری، آنژیوگرافی می‌باشد، که در واقع به‌عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص این بیماری به حساب می‌آید (۶). با این وجود آنژیوگرافی یک روش تهاجمی بوده و با ریسک‌هایی چون مرگ، سکته قلبی و سکته مغزی همراه می‌باشد (۷). عوامل خطر این بیماری شامل سن، جنسیت، سیگار، چاقی، فشارخون، دیابت و ژنتیک و وراثت می‌باشد (۳).

SNP‌های موجود در بسیاری از ژن‌ها به‌عنوان عامل خطر برای بیماری‌های مختلفی مطرح هستند. ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های متعددی با CAD مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به SNP‌های موجود در ژن‌های MIF، NFkB1، FLT1، و NQO1 C609T اشاره کرد (۸-۱۱). که بعضی از این مطالعات ارتباط معنی‌داری بین SNP‌ها و بیماری قلبی را اثبات کرده‌اند. نیکپی و همکاران در یک مطالعات گسترده ژنومی یا GWAS، SNP‌های متعددی به‌عنوان کاندید برای بیماری مطرح نمودند. دو مورد از SNP مرتبط با CAD پلی‌مورفیسم rs10840293 ژن SWAP-70 و rs17087335 ژن Rest-Noa1 می‌باشند (۱۲).

ژن SWAP70 بر روی کروموزوم ۱۱ قرار گرفته است. این ژن پروتئینی را کد می‌کند که در تنظیم شبکه فیلامنتی اکتین و همچنین در اتصال و مهاجرت سلولی نقش دارد. rs10840293 یک پلی‌مورفیسم اینترون‌نی در ژن SWAP70 می‌باشد. لوکوس REST1-NOA1 در ناحیه 4q12 قرار دارد. پلی‌مورفیسم rs17087335 در درون اینترون ژن NOA1 قرار دارد. ژن NOA1 یک پروتئین اتصالی به GTP را کد می‌کند که در تنظیم تنفس سلولی و آپوپتوز نقش دارد. همچنین این SNP در پیوستگی ترجیحی با ژن REST1 قرار گرفته است. ژن REST یک فاکتور رونویسی را کد می‌کند که در مهار

جدول ۱- مشخصات پرایمرها و پروب های مورد استفاده در مطالعه

شرایط PCR	دمای اتصال	توالی پرایمر / پروب	ژن SNP/
۱۵ دقیقه برای دناتوراسیون اولیه، و در ادامه ۴۵ سیکل شامل: ۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه سانتیگراد، ۳۰ ثانیه در ۶۲ درجه سانتیگراد و ۳۰ ثانیه هم در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد	۶۰/۵ ۵۹/۴ ۶۰/۵ ۶۱/۷ ۶۰/۵	5'-ACATTCTGAAGAGGCTGGG-3' 5'-TTGTTCCCAAGCCATCTG-3' FAM-5'-AGCCACCACCCAGCTAAT-3'-BHQ1 HEX-5'-GCCACCACGCCAGCTAAT-3'-BHQ1 5'-CAGGAGTGGATTCAAGGTAAGGT-3'	SWAP-70 rs10840293
۱۵ دقیقه برای دناتوراسیون اولیه، و در ادامه ۴۵ سیکل شامل: ۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه سانتیگراد، ۳۰ ثانیه در ۶۰ درجه سانتیگراد و ۳۰ ثانیه هم در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد	۵۸/۴ ۵۶/۴ ۵۷/۴	5'-ATGAGGAAGTAACGCCTTAGCA-3' HEX-5'-GGATAGGTGAAGAAGAGATG-3'-BHQ1 FAM-5'-GGATAGGTGAATAAGAGATGG-3'-BHQ1	Rest- NOA1 rs17087335

