Archive of SID

Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Study of rs2858060 polymorphism in Lnc-Ang362 long non-coding sequence as an informative marker in screening of atherosclerotic coronary artery diseases: pilot study

Khadijeh Bazooei[1], Mahboobeh Nasiri[1*], Hajar Kamfiroozi[2]

[1]Department of Biology, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, Arsanjan, Iran
[2]Cardiologist, Cardiovascular Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
*Corresponding author; E-mail: nasiri@iaua.ac.ir

Received: 26 May 2018 Accepted: 24 June 2018 First Published online: 4 July 2019
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August- September; 41(3):38-43

Abstract

Background: Atherosclerotic coronary artery disease (CAD) is the major cause of death and disability by affecting more than 20% of the individuals over age 35. Lnc-Ang362, an AngII-upregulated long non-coding RNA transcript, regulates the vascular smooth muscle cell proliferation by targeting miR-221 and miR-222. The present study aimed to evaluate the association of the rs2858060 polymorphism in Lnc-Ang362 transcript with the risk of the atherosclerotic CAD.

Methods: This case-control study included 150 affected individuals with CAD and 149 healthy controls. T-ARMS PCR method was used to determine the genotypes of each sample for the polymorphic marker rs2858060 in Lnc-Ang362 gene.

Results: The frequency of the homozygote genotype CC in control group (42.3%) was higher than patient group (31.3%). Individuals with CC genotype were shown to have lower risk of CAD (OR: 0.61; 95%CI: 0.36- 1.01; p= 0.05). The frequency of the polymorphic allele C was 0.51% in control group and 0.43% in patients (OR: 0.68; 95%CI: 0.49- 0.94; p= 0.02).

Conclusion: The long non-coding RNA transcript Lnc-Ang362 may involve in the pathogenesis of the CAD and could consider as a molecular target for prognosis and screening of the patients with CAD.

Keyword: atherosclerotic coronary artery disease, screening, long non-coding transcript, Lnc-Ang362, rs2858060.

How to cite this article: Bazooei Kh, Nasiri M, Kamfiroozi H. [Study of rs2858060 polymorphism in Lnc-Ang362 long non-coding sequence as an informative marker in screening of atherosclerotic coronary artery diseases: pilot study]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August-September; 41(3):38-43. Persian.

© 2019 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

Archive of SID

مقاله پژوهشی

پلی‌مورفیسم rs2858060 در توالی غیرکدکننده طویل Lnc-Ang362 به عنوان مارکر گویا در غربالگری بیماری‌های عروق کرونری آترواسکلروتیک: مطالعه آزمایشی

خدیجه بازویی[۱]، محبوبه نصیری[*۱]، هاجر کامفیروزی[۲]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران،
[۲] مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،
[*] نویسنده مسوول؛ ایمیل: nasiri@iaua.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۷/۳/۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۴/۳ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۴/۱۳
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳):۳۸-۴۳

چکیده

زمینه: بیماری عروق کرونری آترواسکلروتیک (CAD) با درگیر کردن بیش از ۲۰٪ جمعیت بالای ۳۵ سال، یکی از علل عمده مرگ و ناتوانی محسوب می‌شود. Lnc-Ang362، رونوشت غیرکدکننده طویل با افزایش بیان در پاسخ به آنژیوتانسین II، تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف عروق را با هدف‌گذاری miR-221 و miR-222 تنظیم می‌کند. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی ارتباط پلی‌مورفیسم rs2858060 در رونوشت Lnc-Ang362 با خطر بیماری CAD آترواسکلروتیک بود.

روش‌کار: این مطالعه مورد- شاهدی شامل ۱۵۰ فرد مبتلا به CAD و ۱۴۹ فرد کنترل سالم غیرمبتلا به CAD بود. روش T-ARMS PCR برای تعیین ژنوتیپ‌های هر نمونه برای مارکر پلی‌مورفیک rs2858060 در ژن Lnc-Ang362 استفاده شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت CC در گروه کنترل (۴۲/۳٪) بالاتر از گروه بیماران (۳۱/۳٪) بود. افراد با ژنوتیپ CC خطر کمتری برای CAD نشان دادند (P=۰/۰۵، ۹۵CI:۰/۳۶-۱/۰۱ درصد، OR:۰/۶۱). فراوانی آلل پلی‌مورف C در گروه کنترل ۰/۵۱٪ و در بیماران ۰/۴۳٪ بود (P=۰/۰۲، ۹۵ CI:۰/۴۹-۰/۹۴ درصد، OR:۰/۶۸).

