Arshive of SID

Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Association of PAI-1 serum levels and polymorphism of gene of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in patient of Non-diabetic and Non-smoker with Coronary Artery Disease

Fatemeh Khaki-Khatibi[1]*, Ansar Karimian[2]

[1]Drug Applied Research Center and Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Students' Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
*Corresponding author; E-mail: fatemehkhakikhatibi@yahoo.com

Received: 9 June 2016 Accepted: 27 Augest 2016 First Published online: 7 July 2018
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 August-September; 40(3):43-48

Abstract

Background: Coronary Artery Disease (CAD) caused by atherosclerosis, Studies have shown that there are a number of factors which are closely related to the development and progression of CAD that include Cellular binding molecules like Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), multiple cardiac risk factors and hemostasis. In the present study we made an attempt to evaluate the association of PAI-1 4G/4G polymorphism and fibrinolysis markers example PAI-1 with CAD.

Methods: In this study, 140 individual, including 70 subjects as patient group and 70 subjects in the control group were considered. Blood samples were obtained from all participants, genomic DNA was extracted and the 4G/4G polymorphism of PAI-1 was amplified using specific primers. Polymorphism in the -675 position in promoter of PAI-1 was detected by PCR-RFLP method. Serum levels of PAI-1 in the samples were measured by ELISA.

Results: Level of PAI-1 serum was significantly different between the two groups. PAI-1 genotype distribution in this case is the frequency of genotype 4G/4G in the patient group compared with the control group had higher. PAI-1 in patients who had genotype 4G, have a higher level compared to homozygous 5G (p-value=0.01). Significant differences between serum level of PAI-1 and PAI-1 gene polymorphism with the risk of CAD was observed.

Conclusion: The 4G/4G polymorphism of PAI-1 gene is a useful marker for fibrinolytic activity. This polymorphism due to increased in plasma level of PAI-1 which causes defects in fibrinolytic activity so increasing the occurrence of cardiovascular diseases.

Keywords: Plasminogen Activator Inhibitor-1, Polymorphism of PAI-1 gene, Coronary Artery Disease, Non-diabetic, Non-smoker

How to cite this article: Khaki-Khatibi F, Karimian A. [Association of PAI-1 serum levels and polymorphism of gene of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in patient of Non-diabetic and Non-smoker with Coronary Artery Disease]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 August-September;40(3):43-48. Persian.

© 2018 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.SID.ir

Arshive of SID

مقاله پژوهشی

ارتباط سطوح سرمی PAI-1 و پلی مورفیسم ژن پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیبیتور-۱ در بیماران عروق کرونری غیردیابتی و غیرسیگاری

فاطمه خاکی خطیبی[۱*]، انصار کریمیان[۲]

[۱]مرکز تحقیقات کاربردی-دارویی و گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[*]نویسنده مسئول؛ ایمیل: fatemehkhakikhatibi@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۲۷ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۴/۱۶
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷ مرداد و شهریور؛ ۴۰(۳):۴۳-۴۸

چکیده

زمینه: بیماری عروق کرونری (CAD, Coronary Artery Disease) در اثر آترواسکلروزیس به وجود می‌آید. مطالعات نشان می‌دهند فاکتورهای متعددی وجود دارند که ارتباط تنگاتنگی با ایجاد و پیشرفت CAD دارند که شامل مولکول‌های اتصال سلولی مانند پلاسمینوژن اکتیوتور اینهیبیتور-۱ (PAI-1)، ریسک فاکتورهای متعدد قلبی و هموستاز می‌باشند. در مطالعه حاضر ما بر آن شدیم، تا ارتباط پلی‌مورفیسم PAI-1(4G/4G) و مارکرهای فیبرینولیز مانند PAI-1 را در بیماران عروق کرونری غیردیابتی و غیرسیگاری در مقایسه با گروه شاهد مورد ارزیابی قرار دهیم.