جدول ۲- ویژگی های دموگرافیک و بالینی بیماران و گروه کنترل

P.V	گروه کنترل (n=۱۵۰)	بیماران CAD (n=۱۵۰)	متغیر
۰/۳۲	۶۰/۳۸	۵۹/۴۳	سن به سال، میانگین
			جنسیت
			مرد
۰/۹۰۸	۸۰ (۵۳/۳)	۸۱ (۵۴)	زن
	۷۰ (۴۶/۷)	۶۹ (۴۶)	مصرف سیگار
			بله
۰/۱۴۷	۱۰ (۶/۷)	۳ (۲)	خیر
	۱۴۰ (۹۲/۳)	۱۴۷ (۹۸)	فشارخون بالا
			دارد
۰/۴۴	۲۳ (۱۵/۳)	۲۸ (۱۸/۷)	ندارد
	۱۲۷ (۸۴/۷)	۱۲۲ (۸۱/۳)	ابتلا به دیابت
			دارد
۰/۰۸	۲۰ (۱۳/۳)	۱۱ (۷/۳)	ندارد
	۱۳۰ (۹۲/۷)	۱۳۹ (۹۲/۷)	

بررسی فراوانی های آللی پلی مورفسم rs10840293 در گروه کنترل و بیمار نشان داد که تفاوت معنی داری از نظر فراوانی آللی در بین دو گروه وجود ندارد (Odd ratio=۰/۸۴۶، CI=۰/۶۱۰-۰/۱۷۴، P=۰/۳۱۷). فراوانی آلل A در گروه کنترل و بیمار به ترتیب ۴۲/۰٪ و ۳۸/۰٪ مشاهده شد. فراوانی ژنوتیپ AA در گروه کنترل ۳/۱٪ و در گروه بیمار ۴۱/۳٪ شناسایی شد، به علاوه فراوانی ژنوتیپ هتروزایگوت AG در گروه کنترل ۵۳/۳٪ و در گروه بیماران ۴۰/۷٪ و فراوانی ژنوتیپ GG در افراد سالم ۱۸/۰٪ و در گروه بیمار ۱۵/۳٪ گزارش گردید. همچنین مقایسه فراوانی های ژنوتیپی بین گروه بیمار و کنترل نشان داد که تفاوت معناداری بین فراوانی های ژنوتیپی با هیچ کدام از الگوهای وراثتی یعنی همباز (P=۰/۲۸۰)، غالب (P=۰/۵۳۵)، مغلوب (P=۰/۰۷۲)، افزایشی ۱ (P=۰/۱۹۱) و افزایشی ۲ (P=۰/۷۳۴) وجود ندارد (جدول ۳).

همچنین بررسی فراوانی های آللی پلی مورفسم rs17087335 در گروه کنترل و بیمار نشان داد که از نظر فراوانی آللی در بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود ندارد (Odd ratio=۰/۹۶۳، CI=۰/۶۶۰-۰/۱۴۰۷، P=۰/۸۴۷). فراوانی آلل T در گروه کنترل و بیمار به ترتیب ۲۳/۷٪ و ۲۳/۰٪ مشاهده شد. فراوانی ژنوتیپ TT در

برای تعیین ژنوتیپ نمونه ها از روش Taq-man real-time PCR استفاده گردید. در روش Taqman از یک جفت پرایمر و یک جفت پروب فلوروزنیک اختصاصی آلل استفاده می شود که رنگ های گزارشگر متفاوتی به انتهای 5' پروبها متصل شده است. در این مطالعه از رنگ های HEX و FAM استفاده شد. زمانی که پروب به DNA الگو متصل می شود، آنزیم Taqman polymerase با فعالیت نوکلئازی سبب برش باز انتهای 5' و ساطع شدن رنگ فلورسانس متصل به نوکلئوتید انتهای 5' می شود. جهت انجام واکنش ها از مستر میکس آمپلیکون (Denmark) استفاده شد. واکنش ها در حجم ۲۵ µl انجام گردید. سیکل حرارتی به صورت ۹۵°C پانزده دقیقه، ۹۵°C سی ثانیه، ۶۲°C سی ثانیه، و ۷۲°C سی ثانیه تنظیم شد و سیکل تعریف شده ۴۵ بار تکرار شد. و سیکل تعریف شده ۴۵ بار تکرار شد. برای انجام واکنش PCR پروفایل حرارتی مشابه بود. تنها دمای اتصال پرایمر در مورد اسنپ rs10840293 ۶۲ درجه سانتیگراد و برای rs17087335 ۶۰ درجه سانتیگراد تنظیم شد و برای انجام واکنش ها از دستگاه Real time PCR Bio Rad cfx96 استفاده شد.

