Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره 52 خرداد و تیر سال 1385 (19- 11)

وضعیت پلی مرفیسم فنیل آلانین => لوسین در موقعیت 206 ژن L- سلکتین در بیماری عروق کرونر قلب مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران،سال 83-1381

علیرضا رفیعی(Ph.D.)*+ مهرداد حاجیلویی(Ph .D.)**

چکیده

سابقه و هدف : پلی مرفیسم های شناخته شده در ژن‌های کد کننده برخی از مولکول‌های چسبان، با شدت بیماری آترواسکلروز مرتبط می باشند. با این وجود اطلاعات اندکی در مورد نقش پلی مرفیسم مولکول L- سلکتین، یکی از اعضای خانواده مولکول‌های چسبان سلکتینی، در روند التهابی آترواسکلروز وجود دارد. هدف از این مطالعه ارزیابی وضعیت پلی مرفیسم فنیل آلانین/206/ لوسین (Phe206Leu) مولکول L- سلکتین در بیماری عروق کرونر قلب (CAD)، در بیمارانی می باشد که ار نظر بالینی و آنژیوگرافی به این بیماری مبتلا بوده‌اند.

مواد و روش‌ها : این مطالعه بر روی 149 بیمار (108 مرد و 41 زن) مبتلا به بیماری آترواسکلروز انجام شد. آترواسکلروز بر اساس گرفتگی در یک یا بیش از یک رگ با انجام آنژیوگرافی تأیید گردید. 215 نفر (128 مرد و 87 زن) که بر اساس یافته های آنژیوگرافی فاقد آترواسکلروز بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. ژنوتیپ های حاصل از پلی‌مرفیسم فنیل آلانین 206 لوسین در تمامی نمونه‌ها با روش واکنش زنجیره پلی مرازی با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (PCR-SSCP) تعیین گردید. شدت بیماری نیز در بیماران بر اساس تعداد عروق کرونر دارای انسداد 50 درصد بررسی شد.

یافته‌ها : فراوانی آلل موتان 206Leu در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد دارای شریان طبیعی افزایش معنی داری داشت (25/9 درصد در مقابل 14/6 درصد، P<0/05). فراوانی هموزیگوت مینور (206Leu/Leu) در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد بدون CAD افزایش چشمگیری نشان داد (10/1 درصد در برابر 5/1 درصد ، P=0/002). اما ارتباطی بین پلی مرفیسم Phe206Leu و شدت بیماری مشاهد نشد (P=0/35).

استنتاج: یافته‌ها نشان داد ژنوتیپ مینور 206Leu/Leu می‌تواند به عنوان یک فاکتور خطر ژنتیکی برای بیماری عروق کرونر قلب محسوب گردد.

واژه‌های کلیدی : بیماری عروق کرونر، L- سلکتین، پلی مرفیسم ژنی

* استادیار ایمونولوژی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران + * ساری : بلوار خزر، دانشکده پزشکی

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

** متخصص ایمونولوژی، مرکز تحقیقات طب مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
E تاریخ دریافت : 84/8/25 تاریخ تصویب: 84/12/3

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

مقدمه

درسال‌های اخیر تلاش‌های فراوانی جهت مشخص نمودن سهم فاکتورهای ژنتیکی در بیماری‌های انسانی شده است. بیماری‌آتروسکلروز را می‌توان نوعی بیماری التهابی مزمن در نظر گرفت(2-1). به طوری‌که در پاسخ به عوامل آتروژنیک، سلول‌های تک هسته ای موجود در جریان خون به سطح داخلی شریان‌ها به ویژه در محل دو شاخه شدن آنها می چسبند. چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول‌های آندوتلیال مرحله حیاتی در مهاجرت آنها از جریان خون به محل التهاب می‌باشد(2). فرایند اتصال و سپس مهاجرت از بین سلول‌های آندوتلیال در محل‌های مخصوصی از جمله ونول‌های پس مویرگی در بافت‌های غیر لنفاوی و ونول‌های با آندوتلیال بلند در گره‌های لنفاوی انجام‌می‌گیرد(3). واکنش بین‌سلول‌های‌آندوتلیال و لکوسیت‌ها فرایند فعالی است که توسط مراحل مختلف سلولی تنظیم می‌گردد که همانند آبشار پی در پی عمل می نمایند(4).

آبشار فرایند اتصال را می‌توان به مراحل مسلسل‌وار غلتیدن، اتصال محکم و دیاپدز تقسیم نمود که توسط چهار خانواده از مولکول‌های چسبان سطح سلول به نام سکتین‌ها، اینتگرین ها، لیگاندهای اینتگرینی و خانواده ایمونوگلوبولین‌ها انجام می‌گیرد(5).