روش‌کار: در مطالعه حاضر تعداد ۱۴۰ نفر، شامل ۷۰ نفر به عنوان گروه بیمار و ۷۰ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. از همه افراد شرکت کننده نمونه خون گرفته شد. DNA ژنومی از خون استخراج شده و برای ارزیابی پلی‌مورفیسم PAI-1(4G/4G) از پرایمر مخصوص استفاده گردید. پلی مورفیسم در موقعیت ۶۷۵- در پروموتور PAI-1 به وسیله روش PCR-RFLP تشخیص داده شد. سطح سرمی PAI-1 در نمونه به وسیله روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سطح سرمی فاکتور PAI-1 در دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری داشت. توزیع ژنوتیپ PAI-1 به این صورت است که فروانی ژنوتیپ 4G/4G در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد در سطح بالاتری قرار داشت. PAI-1 در گروه بیماران که دارای ژنوتیپ 4G بودند در مقایسه با هموزیگوت 5G سطح بالاتری داشت (p= ۰/۰۱). اختلاف معنی‌داری بین سطح سرمی PAI-1 و پلی‌مورفیسم ژن PAI-1 با ریسک ابتلا به CAD مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم 4G/4G ژن PAI-1 یک مارکر مفید برای فعالیت فیبرینولیتیک است. این پلی‌مورفیسم به علت افزایش سطح پلاسمایی PAI-1 باعث نقص در فعالیت فیبرینو لیتیک می‌شود. بنابراین احتمال وقوع بیماری قلبی عروقی افزایش می‌یابد.

کلید واژه‌ها: پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیبیتور-۱، پلی‌مورفیسم ژن PAI-1، بیماری عروق کرونری قلب، غیردیابتی، غیرسیگاری

نحوه استناد به این مقاله: خاکی خطیبی ف، کریمیان ا. ارتباط سطوح سرمی PAI-1 و پلی‌مورفیسم ژن پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیبیتور-۱ در بیماران عروق کرونری قلب غیردیابتی و غیرسیگاری. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۳):۴۳-۴۸

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

www.SID.ir

Arshive of SID

مقدمه

پیشگیری از بیماری عروق کرونر [Coronary Artery Disease, CAD] و کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای در حال توسعه به عنوان یک مشکل اساسی مطرح است. بیماری عروق کرونری در اثر آترواسکلروزیس به وجود می‌آید. آترواسکلروزیس منجر به گرفتگی عروق می‌شود و علل مختلفی دارد (۱). یکی از این علل ایجاد CAD عملکرد غیر طبیعی اندوتلیال عروق کرونری است، که موجب یک عده فرآیندهای متوالی و توسعه پلاک می‌گردد. این فرآیندها شامل انقباض عروقی، التهاب، اکسیداسیون، پرولیفراسیون و ترومبوز می‌باشند (۲). نقش عروق کرونری رساندن خون به ماهیچه‌های قلب است وقتی که این عروق در شخص مبتلا به CAD منقبض شود یک درد در ناحیه قلب ایجاد می‌شود (۳). فاکتورهای متعددی در گسترش و توسعه CAD دخالت دارند که شامل هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، دیابت، سن، جنس، چاقی، سیگار و سابقه فامیلی می‌باشد. پیشگیری از CAD و کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای در حال توسعه نیز به عنوان یک مشکل اساسی مطرح است (۴). رویداد اولیه در فرایند بیماری آترواسکلروز اختلال در عملکرد آندوتلیال می‌باشد که موجب یک عده فرایندهای متوالی و توسعه پلاک می‌گردد. این فرایندها شامل انقباض عروقی، ترومبوز، التهاب، اکسیداسیون و پرولیفراسیون می‌باشد. سلول‌های آندوتلیال، پلاکت های خون و پروتئین های انعقادی و سیستم فیبرینولیتیک در فرایندهای هموستاتیک شرکت دارند. در اثنای فعال‌شدن هر کدام از مسیر انعقاد توسط هر فرایندی مارکرهای مولکولی گوناگون به مقادیر افزایش یافته‌ای در گردش خون یافت می‌شوند (۵). پلاسمینوژن اکتیویتور اینهیبیتور-۱ (PAI-1)، به عنوان تنظیم‌کننده کلیدی فیبرینولیز نقش مهمی در توسعه فیبرینولیز دارد، افزایش سطوح سرمی PAI-1 در بیماران CAD به عنوان یک فاکتور خطر در وقوع زودرس آترواسکلرز در نظر گرفته می شود (۶). ژن PAI-1 بر روی کروموزوم q22v واقع شده است (۷). پلی‌مورفیسم رایج PAI-1 شامل حذف و اضافه شدن گوانین است که در پروموتور این ژن دیده می‌شود. حذف آلل (4G) از پروموتور این ژن ارتباط اساسی با افزایش سطح پلاسمایی PAI-1 دارد (۸). در مطالعه حاضر ما ارتباط پلی‌مورفیسم PAI-1 و سطوح سرمی PAI-1 را در بیماران عروق کرونری غیردیابتی و غیرسیگاری مورد بررسی قرار داده‌ایم.