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم rs2858060 در ژن Lnc-Ang362 احتمالاً با خطر بروز بیماری عروق کرونری (CAD) ارتباط دارد.

کلید واژه‌ها: بیماری عروق کرونری آترواسکلروتیک، رونوشت غیرکدکننده طویل، Lnc-Ang362، غربالگری، rs2858060

نحوه استناد به این مقاله: بازویی خ، نصیری م، کامفیروزی ه. پلی‌مورفیسم rs2858060 در توالی غیرکدکننده طویل Lnc-Ang362 به عنوان مارکر گویا در غربالگری بیماری‌های عروق کرونری آترواسکلروتیک: مطالعه آزمایشی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳):۳۸-۴۳

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

Archive of SID

مقدمه

بیماری‌های قلبی–عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر در بیش‌تر کشورهای جهان و از جمله ایران می‌باشند. شایع‌ترین بیماری قلبی– عروقی ناهنجاری عروق کرونری است که عامل یک سوم تمام مرگ‌ها در افراد بالای ۳۵ سال می‌باشد (۱). توارث ناهنجاری‌های آترواسکلروتیک عروق کرونری (CAD) حاصل دخالت چندین ژن مجزا با سطح اثر متفاوت و عوامل محیطی متعدد می‌باشند (۲). شناسایی مستقیم ژن(های) بیماری‌زا در چنین بیماری‌هایی نیاز به صرف هزینه و زمان زیاد دارد. انجام مطالعات همراهی یک روش جای‌گزین سودمند در معرفی مارکرهای DNA مانند پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) برای غربال‌گری و تشخیص افراد در معرض خطر بیماری می‌باشد (۳).

رونوشت‌های RNA غیرکدکننده طویل (طول بیشتر از ۲۰۰ نوکلئوتید) فاقد اطلاعات لازم برای سنتز پروتئین هستند، اما به توالی مکمل خود در مولکول DNA یا RNA متصل شده و بیان ژن را تنظیم می‌کنند (۴). این رونوشت‌ها از اجزای بیولوژیک فعال در تنظیم الگوی بیان ژن، تنظیم مدیفیکاسیون‌های اپی‌ژنتیکی، تمایز، مسیر تکوین طبیعی موجود و تنظیم مسیرهای سیگنالینگ ضروری در حفظ سلامت ژنوم و ارگانیسم محسوب می‌شوند (۵، ۶). شواهد تجربی نشان داده است که lncRNAها در تکوین و پاتولوژی سیستم قلبی– عروقی نقش دارند. این شواهد توجه محققان زیادی را در سال‌های اخیر به سمت بررسی ارتباط واریانت‌های نوکلئوتیدی این رونوشت‌ها و مکانیسم عمل آنها در پاتوژنز بیماری‌های قلبی– عروقی از جمله CAD جلب کرده است (۷، ۸). آنژیوتانسین II (AngII) یک هورمون پپتیدی است که تخریب عملکردهای آن می‌تواند منجر به آترواسکلروز و پرفشاری خون شود (۹). این هورمون با اثر مستقیم یا با تحریک تولید و آزادسازی نوراپی‌نفرین و همچنین با تولید اندوتلین ۱ در اندوتلیوم عروق موجب انقباض شدید رگ‌ها می‌شود (۱۰). رونوشت غیرکدکننده طویل Lnc-Ang362 که در مجاورت توالی دو miRNA شامل miR-221 و miR-222 قرار دارد، اولین مولکول پاسخ دهنده به AngII در مسیر تنظیمی این هورمون می‌باشد (۹، ۱۱). این دو miRNA فاقد مدیفیکاسیون‌های اپی‌ژنتیکی ضروری برای شروع رونویسی شامل تری‌متیلاسیون لیزین ۴ هیستون ۳ (H3K4m3) و H3K36m3 می‌باشند. با توجه به اینکه توالی Lnc-Ang362 دقیقاً در سمت ۵َ این دو miRNA قرار گرفته است، بنظر می‌رسد بیان هر سه رونوشت از یک مسیر تنظیم می‌گردد. نتایج مطالعات تجربی نیز نشان داده است که بیان رونوشت Lnc-Ang362 و miR-221 و miR-222 به‌طور مشابهی در پاسخ به AngII در سلول‌های ماهیچه صاف عروق افزایش می‌یابد (۹، ۱۲). miR-221 و miR-222 دو تنظیم کننده مهم تکثیر سلولهای اندوتلیال هستند (۱۱).