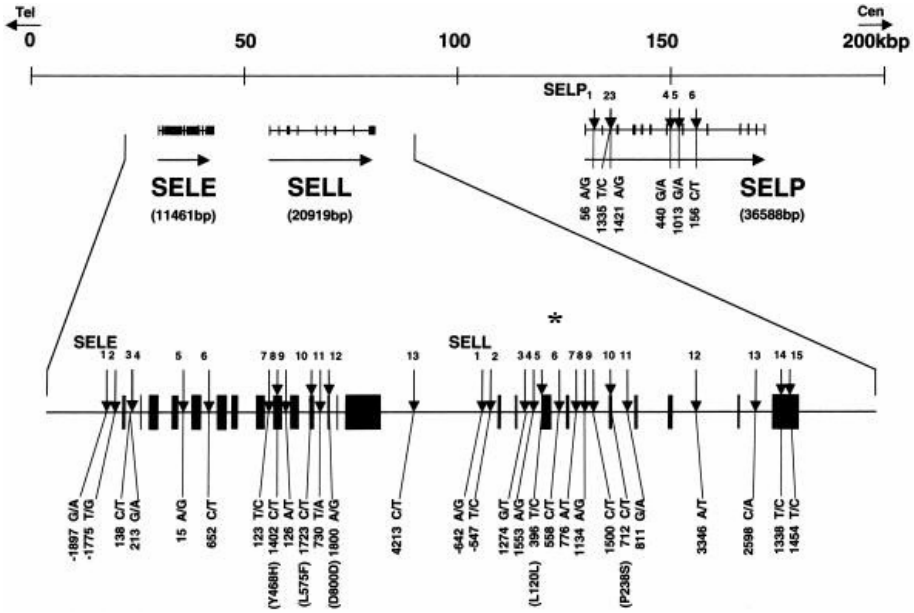
مطالعات نشان داده که مولکول‌های چسبان اهمیت بسزایی در پاتوژنز و سرانجام بسیاری از بیماری‌های التهابی دارند. ژن برخی از این مولکول‌ها پلی مرفیک می‌باشد. پلی مرفیسم در اگزون‌های 2، 4و10 مولکول E- سلکتین(2)، در دومن EGF و توالی‌های تکراری مولکول L-سلکتین و در اگزون‌های 2، 4 و6 مولکول ICAM-1 (6) و در کدون 125 مولکول PECAM-1 گزارش‌شده است(7). وقوع پلی‌مرفیسم درE-سلکتین با خطر ابتلا به آتراسکلروز، درICAM-1 با خطر شکست پیوند در نارسایی مزمن کلیه(8) و در PECAM-1 با خطر بیماری پیوند علیه میزبان به دنبال پیوند مغز استخوان ارتباط دارد(9). امروزه حتی معتقدند اشکال پلی‌مرفیک ICAM-1 وPECAM-1 (7) ممکن است به ترتیب به عنوان آنتی ژن‌های فرعی سازگاری بافتی درپیوند اعضای و پر و مغزاستخوان عمل نمایند(9).

L- سلکتین (CD62L) یکی از اعضای خانواده سلکتین‌ها می‌باشد که به صورت مولکول چسبان سلولی در سطح لنفوسیت‌های محیطی، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها بارز می‌شود(10). این مولکول نقش کلیدی در شروع مهاجرت لکوسیت‌ها از عروق به داخل بافت‌های لنفاوی یا نواحی مختلف التهاب موضعی دارد و در طی این فرآیند شکل محلول CD62L به داخل جریان خون آزاد می‌شود(11). تا کنون در انسان دو موتاسیون در ژن L– سلکتین شناخته شده که باعث تعویض اسید آمینه تروئونین به سرین در موقعیت 49 دومن لکتینی و فنیل آلانین به لوسین در موقعیت 206 دومن شبه فاکتور رشد اپیدرمال (Phe206Leu) می‌گردد(12).

هدف از این مطالعه ارزیابی فراوانی پلی مرفیسم T668C ژن L -سلکتین (تعویض تیمیدین به سیتوزین در موقعیت 668) می‌باشد (شکل شماره 1) که موجب جایگزینی اسید آمینه لوسین به جای فنیل آلانین در کدون 206 (Phe206 Leu) در بیماران مبتلا به عروق کرونر می شود.

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID



شکل شماره 1 : نقشه ژنتیکی خانواده سلکتینها بر روی قطعه 25-24 بازوی بلند کروموزوم شماره یک. ردیف پایین پلی مرفیسم‌های شناخته شده در L-سلکتین (SELL) را نشان می دهد. ستاره بیانگر پلی مرفیسم Phe206Leu در موقعیت 668+ می باشد.

مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه

نمونه‌های تحقیق 364 (236مرد و128 زن) بیمار می‌باشد که در بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران (اسفند 80 تا مرداد 82) مورد آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند. اندیکاسیون‌های آنژیوگرافی شک به بیماری عروق کرونر بوده که به واسطه یافتن آنژین صدری، نفس نفس‌زدن، تست ورزش مثبت، داشتن سابقه خانوادگی CAD و وجود عوامل خطر مرسوم در عروق کرونر در بیماران یا غربالگری پیش از عمل جراحی برای CAD در مورد بیماران مبتلا به بیماری دریچه های قلب محرز گردید. .معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از بیمارن مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد، آنژین ناپایدار، عفونت سیستمیک، اختلالات التهابی، جراحی (در دو ماه اخیر) و سابقه انتقال خون. آنژیوگرافی کرونر بر اساس روش استاندارد Judkins انجام گرفت(13). بیماران براساس یافته‌های آنژیوگرافی به دو گروه نقسیم شدند؛ گروه مبتلا به CDA، چنانچه یک یا بیش از یکی از عروق کرونر دارای گرفتگی برابر یا بیشتر از 50 درصد می‌بود، گروه فاقد CDA اگر انسداد قابل توجهی درهیچ یک ازعروق کرونر آنها مشاهده نمی شد. شدت آترواسکلروز نیز بر اساس تعداد عروق دارای انسداد قابل توجه در جریان خون کرونر تعیین گردید. تمامی آنژیوگرافی ها توسط سه متخصص قلب بدون اطلاع از نتایج هم انجام گردید. پر فشاری خون بر اساس وجود فشار خون سیتولیک بیشتر از 140 و فشار دیاستولیک بیشتر از90 میلی‌متر جیوه درحالت استراحت تعیین گردید(13). سیگاری به افرادی اطلاق

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

گردید که حداقل از یک ماه قبل از نمونه گیری سیگار می کشیده‌اند.

تعیین ژنوتیپ:

خون وریدی از هر فرد به داخل لوله های حاوی 50mM، EDTA اضافه شد و DNA ژنومی از حلقه لکوسیتی خون محیطی (buffy coat) با استفاده از روش استخراج نمک میلر (Miller's salting out) جدا گردید (14).

برای تعیین جایگزینی‌های مسئول پلی مرفیسم L-سلکتین ازروش زنجیره واکنش پلیمرازی با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (PCR-SSCP) استفاده شد. ناحیه حاوی پلی مرفیسم در نوکلئوتید 668+ (شکل یک) با استفاده از پرایمرهای پیشرو و پرایمر مشترک عقب تکثیر گردید که به ترتیب دارای توالی 5 -ATGGGCCCCAGTGTCAGT-3 (اختصاصی آلل T) و 5 -ATGGGCCCCAGTGTCAGC-3(اختصاصی آلل C) و 5 -CAAGCTCATTAGATCGTGAGC-3 (پرایمر مشترک) بودند. تکثیر ناحیه مورد نظر از DNA با استفاده از دستگاه PCR تکنه فلکسیژن (رش، آلمان) در حجم کل 15 میکرولیتر انجام گردید که حاوی DNA100ng ژنومی، 1 mol پرایمرهای اختصاصی آلل و پرایمرهای مشترک، 200 mol از هر dNTP،10mol تریس-HCl (PH 8 /3)، 50mM KCl، 1/5 mM $MgCl_2$ و 0/5 واحد آنزیم DNA پلیمراز Tag. به عنوان کنترل منفی واکنش PCR بدون DNA الگو انجام شد. PCR در شرایط زیر انجام گردید: دناتوراسیون اولیه به مدت 2دقیقه در C 94 و به دنبال آن 10 سیکل آمپلی‌فیکاسیون در C 96 به مدت 20 ثانیه، آنیلینگ در C 60 بمدت 20 ثانیه و گسترش در C 72 بمدت 40 ثانیه و سپس 20 سیکل شامل دناتوراسیون در C 96 بمدت 20 ثانیه، الحاق در C 56 برای 50 ثانیه و گسترش در C 72 به مدت 40 ثانیه و در نهایت دما به C 10 کاهش می یافت. فراورده تکثیر یافته PCR پس از رنگ‌آمیزی با g/ml 0/5 برومیداتیدیوم روی آگارز 2 درصد الکتروفورز گردید و تحت نور ماورای بنفش باندهای تکثیر یافته ظاهر شدند.