### نتایج

با توجه به جدول ۲، میانگین سنی در گروه کنترل ۶۰/۳۸ سال و در گروه بیمار میانگین سنی ۵۹/۴۳ سال بود که تفاوت میانگین دو گروه به لحاظ آماری معنی دار نبود (P=۰/۳۲). همچنین فراوانی زن و مرد در گروه کنترل و بیمار مشابه همدیگر بود (P=۰/۹۰۸). در بین گروه های کنترل و بیمار از نظر وجود بیماری هایی از قبیل دیابت (P=۰/۰۸) و فشار خون (P=۰/۴۴) ارتباط معنی داری مشاهده نشد و تنها در مورد مصرف سیگار از تباط معناداری بین گروه کنترل و بیمار مشاهده گردید (P=۰/۰۴).

نتایج به دست آمده نشان داد که در هر دو پلی مورفسم rs10840293 و rs17087335 بین فراوانی های ژنوتیپی مشاهده شده و مورد انتظار تفاوت معنی داری وجود ندارد، بنابراین هر دو گروه کنترل و بیمار در تعادل هاردی-واینبرگ قرار داشتند (P>۰/۰۵).

مختلف، مقایسه فراوانی‌های ژنوتیپی نشان داد که تفاوت معناداری بین فراوانی‌های ژنوتیپی با هیچ کدام از الگوی‌های وراثتی یعنی همباز (P=۰/۸۱۵)، غالب (P=۱/۰۰۰)، مغلوب (P=۰/۴۰۹)، افزایشی ۱ (P=۰/۸۹۴) و افزایشی ۲ (P=۰/۴۲۲) وجود ندارد (جدول ۳).

گروه کنترل ۲/۷٪ و در گروه بیمار ۱/۳٪ شناسایی شد، به علاوه فراوانی ژنوتیپ هتروزایگوت TG در گروه کنترل ۴۲/۰٪ و در گروه بیمار ۴۳/۳٪ و فراوانی ژنوتیپ GG در افراد سالم ۵۵/۳٪ و در گروه بیمار ۵۵/۳٪ گزارش گردید. همچنین با در نظر گرفتن الگوهای وراثتی