روش‌کار

این مطالعه از نوع توصیفی– مقایسه‌ای است. در این مطالعه ۱۴۰ نفر از بیماران مبتلا به CAD مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید مدنی تبریز انتخاب گردیدند. ۷۰ نفر به عنوان گروه بیمار و ۷۰ نفر به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. جهت تعیین حجم نمونه از فرمول برآورد یک نسبت و از نرم‌افزار MedCalc استفاده شد. افرادی به این مطالعه وارد شدند که علائم بیماری قلبی را داشته و بیماری آنها توسط آنژیوگرافی تایید شده بود. گروه شاهد نیز از افرادی انتخاب شد که هیچگونه سابقه بیماری قلبی نداشته‌اند. داشتن سن ۷۰-۴۰ سال و نکشیدن سیگار و عدم وجود دیابت (قند ناشتای بالای ۱۲۰mg/dl) جزو شرایط ورود به مطالعه بوده است. محل نمونه‌گیری بیمارستان شهید مدنی تبریز بود. از تمام افراد مورد مطالعه ۱۰ میلی‌لیتر خون در حالت ناشتا گرفته شد. درعرض یک ساعت سرم نمونه‌ها از قسمت لخته جدا گردیده و نمونه‌های خونی نیز برای استخراج DNA آماده گردید. هر دو در فریزر در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش ها نگهداری شد. اندازه‌گیری PAI-1 سرم با روش ELISA برای اندازه‌گیری کمی PAI-1 انسانی در نمونه‌های سرم، پلاسما، بافت و سلول‌های کشت داده شده، استفاده می‌شود. **اساس**: کیت PAI-1 بر اساس تکنولوژی الایزای استاندارد پایه‌گذاری و طراحی شده است. آنتی‌بادی پلی‌کلونال اختصاصی PAI-1 در سطح چاهک ها پوشیده شده است. آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی انسانی بیوتینه (biotinyted) شده است (۹). استخراج DNA از خون محیطی با استفاده از DNG-PLUS انجام گردید. پرایمر جهت انجام PCR با استفاده از نرم‌افزار(Gene Runner software (version 3.05 طراحی شد و برای اطمینان در مورد محل اتصال پرایمر و وجود مناطقی مشابه در طول ژنوم BLAST شدند. پرایمر به صورت لیوفیلیزه دریافت و جهت شروع کار با توجه به مقدار قید شده در برگه مشخصات پرایمر که توسط شرکت سازنده ارائه شده از آب مقطر استفاده کرده و پس از حل کردن به صورت محلول قابل استفاده و یا فریز کردن است.