با توجه به نقش AngII در بروز آترواسکلروز و اهمیت Lnc-Ang362 در مسیر سیگنالینگ این هورمون فرض گردید که هرگونه تغییر توالی که منجر به تغییر بیان یا عملکرد رونوشت Lnc-Ang362 شود می‌تواند در پاتوژنز بیماری‌های آترواسکلروتیک عروق کرونری نقش داشته باشد. پلی‌مورفیسم rs2858060 حاصل جانشینی نوکلئوتید گوانین (G) با سیتوزین (C) است که فراوانی آلل اجدادی G در جمعیت ۰/۴ برآورد شده است. شماره دسترسی این پلی‌مورفیسم NR_029635.1:n.-1314C>G است (www.ncbi.nlm.nih.org). با توجه به جستجویی که در این زمینه انجام شده، اطلاعاتی در مورد نقش این پلی‌مورفیسم روی عملکرد و الگوی بیان ژن Lnc-Ang362 یافت نشد.

در بیماری‌های قلبی– عروقی مانند اکثر بیماری‌های دارای توارث پیچید، الگوی توارث بیماری نامشخص است و طراحی مطالعات آنالیز پیوستگی و همراهی دقیقی نیاز است تا بتوان مناطق ژنومی و واریانت‌های ژنتیکی دارای پیوستگی قوی با استعداد بروز بیماری را شناسایی کرد (۳). در این راستا، این مطالعه باهدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs2858060 در رونوشت Lnc-Ang362 با خطر بروز بیماری‌های عروق کرونری آترواسکلروتیک انجام شد.

روش‌کار

در این مطالعه مورد– شاهدی بر پایه بیمارستان که در فاصله زمانی سال‌های ۹۳ تا ۹۴ انجام گرفت، در ابتدا تمام افرادی که برای انجام آنژیوگرافی به بیمارستان خیریه قلب الزهراء شیراز مراجعه نموده بودند، برای تعیین معیارهای ورود به مطالعه مصاحبه شدند، که از میان آنها ۱۵۰ بیمار مبتلا به CAD که معیارهای لازم برای مطالعه حاضر را داشتند انتخاب و به مطالعه وارد شدند. افراد گروه کنترل را ۱۴۹ فرد سالم که از نظر جنس و سن (±۵) با بیماران همسان شده بودند تشکیل داد. نمونه خون افراد بیمار با همکاری متخصصین بخش آنژیوگرافی بیمارستان خیریه قلب الزهراء شیراز و نمونه خون افراد سالم از آزمایشگاه درمانگاه کیمیا جمع‌آوری گردید. ۵ سی‌سی نمونه خون محیطی از هر فرد در لوله استریل حاوی ماده ضدانعقاد EDTA ریخته شد و بلافاصله به فریزر ۲۰– درجه سانتی‌گراد بیمارستان منتقل شد. نمونه‌های خون روی یخ به آزمایشگاه ژنتیک منتقل گردید. تشخیص بیماری توسط متخصصین قلب و عروق و بدنبال انجام آنژیوگرافی و مشاهده آسیب‌های آترواسکلروتیک در عروق بیماران صورت گرفت. افرادی‌که سابقه بیماری دیابت، پرفشاری خون، هیپرکلسترولمی داشتند از مطالعه خارج شدند. در افراد گروه کنترل علاوه بر بیماری‌های ذکر شده، براساس خوداظهاری سابقه