جدول ۳- فراوانی آلی و ژنوتیپی گروه بیمار و کنترل

P.V	حدود اطمینان ۹۵٪	Odd Ratio (OR)	کنترل (n=۱۵۰) (%)	بیماران CAD (n=۱۵۰) (%)	Allele or Genotype	Model	SNP
۰/۳۱۷	۰/۶۱۰-۱/۱۷۴	۰/۸۴۶	۱۲۶(۴۲/۰)	۱۱۴(۳۸/۰)	A	Allele	
			۱۷۴(۵۸/۰)	۱۸۶(۶۲/۰)	G		
۰/۵۳۵	۰/۴۴۹-۱/۵۱۷	۰/۸۲۵	۱۲۷(۸۴/۷)	۱۲۳(۸۲/۰)	AA+AG	Dominant	
			۲۳(۱۵/۳)	۲۷(۱۸/۰)	GG		
۰/۰۷۲	۰/۹۶۱-۲/۴۸۰	۱/۵۴۴	۴۷(۳۱/۳)	۶۲(۴۱/۳)	AA	Recessive	
			۱۰۳(۶۸/۷)	۸۸(۵۸/۷)	AG+GG		rs10840293
۰/۲۸۰	۰/۳۸۰-۱/۹۴۷	۰/۶۰۰	۸۰(۵۳/۳)	۶۱(۴۰/۷)	AG	Over-dominant	
			۷۰(۴۶/۷)	۸۹(۵۹/۳)	AA+GG		
۰/۱۹۱	۰/۳۴۰-۱/۲۴۲	۰/۶۵۰	۸۰(۷۷/۷)	۶۱(۶۹/۳)	AG	Additive1	
			۲۳(۲۲/۳)	۲۷(۳۰/۷)	GG		
۰/۷۳۴	۰/۵۷۳-۲/۲۰۳	۱/۱۲۴	۴۷(۶۷/۱)	۶۲(۶۹/۷)	AA	Additive2	
			۲۳(۳۲/۹)	۲۷(۳۰/۳)	GG		
۰/۸۴۷	۰/۶۶۰-۱/۴۰۷	۰/۹۶۳	۷۱(۲۳/۷)	۶۹(۲۳/۰)	T	Allele	
			۲۲۹(۷۶/۳)	۲۳۱(۷۷/۰)	G		
۱/۰۰۰	۰/۶۳۴-۱/۵۷۷	۱/۰۰۰	۶۷(۴۴/۷)	۶۷(۴۴/۷)	TT+TG	Dominant	
			۸۳(۵۵/۳)	۸۳(۵۵/۳)	GG		
۰/۴۰۹	۰/۰۸۹-۲/۷۳۵	۰/۴۹۳	۴(۲/۷)	۲(۱/۳)	TT	Recessive	
			۱۴۶(۹۷/۳)	۱۴۸(۹۸/۷)	TG+GG		rs17087335
۰/۸۱۵	۰/۶۶۸-۱/۶۶۹	۱/۰۵۶	۶۳(۴۲/۰)	۶۵(۴۳/۳)	TG	Over-dominant	
			۸۷(۵۸/۰)	۸۵(۵۶/۷)	TT+GG		
۰/۸۹۴	۰/۶۵۱-۱/۶۳۶	۱/۰۳۲	۶۳(۴۳/۲)	۶۵(۴۳/۹)	TG	Additive1	
			۸۳(۵۶/۸)	۸۳(۵۶/۱)	GG		
۰/۴۲۲	۰/۰۸۹-۲/۸۰۵	۰/۵۰۰	۴(۴/۶)	۲(۲/۴)	TT	Additive2	
			۸۳(۹۵/۴)	۸۳(۹۷/۶)	GG		

## بحث

مطالعات وسیع ژنوم انسانی (GWAS) نشان داده است که بین پلی مورفیسیم‌های ژن‌های SWAP70 و Rest-NOA1 و بیماری CAD ارتباط وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط مجید نیک پی و همکاران در سال ۲۰۱۵ که در کشور کانادا انجام گردید، پلی مورفیسیم‌های متعددی که احتمال ارتباط آنها با بیماری CAD می‌باشد مطرح گردید (۱۲) که ما در این مطالعه به بررسی ارتباط دو تا از این پلی مورفیسیم‌ها یعنی rs10840293 ژن SWAP-70 و rs17087335 ژن Rest-NOA1 با بیماری CAD پرداختیم.