Forward
`CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT3`۵

Reverse
`GGCCCAACAGAGGACTCTT3`۵

از آنجایی که از تکنیک PCR-RFLP جهت بررسی وضعیت پلی مورفیسم‌های مذکور استفاده خواهد شد لذا هدف از انجام PCR در ابتدا تکثیر توالی ژنی مورد نظر توسط پرایمر یاد شده و سپس لود مقداری از محصول PCR حاصله بروی ژل آگارز و حصول اطمینان از حضور باند مربوطه و انجام شدن PCR می‌باشد. در نهایت انجام برش آنزیمی توسط آنزیم محدودالاثر BseL1 و مشاهده نتیجه برش بروی ژل آگارز می‌باشد. لذا حجم نهایی واکنش PCR ۲۴ میکرولیتر در نظر گرفته شد. جهت انجام PCR از Master Mix plus ساخت شرکت Red Amplicon آلمان استفاده شد. طول محصول بدست آمده در PAI-1-PCR برابر با bp۱۰۳ می‌باشد. پس از انجام مراحل PCR محصولات مورد نظر باید الکتروفورز شده و از لحاظ کنترل کیفی نیز مورد بررسی قرار

www.SID.ir

Arshive of SID

گیرند. نهایتا پس از الکتروفورز ژل مورد نظر که تهیه آن در ذیل توضیح داده خواهد شد در دستگاه ترانس لومیناتور قرار داده شده و زیر نور UV حضور یا عدم حضور باند در ژل الکتروفورز مورد بررسی قرار خواهد گرفت تا جهت انجام برش آنزیمی مناسب باشد. داده‌های به دست آمده از مطالعه بوسیله روشهای آماری توصیفی (میانگین ± انحراف معیار) و با استفاده از نرم افزار SPSS 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه میانگین بین بیماران و گروه شاهد از آزمون t (student-t test) و برای آزمایشات ژنتیکی از آزمون chi-squre استفاده گردید. $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۰ نفر که ۷۰ نفر به عنوان گروه بیمار و ۷۰ نفر به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. نتایج حاصل در بیماران با نتایج افراد سالم مقایسه شد. میانگین سن در گروه بیمار ۸±۵۷ سال و در گروه شاهد ۷ ±۵۵/۵ سال بود. جدول ۱ مقایسه PAI-1 سرم را در گروه بیمار و شاهد بررسی می‌کند. غلظت PAI-1 سرم در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری بالا می‌باشد.

جدول ۱: مقایسه PAI-1 سرم در گروه بیمار و شاهد

متغیر	گروه بیمار	گروه شاهد	p-value
PAI-1(ng/ml)	۶۳±۱۱	۴۲±۱۴	۰/۰۱

توزیع ژنوتیپ‌ها (جدول۲) و فراوانی آلل‌ها (جدول۳) مربوط به پلی‌مورفیسم ژن PAI-1 در گروه بیمار و شاهد نشان داده شده است. فراوانی ژنوتیپ 4G/4G در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد در سطح بالایی قرار داشت. فراوانی آلل 4G در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل تفاوت داشت.

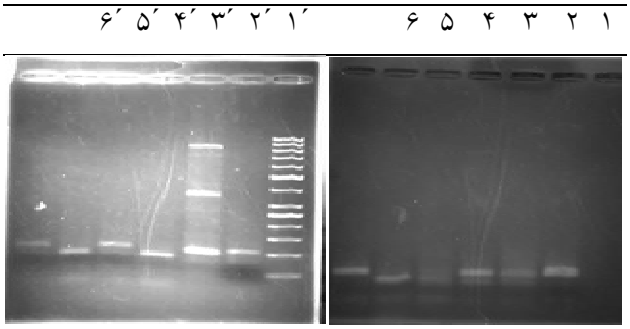
جدول ۲: مقایسه ژنوتیپ و فراوانی آلل ها در پروموتور ژن PAI-1 بین گروه بیمار و شاهد