www.SID.ir

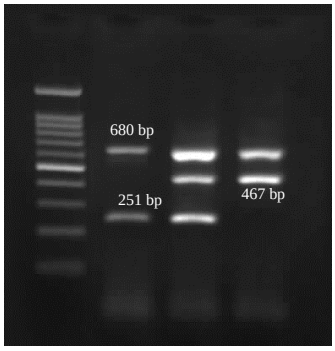
Archive of SID

هرگونه بیماری قلبی رد شد. به منظور انجام آزمایش‌های مولکولی، پس از تکمیل فرم رضایت مشارکت آگاهانه در طرح تحقیقاتی توسط کلیه افراد (سالم و بیمار)، ۵ سی‌سی نمونه خون وریدی از افراد گرفته شد و در لوله‌های استریل حاوی ماده ضد انعقاد EDTA به آزمایشگاه ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان منتقل گردید. کلیه مراحل تحقیق زیر نظر کمیته پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان انجام گرفت. استخراج DNA ژنومی با روش رسوب‌دهی به روش نمک اشباع از لوکوسیت‌های خون محیطی انجام گرفت. ژنوتیپ‌های متفاوت جایگاه پلی‌مورفیسم rs2858060 C/G با روش PCR اختصاصی آلل Tetra-primer amplification refractory mutation system (T-ARMS PCR) تعیین شدند. طراحی پرایمرها برای انجام واکنش PCR توسط نرم‌افزار پرایمر ۱ انجام گرفت (۱۳). توالی پرایمرها و طول محصولات واکنش PCR در جدول ۱ آمده است. واکنش PCR در حجم نهایی ۱۲/۵ میکرولیتر و شامل ۶/۲۵ میکرولیتر مسترمیکس PCR (شرکت یکتاتجهیزآزما، ایران)، ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر خارجی، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر اختصاصی آلل، ۱ میکرولیتر DNA و ۲/۲۵ میکرولیتر آب استریل بود. برنامه تکثیر دمایی شامل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، بدنبال آن ۳۵ چرخه که شامل دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمر در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه به مدت ۴۵ ثانیه بود. واکنش با انجام یک سیکل تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه تکمیل گردید. محصولات کنترل داخلی حاصل از تکثیر به کمک پرایمرهای خارجی به طول ۶۸۰ جفت باز، محصول آلل C به طول ۴۶۷ جفت باز و محصول آلل G به طول ۲۵۱ جفت باز تولید شد که تفکیک محصولات روی ژل آگارز ۲٪ انجام گرفت و براساس حضور نوع خاص باند تکثیریافته، تعیین ژنوتیپ صورت گرفت (تصویر ۱).

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ انجام گرفت. از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای تعیین نرمالیتی داده‌ها در جمعیت استفاده گردید. بررسی وضعیت تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت کنترل با محاسبه آزمون مجذور خی انجام گرفت. مقایسه میانگین‌ها با آزمون t- مستقل و ارتباط ژنوتیپی و آللی جایگاه پلی‌مورفیسم rs2858060 C/G با ریسک بروز CAD با انجام آزمون رگرسیون لجستیک و محاسبه نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان (CI) ۹۵٪ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