پلی مورفیسیم rs10840293 در اینترون ژن SWAP70 قرار دارد. این ژن بر روی کروموزوم ۱۱ قرار گرفته و پروتئینی را کد می‌کند که در تنظیم شبکه فیلامنتی اکتین و همچنین در اتصال و مهاجرت سلولی نقش دارد. پلی مورفیسیم rs17087335 در درون اینترون ژن NOA1 در لوکوس REST1-NOA1 در ناحیه 4q12 قرار دارد. ژن NOA1 یک پروتئین اتصال به GTP را کد می‌کند که در تنظیم

بیماری عروق کرونر یا CAD یک بیماری پیچیده چند عاملی می‌باشد و علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. امروزه بیماری‌های قلبی یکی از عمده‌ترین مشکل سلامت در کشور ما و سایر کشورها شناخته شده است. نقش عوامل ژنتیکی و محیطی به‌طور گسترده‌ای در پاتوژنز CAD شناخته شده است. گستردگی عامل‌های ژنتیکی و محیطی دخیل در ایجاد بیماری باعث شده است که خطر بیماری تا حد زیادی ناشناخته باقی بماند (۱۳). پلی مورفیسیم‌های تک‌نوکلئوتیدی در بسیاری از ژن‌ها مهم عملکردی به‌عنوان یک عامل خطر برای طیف وسیعی از بیماری‌ها پیشنهاد شده‌اند. مطالعات همراهی زیادی در خصوص ارتباط این پلی مورفیسیم‌ها با بیماری عروق کرونر انجام شده است که نتایج خیلی از این مطالعات ارتباط این پلی مورفیسیم‌ها را با بیماری‌های قلبی نشان داده است.

این مطالعه تعداد کم SNP های مورد مطالعه بود. در این مطالعه تنها دو SNP در دو ناحیه کروموزومی مورد مطالعه قرار گرفت. برای فائق آمدن بر این محدودیت ها پیشنهاد می شود در مطالعات آتی تعداد SNP های بیشتری با حجم نمونه بالاتر مورد بررسی قرار گیرند. از طرفی نقطه قوت این مطالعه استفاده از آنژیوگرافی برای انتخاب صحیح نمونه ها در هر دو گروه بیمار و شاهد و تطابق گروه بیمار و شاهد از نظر مشخصات دموگرافیک و بالینی بود. به طوری که تجزیه و تحلیل آماری مشخصات بالینی و دموگرافیک در گروه بیمار و کنترل نشان داد که به جز مصرف سیگار در بقیه متغیرها تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت و این نشان دهنده یک دست بودن و انتخاب بهینه جامعه مورد پژوهش بوده است.

در این مطالعه برای اولین بار فراوانی آللی و ژنوتیپی دو پلی مورفیسم rs10840293 ژن SWAP-70 و rs17087335 ژن Rest-NOA1 در جمعیت استان سمنان مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. فراوانی های آللی و ژنوتیپی بین دو گروه بیمار و سالم مقایسه گردید، ولی تفاوت معنی داری بین افراد سالم و بیمار مشاهده نگردید. نتایج به دست آمده نشان می دهد که حداقل در جمعیت استان سمنان این دو پلی مورفیسم عامل خطر بیماری CAD نیستند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد در دانشگاه آزاد واحد دامغان می باشد. بدین وسیله از حمایت دانشگاه علوم پزشکی شاهرود در انجام این طرح پژوهشی با شماره ۹۸۶۵ قدردانی می گردد. ضمناً این پژوهش در کمیته اخلاق با کد IR.SHMU.REC.1397.002 مورد تأیید قرار گرفته است.

### References

- Kessler T, Erdmann J, Schunkert H. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction 2013. *Current Cardiology Reports* 2013;15:368. doi: 10.1007/s11886-013-0368-0
- Ghodsbini F, Safaei M, Jahanbin I, Ostovan MA, Keshvarzi S. The effect of positive thinking training on the level of spiritual well-being among the patients with coronary artery diseases referred to Imam Reza specialty and subspecialty clinic in Shiraz, Iran: A randomized controlled clinical trial. *ARYA Atheroscler* 2015;11:341-8.
- Levy PJ, Gonzalez MF, Hornung CA, Chang WW, Haynes JL, Rush DS. A prospective evaluation of atherosclerotic risk factors and hypercoagulability in young adults with premature lower extremity atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery* 1996;23:36-43. doi: 10.1016/s0741-5214(05)80033-3
- Wu D-F, Yin R-X, Cao X-L, Chen W-X, Aung LHH, Wang W, et al. Scavenger receptor class B type 1 gene rs5888 single nucleotide polymorphism and the risk of coronary artery disease and ischemic stroke: a case-control study. *Int J Med Sci* 2013;10:1771-7. doi: 10.7150/ijms.7044
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet (London, England)* 1997;349:1498-504. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2