گروه	پلی مورفیسم			p-value
	4G/4G	4G/5G	5G/5G	
شاهد	۱۶	۲۶	۲۸	۰/۰۱
بیمار	۳۶	۲۰	۱۴	

جدول ۳: فراوانی آلل‌ها در پروموتور ژن PAI-1

آلل	فراوانی آلل ها (تعداد ۱۴۰)
4G (تعداد، ٪)	۵۵/۷۸
5G (تعداد،٪)	۴۵/۶۲

DNA های استخراج شده در این پژوهش، ابتدا به منظور بررسی کیفیت و حصول اطمینان از انجام صحیح مراحل استخراج مورد ارزیابی کیفی قرار گرفتند. ۲µl از DNA استخراج شده بر روی ژل آگارز ۱/۵درصد الکتروفورز شد. ضمن اینکه بررسی نسبت طول موج جذبی نمونه‌های استخراج شده در۲۸۰/۲۶۰ OD به کمک دستگاه نانو دراپ انجام شد و در اکثر موارد نمونه‌ها دارای محدوده قابل قبول بین ۱/۸–۲ بودند. با توجه به محدودیت استفاده از دستگاه نانو دراپ از هر گروه تعداد محدودی از نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب و OD آنها سنجش شد. بررسی پلی مورفیسم PAI-1 در ناحیه پروموتور ژن بدین صورت بود در ابتدای کار با استفاده از پرایمرهای سفارش داده شده ناحیه مورد نظر از ژنوم که مد نظر ماست با طول ۱۰۳bp تکثیر یافت. به مقدار مواد مصرفی در هر واکنش و برنامه PCR استفاده شده در قسمت متد متریال اشاره شده است. پس از کسب اطمینان از کیفیت باندها و شرایط انجام PCR به میزان ۵–۷µl از محصول PCR داخل یک میکروتیوب دیگر منتقل گشت. مرحله برش آنزیمی توسط آنزیم BseL1 بر طبق پروتکل یاده شده در قسمت متد متریال انجام شد و همان طور که ذکر شد، اگر فردی هموزیگوت نرمال بوده و دارای نوکلئوتید گوانین به صورت 5G/5G در جایگاه ۶۷۵– هر دو کروموزوم خود باشد جایگاه برش برای آنزیم مذکور وجود داشته در نتیجه قطعه ۱۰۳bp به قطعات ۷۴bp–۲۳ بریده می‌شود. افراد دارای آلل 4G/4G به وسیله آنزیم محدودالاثر برش داده شده و قطعه‌ای به طول ۲۳bp را تشکیل می‌دهد. همچنین افراد دارای آلل 5G/5G پس از برش به وسیله آنزیم قطعه‌ای به طول ۷۴bp می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱: باندهای موجود در ردیف‌های ۱و۲و´۱و´۶ نشان دهنده حضور آلل 5G/5G و باند ۱۰۳ bp می‌باشد. باندهای موجود در ردیف ۵ و ´۲ و ´۳ نشان دهنده آلل 5G/5G و باند ۷۴ bp بوده که در واقع فرم هتروزیگوت می‌باشد. ۳ و ۴ و ´۴ و ´۵ نشان‌دهنده آلل 4G/4G و باند ۲۳ bp می‌باشد. مارکر دارای سایز ۵۰ bp می‌باشد.

بحث

آترواسکلروزیس، توسعه یک لایه ضخیم انتیما که کمپلکس واکنشی بین اندوتلیوم و سایتوکائین‌های التهابی است که حاوی مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T و سلول‌های عضلانی صاف که دارای تجمع لیپیدها و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی به ویژه