بررسی ویژگی‌های جمعیتی نمونه‌های بررسی شده، اختلاف آماری معنی‌داری بین میانگین سن بیماران (۱۰/۷۰±۵۱/۴۵) و افراد سالم گروه کنترل (۱۰/۱۵±۵۱/۹۴) نداشت (P=۰/۷). شاخص توده بدنی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نداشت (P=۰/۰۳). نسبت بروز بیماری در مردان بیش از ۲ برابر زنان بود. داده‌های جمعیتی در جدول ۲ نشان داده شده است. بررسی توزیع ژنوتیپی در جمعیت سالم نشان داد که مقادیر بدست آمده از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت نمی‌کنند (P <۰/۰۵). همانطور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود، فراوانی ژنوتیپ CC در افراد گروه کنترل ۴۲/۳٪ و در افراد گروه بیمار ۳۱/۳٪ بود. ارتباط borderline بین این ژنوتیپ و کاهش خطر بروز CAD مشاهده شد (P=۰/۰۵، ۱/۰۱-۰/۳۶ ۹۵CI: درصد، OR:۰/۶۱). فراوانی آلل تیپ وحشی G در بیماران ۰/۵۷٪ و در افراد سالم ۰/۴۹٪ و فراوانی آلل چندشکل C در گروه بیمار ۰/۴۳٪ و در افراد سالم ۰/۵۱٪ محاسبه شد. نتایج آزمون رگرسیون لجستیک و بررسی تأثیر آلل C در مقایسه با آلل G روی ریسک بروز بیماری، کاهش خطر بروز بیماری در حاملین این آلل را نشان داد (P=۰/۰۲، ۰/۹۴-۰/۴۹ ۹۵CI: درصد، OR:۰/۶۸).



تصویر ۱: محصول T-ARMS PCR مربوط به پلی‌مورفیسم rs2858060 در ژن Lnc-Ang362 به ترتیب از سمت راست، چاهک اول مربوط به ژنوتیپ هموزیگوت CC (۴۶۷+ ۶۸۰ جفت باز) می‌باشد. چاهک وسط وضعیت ژنوتیپ یک فرد هتروزیگوت CG را نشان می‌دهد. در چاهک سوم ژنوتیپ هموزیگوت GG با طول باندهای ۲۵۱ و ۶۸۰ جفت باز قابل مشاهده است. اولین چاهک سمت چپ مربوط به سایز مارکر به طول ۱۰۰ جفت باز (فرمتاز، فرانسه) است.

جدول ۱: پرایمرهای مورد استفاده برای انجام T-ARMS PCR

پلی‌مورفیسم	پرایمر	توالی ´۵ به ´۳
rs2858060 C/G	FO	TTCCTAGCCACCTTATCG
Lnc-Ang362	RO	CTATACTTCTACAGCATACATGAT
	FI (G allele)	TATCCTCAGTTCGTACCA
	RI (C allele)	GCAGTTAAAAAATTCTTCCG

FO: forward outer; RO: reverse outer; FI: forward inner; RI: reverse inner

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲: خصوصیات دموگرافیک جمعیت موردبررسی

خصوصیات	کنترل	بیمار	P*
تعداد	۱۴۹	۱۵۰	–
میانگین سن (سال)	۵۱/۹۴±۱۰/۱۵	۵۱/۴۵±۱۰/۷۰	۰/۷
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	۲۶/۴۰±۳/۷۲	۲۵/۵۰±۳/۵۰	۰/۰۳
نسبت جنسی (زن/مرد)	۹۹/۵۰	۱۰۵/۴۵	–

* آزمون t– مستقل

جدول ۳: بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs2858060 در توالی غیرکدکننده طویل Lnc-Ang362 با بروز CAD

پلی‌مورفیسم	کنترل n٪	بیمار n٪	*P	OR(95%CI)
ژنوتیپ				
GG	۵۶ (۳۷/۶)	۶۹ (۴۶)	–	۱
CG	۳۰ (۲۰/۱)	۳۴ (۲۲/۷)	۰/۷۸	۰/۹۲ (۰/۵۰–۱/۶۸)
CC	۶۳ (۴۲/۳)	۴۷ (۳۱/۳)	۰/۰۵	۰/۶۱ (۰/۳۶ –۱/۰۱)
آلل				
G	۱۴۲ (۰/۴۹)	۱۷۲ (۰/۵۷)	–	۱
C	۱۵۶ (۰/۵۱)	۱۲۸ (۰/۴۳)	۰/۰۲	۰/۶۸ (۰/۴۹ –۰/۹۴)

مقادیر **P**<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شده است. *آزمون رگرسیون لجستیک