تنفس سلولی و آپوپتوز نقش دارد. همچنین این SNP در پیوستگی ترجیحی با ژن REST1 قرار گرفته است. ژن REST یک فاکتور رونویسی را کد می کند که در مهار کانال های سدیم و پتاسیم وابسته به ولتاژ عملکرد دارد و همچنین نشان داده شده که این ژن در حفظ سلول های عروقی ماهیچه صاف نقش دارد. این ژن ها بسیار پلی مورفیک بوده و دارای پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی SNP در نقاط مختلف می باشد.

در مطالعه ای که توسط نیک پی و همکاران بر روی بین این دو پلی مورفیسم و بیماری CAD انجام شده است وجود ارتباط بین این دو پلی مورفیسم و بیماری CAD را مطرح نموده است. بررسی متون بیشتر نشان می دهد که تاکنون مطالعه دیگری روی این دو پلی مورفیسم و بیماری CAD انجام نشده است. در مطالعه نیک پی هم هیچ توضیحی در مورد مکانیزم پاتوژنز این دو پلی مورفیسم ارائه نشده است. در مطالعه ما در مورد هر دو SNP فراوانی های آللی و ژنوتیپی در دو گروه بیمار و کنترل مشابه بود و تفاوت معنی داری مشاهده نگردید. در مورد rs17087335 آنالیز آماری نتایج به دست آمده نشان داد که با در نظر گرفتن الگوهای وراثتی مختلف اختلاف معنی داری بین فراوانی های ژنوتیپی در دو گروه بیمار و کنترل وجود ندارد (جدول ۳). همچنین فراوانی آلل T در دو گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۲۳/۷ و ۲۳ درصد می باشد که اختلاف معنی داری بین دو گروه نشان نمی دهد ( $P=0/84$ ).

در مورد rs10840293 نیز تجزیه و تحلیل آماری نتایج با در نظر گرفتن الگوهای وراثتی مختلف اختلاف معنی داری بین فراوانی های ژنوتیپی در دو گروه بیمار و کنترل فراهم نکرد (جدول ۳). همچنین فراوانی آلل A در دو گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۳۸ و ۴۲ درصد می باشد که اختلاف معناداری بین دو گروه نشان نمی دهد ( $P=0/317$ ). در مطالعه ما فراوانی های آللی و ژنوتیپی در دو گروه بیمار با کنترل مشابه بود و تفاوت معنی داری مشاهده نگردید که این برخلاف نتایج به دست آمده در مطالعه نیک پی و همکاران بود. در توجیه تفاوت مشاهده شده بین مطالعه ما و مطالعه نیک پی می توان گفت که نتیجه یک مطالعه ارتباطی بستگی به عامل های متعددی از جمله عوامل مرتبط با انتخاب نمونه مانند سن، جنسیت، نژاد، حجم نمونه و همین طور اینتراکشن های بین ژنی و محیطی مؤثر در بیماری CAD دارد. این عامل ها به طور کلی از محدودیت های مطالعات همراهی یا (Associatin) می باشند و ممکن است باعث شوند که در مطالعات مختلف بر روی یک پلی مورفیسم نتایج تکرار پذیر نباشند. بنابراین برای نتیجه گیری در مورد تأثیر یا عدم تأثیر این SNP ها روی بیماری CAD نیاز به مطالعات بیشتر و انجام متاآنالیزها می باشد. یکی از محدودیت های این مطالعه حجم کم نمونه ها بود. محدودیت دوم در