www.SID.ir

Arshive of SID

گلیکوپروتئین‌ها است (۱۰). به نظر می‌رسد پلاسمینوژن اکتیواتور اینهیبیتور (PAI-I) نقش کلیدی در محل آسیب عروقی برای هموستاز دارد. ویترونکتین با PAI-I باند شده و ممکن است فعالیت آن را به وسیله تشکیل شکل فعال PAI-I تنظیم نماید و همچنین کلیرانس آن را تنظیم می‌کند. PAI-1 به عنوان گلیکوپروتئین چند عملکردی که متعلق به فوق خانواده مهارکننده سرین پروتئیناز است که سیستم فیبرینولیتیک به وسیله تشکیل سریع شکل غیرفعال با جایگاه سرین پروتئاز نوع بافتی (t-PA) و نوع اروکیناز پلاسمینوژن اکتیواتور (u-PA) را تنظیم می‌کند. نقص PAI-I در انسان با خونریزی غیرعادی همراه است که نشان‌دهنده نقش مهم PAI-I در متعادل کردن هموستاتیک انعقاد می‌باشد (۱۱). افزایش PAI-I پلاسما با افزایش شیوع سندرم کرونری حاد شامل آنژین ناپایداری و ترومبوز سیاهرگ عمقی و انفارکتوس میوکاردیال و انفارکتوس مجدد ارتباط دارد. در یک مطالعه Declerck و همکاران (۱۲)، در بیماران مبتلا به CAD افزایش معنی‌داری از PAI-1 در بیماران نسبت به گروه شاهد نشان داد و با وسعت بیماری ارتباط دارد. در مطالعه دیگری که توسط Thogersen و همکاران انجام شد نیز افزایش معنی‌داری از PAI-1 در بیماران CAD گزارش شده است (۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که بیماری عروق کرونری قلب در افراد زیر ۷۵ سال یک اساس ژنتیکی دارد (۱۴). بسیاری از مطالعات ثابت کرده‌اند که فاکتورهای ژنتیکی احتمال ابتلا به CAD را افزایش می‌دهند. شناسایی این فاکتورها دانش ما را در مورد پاتولوژی بیماری قلبی و عروقی و همچنین پیشگیری و درمان CAD را بالا می‌برند (۱۳). کاهش در فعالیت فیبرینولیتیکی پلاسما به طور رایج به افزایش سطح سرمی PAI-1 ارتباط دارد (۱۵). در این مطالعه، ما ارتباط بین پلی‌مورفیسم 4G/4G در پروموتور PAI-1 و ریسک ابتلا به بیماری قلبی و عروقی را نشان دادیم. مطالعه ما و بسیاری از مطالعات متاآنالیز دیگر بیان می‌کنند که یک ارتباط قوی بین این پلی‌مورفیسم و ریسک ابتلا به CAD وجود دارد (۱۶). نتایج حاصل از مطالعه ما در راستایی مطالعات دیگر Alme´r Ohlin بود و نشان داد که PAI-1 به میزان زیادی در بیماران مبتلا به CAD در مقایسه با گروه شاهد افزایش می‌یابد و این افزایش به میزان زیادی با پیشرفت بیماری قلبی عروقی ارتباط دارد. در مطالعه حاضر نشان دادیم که سطح سرمی PAI-1 در پلی‌مورفیسم 4G/4G به میزان زیادی در مقایسه با 5G/5G و 5G/5G افزایش می‌یابد. هر دو ژنوتیپ 4G/4G و 5G/5G در پروموتور PAI-1 به فاکتورهای رونویسی متصل می‌شوند، اما فقط فنوتیپ 5G/5G قادر است به پروتئین سرکوب‌کننده رونویسی متصل می‌شود (۱۷). در نتیجه در حضور پلی مورفیسم 4G/4G میزان رونویسی میزان رونویسی از PAI-1 افزایش می‌یابد. این یافته در راستایی مطالعاتی است Onalan و همکاران که بیان می‌کند ژنوتیپ 4G/4G مربوط به PAI-1، در بسیاری از جمعیت‌های قفقازی و آسیایی حمل می‌شود (۱۸). آزادسازی PAI-1 از پلاکت‌ها فاکتور اصلی مقاومت به ترومبولیز است (۱۹). PAI-1 .میزان (SMC, Smooth Muscle Cell) موجود در پلاک‌های آترواسکلروز را کاهش می‌دهد. بنابراین تولید کلاژن و سایر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در پلاکهای آترواسکلروز کاهش می‌یابد. در این حالت پلاک ها تمایل به پاره-شدن دارند و این حالت به عنوان یک پتانسیل بالقوه برای (MI, Myocardial Infraction) و CAD مرتبط با افزایش بیان PAI-1 در نظر گرفته شده است (۲۰).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم 4G/4G ژن PAI-1 یک مارکر مفید برای فعالیت فیبرینولیتیک است. این پلی‌مورفیسم به علت افزایش سطح پلاسمایی PAI-1 باعث نقص در فعالیت فیبرینولیتیک می‌شود. بنابراین احتمال وقوع بیماری قلبی عروقی افزایش می‌یابد. تغییر ژنتیکی همچنین ممکن است باعث افزایش و یا کاهش کلسترول، LDL و HDL شود.