بحث

آترواسکلروز با تغییرات پاتوفیزیولوژیکی متعددی شامل ازدیاد تکثیر و هایپرتروفی سلول‌های ماهیچه صاف در دیواره عروق خونی مرتبط است (۱۴). آنژیوتانسین II مولکول کلیدی در پیشبرد این تغییرات می‌باشد که فرایندهای متعددی مانند التهاب، فیبروز و رشد سلولی را پیش می‌برد (۱۵). مکانیسم‌های مولکولی که پاسخ سلولی به AngII را میانجی‌گری می‌کنند به‌درستی مشخص نمی‌باشد. نتایج یک مطالعه در سطح وسیع منجر به شناسایی ۴۹۱ رونوشت با بیان افتراقی در پاسخ به AngII گردید. Lnc-Ang362 یکی از انواع رونوشت‌های جدید در این مجموعه بود که الگوی بیان مشابه با miR-221 و miR-222 نشان داد (۸). miR-221/222 ارتباط نزدیکی با تکثیر سلول‌های اندوتلیال عروق دارند (۱۶). سطح بیان miR-221/222 در بیماران مبتلا به CAD نسبت به گروه کنترل افزایش قابل توجهی نشان داده است که این افزایش همراه با کاهش تعداد سلول‌های پروژنیتور اندوتلیال می‌باشد. سلول‌های پروژنیتور اندوتلیال نقش مهمی در حفظ یکپارچگی عروق دارند (۱۷). همچنین miR-221 و miR-222 در آنژیوژنز، هایپرپلازی اینتیما، ترمیم آسیب رگ، پیری عروق، التهاب آترواسکلروتیک، کلسیفیکاسیون عروق، فشارخون وابسته به AngII و آسیب اندوتلیال ناشی از هیپرگلیسمی دیابتی نقش دارند (۱۸). از آنجایی‌که Lnc-Ang362 یک رونوشت میزبان برای miR-221/222 است و شروع رونویسی هر سه رونوشت از یک جایگاه انجام می‌شود، هرگونه تغییر در توالی نوکلئوتیدی، روی بیان هر سه رونوشت اثر می‌گذارد و عملکردهای وابسته به آنها را تخریب می‌کند (۱۲، ۱۹). تغییرات تک نوکلئوتیدی مانند SNPها علی‌رغم اینکه ممکن است دخالت مستقیمی در پاتوژنز بیماری نداشته باشند، اما می‌توانند نقش یک مارکر گویا در پیش‌آگهی بیماری را ایفا نمایند و به‌عنوان ابزارهای مولکولی در غربال سریع افراد در معرض خطر بیماری چندعاملی و با توارث پیچیده استفاده شوند (۲۰).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد افراد هموزیگوت CC برای جایگاه مارکر پلی‌مورف rs2858060 ریسک پایین‌تری برای ابتلا به CAD دارند. براساس نتایج مطالعات پیشین می‌توان چنین تصور کرد که در حضور آلل C احتمالاً بیان رونوشت غیرکدکننده طویل Lnc-Ang362 و رونوشت‌های کوتاه miR-221/222 در پاسخ به AngII کاهش می‌یابد. در حضور مقادیر کاهش یافته این رونوشت‌ها تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف عروق خون نیز کاهش می‌یابد که ارتباط مستقیمی با کاهش وقوع آترواسکلروز دارد (۹،۱۱). یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم بررسی الگوی بیان رونوشت Lnc-Ang362 در حضور ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs2858060 می‌باشد. اندازه جمعیت مطالعه شده آنقدر بزرگ نمی‌باشد که بتوان از خطای نمونه‌گیری صرف نظر کرد، بنابراین پیشنهاد می‌شود نتایج مطالعه حاضر در اندازه جمعیت بزرگ‌تر بررسی گردد.

قدردانی

نویسندگان مقاله از مدیریت محترم بیمارستان خیریه قلب الزهرا (س) جناب آقای دکتر قاضی‌پور برای همکاری‌های

www.SID.ir

Archive of SID

صمیمانه و تسهیل مراحل دسترسی به بیماران و همچنین پرسنل محترم بخش آنژیوگرافی برای نمونه‌گیری قدردانی می‌نمایند. نتایج پژوهش حاضر حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم خدیجه بازویی دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این پژوهش در شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان با شماره مرجع ۱۶۰۳۰۵۰۳۹۴۱۰۱۲ به تأیید رسیده است.