6. Michael HC. Current diagnosis & treatment in cardiology: Second edition. New York : Lange Medical Books/McGraw-Hill, [2003] ©2003; 2003.
7. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
8. Lai H, Chen Q, Li X, Ma Y, Xu R, Zhai H, et al. Association between genetic polymorphism in NFKB1 and NFKBIA and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:21487-96.
9. Luo J-Y, Xu R, Li X-M, Zhou Y, Zhao Q, Liu F, et al. MIF Gene Polymorphism rs755622 Is Associated With Coronary Artery Disease and Severity of Coronary Lesions in a Chinese Kazakh Population: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2617. doi: 10.1097/MD.0000000000002617
10. Konta A, Ozaki K, Sakata Y, Takahashi A, Morizono T, Suna S, et al. A functional SNP in FLT1 increases risk of coronary artery disease in a Japanese population. *Journal of Human Genetics* 2016;61:435-41. doi: 10.1038/jhg.2015.171
11. Boroumand M, Pourgholi L, Goodarzynejad H, Ziaee S, Hajhosseini-Talasz A, Sotoudeh-Anvari M, et al. NQO1 C609T Polymorphism is Associated with Coronary Artery Disease in a Gender-Dependent Manner. *Cardiovascular Toxicology* 2017;17:35-41. doi: 10.1007/s12012-015-9353-8
12. Nikpay M, Goel A, Won H-H, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics* 2015;47:1121. doi: 10.1038/ng.3396
13. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2016;133:e38-360 doi: 10.1161/CIR.0000000000000350



## Role of rs10840293 and rs17087335 in Patients with Coronary Artery Disease in an Iranian Population

Mahdi Hesam (M.Sc.)<sup>1</sup>, Mehdi Sadeghi (M.Sc.)<sup>2</sup>, Fateme Sadat Bitaraf (M.Sc.)<sup>3</sup>, Rahimeh Eskandarian (M.D.)<sup>4</sup>, Asghar Shayannia (Ph.D.)<sup>5\*</sup>

1- Dept. of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

2- Student Research Committee, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

3- Tissue Engineering and Stem Cells Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

4- Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

5- Dept. of Medical Biotechnology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 13 May 2020, Accepted: 5 July 2020

### Abstract:

**Introduction:** Previous genome-wide association studies (GWASs) have shown an increased CAD risk associated with single nucleotide polymorphisms (SNPs) in SWAP70 (rs10840293) and Rest- NOA1 (rs17087335). This study aimed to investigate the relationship between rs10840293 and rs17087335 polymorphism with coronary artery disease in the Iranian population.

**Methods:** This study was a case-control study with the case-base sampling method for the control group. Genomic DNA was extracted from the peripheral blood collected from 150 patients with CAD and 150 healthy controls. Polymorphisms were genotyped by Taq-Man technology. SPSS software was used for statistical analysis.

**Results:** The genotype frequency distribution did not deviate significantly from the Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). Allelic frequencies and genotype distributions of rs10840293 and rs17087335 did not show statistical significance between patients with POAG and control subjects ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** To the best of our knowledge, this is the first report concerning the association between SWAP70 and Rest-NOA1 gene polymorphisms and CAD in an Iranian population. Our data suggest that rs1533428 and rs12994401 are unlikely major risk factors for CAD in an Iranian population.

**Keywords:** Coronary heart disease (CAD), Single nucleotide polymorphism (SNP), SWAP70, Rest- NOA1, rs10840293, rs17087335, Iranian population.

Conflict of Interest: No

\*Corresponding author: A. Shayannia, Email: a.shayannia@gmail.com

**Citation:** Hesam M, Sadeghi M, Bitaraf FS, Eskandarian R, Shayannia A. Role of rs10840293 and rs17087335 in Patients with Coronary Artery Disease in an Iranian Population. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2020;15(2):51-57.