قدردانی

این مقاله استخراج شده از پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد رشته بیوشیمی بالینی به شماره ۹۲/۲-۴/۸ می باشد بدینوسیله نویسندگان مقاله مراتب سپاس خود را کلیه افرادی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، اعلام می دارد.

References

1. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; **3**(2): 120-127. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.915538
2. Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. *International journal of cardiology* 2011; **147**(2): 191-201. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.008
3. Shaikh AK, Suryakar AN. Oxidative stress and antioxidant status before and after supplementation of AZ anti-oxidanttablets in coronary artery disease. *Bio Res* 2009; **20**(2): 136-140.
4. Leeson C, Hingorani A, Mullen M, Jeerooburkhan N, Kattenhorn M, Cole T, et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts

www.SID.ir

Arshive of SID

with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res* 2002; **90**(11): 1153-1158. doi: 10.1161/01.res.0000020562.07492.d4

5. Horlitz M, Sigwart U, Niebauer J. Fighting restenosis after coronaryangioplasty, contemporary and future treatment options. *Int J Cardiol* 2002; **83**(3): 199-205. doi: 10.1016/s0167-5273(02) 00033-5
6. Anderson JL, Muhlestein JB, Habashi J, Carlquist JF, Bair TL, Elmer SP, et al. Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**(6): 1778-1783. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00424-6
7. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Bonovas S, Kopterides P, Vaiopoulos G. The effect of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism on the thrombotic risk. *Thromb Res* 2008; **122**(6): 736-742. doi: 10.1016/j.thromres. 2007.09.005
8. Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Stickland MH, Wilson IJ, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotypeand plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**(1): 33-37. doi: 10.1161/01.ATV.17.1.33
9. Declerck PJ. Measurement of plasminogen activator inhibitor-1 in biological fluids with a murine monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbant assay. *Blood* 1988; **71**: 220-225.
10. Bilici M, Efe H, Köroğlu MA, Uydu HA, Bekaroğlu M, Değer O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2001; **64**(1): 43-51. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00199-3
11. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* 2004; **364**(9438): 937-952.
12. Declerck P, De Mol M, Alessi M, Baudner S, Paques E, Preissner K, et al. Purification and characterization of a plasminogen activator inhibitor 1 binding protein from human plasma. Identification as a multimeric form of S protein (vitronectin). *J Biol Chem* 1988; **263**(30): 15454-15461.
13. Thögersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, WeinehallL, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women Evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; **98**(21): 2241-2247. doi: 10.1161/01.cir.98.21.2241
14. Almér LO, Öhlin H. Elevated levels of the rapid inhibitor of plasminogen activator (t-PAI) in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 1987; **47**(3): 335-339. doi: 10.1016/0049-3848(87)90147-2
15. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; **330**(15): 1041-1046. doi: 10.1056/ nejm199404143301503
16. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2010; **11**: 91-108. doi: 10.1146/annurev-genom-082509-141637
17. Zhang H, Dong P, Yang X, Liu Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; **7**(10): 3777-3788.
18. Onalan O, Balta G, Oto A, Kabakci G, Tokgozoglu L, Aytemir K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis* 2008; **26**(3): 211-217. doi: 10.1007/s11239-007-0083-z
19. Zhu Y ,Carmeliet P, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation* 1999; **99**(23): 3050-3055. doi: 10.1161/01.cir.99.23.3050
20. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy A reconcilable paradox. *Circulation* 1999; **99**(19): 2496-2498. doi: 10.1161/01.cir.99.19.2496

www.SID.ir