منابع مالی

ندارد

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

خ ب، م ن و همکاران طراحی و تحلیل نتایج مطالعه را برعهده داشته‌اند. اجرای پژوهش را خ بازویی انجام داده است. تهیه پرسشنامه و شرایط نمونه‌گیری را ه کامفیروزی مشخص نموده است. ویراست اولیه مقاله را م نصیری و خ بازویی نوشته و تأیید نهایی را م نصیری و ه کامفیروزی انجام داده‌اند.

References

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016; **4**(13): 256. doi: 10.21037/atm. 2016.06.33
2. Hirschhorn J N, Daly M J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005; **6**(2): 95-108. doi: 10.1038/nrg1521.
3. Ott J, Wang J, Leal S M. Genetic linkage analysis in the age of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet* 2015; **16**(5): 275-284. doi: 10.1038/nrg3908.
4. Perkel J M. Visiting "noncodarnia". *Biotechniques* 2013; **54**(6): 301-304. doi: 10.2144/ 000114037.
5. Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; **43**(6): 904-914. doi: 10.1016/j.molcel.2011.08.018.
6. Quinn J J, Chang H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet* 2016; **17**(1): 47-62. doi: 10.1038/nrg.2015.10.
7. Shen S, Jiang H, Bei Y, Xiao J, Li X. Long Non-Coding RNAs in Cardiac Remodeling. *Cell Physiol Biochem* 2017; **41**(5): 1830-1837. doi: 10.1159/000471913.
8. Schonrock N, Harvey R P, Mattick J S. Long noncoding RNAs in cardiac development and pathophysiology. *Circ Res* 2012; **111**(10): 1349-1362. doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.112. 268953.
9. Leung A, Trac C, Jin W, Lanting L, Akbany A, Sætrom P, et al. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2013; **113**(3): 266-278. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112. 300849.
10. Lin Y J, Kwok C F, Juan C C, Hsu Y P, Shih K C, Chen C C, et al. Angiotensin II enhances endothelin-1-induced vasoconstriction through upregulating endothelin type A receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; **451**(2): 263-269. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.119.
11. Liu X, Cheng Y, Zhang S, Lin Y, Yang J, Zhang C. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circ Res* 2009; **104**(4): 476-487. doi: 10.1161/CIRCRESAHA. 108.185363.
12. Song X, Shan D, Chen J, Jing Q. miRNAs and lncRNAs in vascular injury and remodeling. *Sci China Life Sci* 2014; **57**(8): 826-835. doi: 10.1007/s11427-014-4698-y.
13. Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins A R, Day INM. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res* 2001; **29**(17): E88-88.
14. Brasier A R, Recinos A, Eledrisi M S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**(8): 1257-1266.
15. Mehta P K, Griendling K K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; **292**(1): C82-C97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006
16. Celic T, Metzinger-Le Meuth V, Six I, Massy Z A, Metzinger L. The mir-221/222 Cluster is a Key Player in Vascular Biology via the Fine-Tuning of Endothelial Cell Physiology. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; **15**(1): 40-46.
17. Minami Y, Satoh M, Maesawa C, Takahashi Y, Tabuchi T, Itoh T, et al. Effect of atorvastatin on microRNA 221/222 expression in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2009; **39**(5): 359-367. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009. 02110.x.
18. Pineau P, Volinia S, McJunkin K, Marchio A, Battiston C, Terris B, et al. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107**(1): 264-269. doi: 10.1073/pnas.0907904107.
19. Liu X, Cheng Y, Zhang S, Lin Y, Yang J, Zhang C. A necessary role of miR-221and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia. *Circ Res* 2009; **104**(4): 476-487. doi: 10.1161/CIRCRESAHA. 108.185363.
20. Hofker M H, Fu J, Wijmenga C. The genome revolution and its role in understanding complex diseases. *Biochim Biophys Acta* 2014; **1842**(10): 1889-1895. doi: 10.1016/ j.bbadis. 2014.05

www.SID.ir