آنالیز آماری

آنالیز آماری با نسخه دهم نرم افزار SPSS انجام گردید. برای تعیین چگونگی توزیع متغیرها از تست کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. متغیرهای گسسته با تست مربع کای پیرسون و متغیرهای پیوسته با تست t استودنت مقایسه شدند. فراوانی آللی و ژنوتیپی با تست مربع کای بین گروه‌ها مقایسه گردید. جهت تعیین امکان همبستگی عوامل مورد نظر به طور مستقل با بیماری عروق کرونر از آنالیز رگرسیون لوجستیک چند گانه استفاده شد. تمامی مقادیر p به صورت دو طرفه محاسبه گشته و مقادیر کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

الف) مقایسه شاخص‌های بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به CAD و افراد فاقد CAD

در این مطالعه 364 بیمار مشکوک به بیماری عروق کرونر (CAD) تحت آنژوگرافی کرونر قرار گرفتند. بر اساس نتایج آنژیوگرافی 149 (41 درصد) نفر مبتلا به CAD و 215 (59 درصد) فاقد CAD تشخیص داده شدند. چنان‌چه که در جدول یک نشان می‌دهد تفاوت معنی‌داری بین دوگروه مورد مطالعه ازنظرجنس،گروه سنی و کلسترول تام و تری گلیسرید مشاهده شد. بیماران مبتلا به CAD اکثراً مرد (72/5 درصد در مقابل

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

27/5 درصد) و در محدود سنی کمتر از 65 و بیشتر یا مساوی 50 سال قرار داشتند. تفاوت قابل توجهی از نظر فشار خون و وضعیت سیگار کشیدن بین دو گروه مشاهده نشد. (به ترتیب P=0/035 و P=0/4).

جدول شماره 1 : بیماران مبتلا به بیماری عرق کرونر قلب و افراد غیرمبتلا مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی تهران، سال 1380- 1382

متغیر / گروه	بیماران مبتلا به CAD	افراد غیر مبتلا به CAD	مقدار P
تعداد	149	215	
جنس (مرد/زن)	108/41	128/87	0/01
سن (سال): (درصد)			
50	19/46	60	
50 سن 65	54/36	29/77	0/0001
65	26/18	10/33	
فشار خون سیستولیک (mm Hg)	132/8 15/6	128/5 14/9	0/35
فشار خون دیاستولیک (mm Hg)	82/3 12/7	79/3 10/4	0/41
کلسترول تام (mmol/l)	6/8 2/5	4/3 1/15	0/0001
تری گلیسیرید (mmol/l)	1/92 0/99	1/22 0/68	0/01
سیگاری (درصد)	18/55	14/36	0/4

ب) افزایش فراوانی آلل Leu 206 مولکول L-سلکتین در بیماران مبتلا به CAD

جدول شماره 2 توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپی پلی مرفیسم Phe206 Leu را در بیماران مبتلا به CAD و بدون CAD نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می شود آلل Leu 206 در بیماران مبتلا به عروق کرونر فراوان‌تر از افراد فاقد CAD می باشد (26درصد در برابر 14/ ، P=0/041). این آلل‌های پلی مرف ژن L- سلکتین در ناحیه‌ای از بازوی بلند کروموزوم یک واقع شده اند که حاوی سه ژن خانواده سلکتین‌هاست. هموزیگوزسیته برای آلل مینور در بین مبتلایان به CAD شایع‌تر از افراد فاقد CAD می باشد. آنالیز رگرسیون لوجستیک ارتباط معنی داری بین وجود آلل 206 لوسین در بیماران دارای CAD در مقایسه با افراد فاقد CAD نشان داد (OR=3/46، با 95 درصد اطمینان در جمعیت 6/23-1/91، P=0/001).

ج) نقش آلل Leu 206 در شدت بیماری عروق کرونر

در این مطالعه ارتباط وضعیت بالینی پلی مرفیسم Phe206 Leu مولکول L- سلکتین با شدت بیماری در بیماران مبتلا به CAD بررسی گردید. به همین منظور بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بر اساس وضعیت آنژیوگرافی به سه گروه: دارای گرفتگی ≤ 50% در یک، دو یا سه رگ قلبی تقسیم‌بندی شدند. چنان‌چه جدول شماره 3 نشان می‌دهد گرچه فراوانی آلل موتان دربیماران دارای انسداد دریک رگ‌بیشتر ازسایرگروه‌ها می‌باشد ولی نتایج ازنظرآماری معنی‌دار نبود (P=0/07). بنابراین آلل 206 لوسین با شدت بیماری CAD در جمعیت مورد مطالعه ارتباط نداشت.

جدول شماره 2 : فراوانی ژنوتیپی پلی مرفیسم فنیل آلانین 206 لوسین از مولکول L- سلکتین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (CAD+) و افراد فاقد بیماری عروق کرونر (CAD-).

پلی مرفیسم L-سلکتین	کل جمعیت n=364	بیماران مبتلا به CAD n=149	افراد فاقد CAD n=215	مقدار P
آلل - تعداد (درصد)				
فنیل آلانین (Phe)	526 (72/2)	221 (74/1)	367 (85/4)	
لوسین (Leu)	202 (27/8)	77 (25/9)	63 (14/6)	0/041
ژنوتیپ - تعداد (درصد)				
Phe/Phe	250 (68/7)	87 (58/4)	163 (75/8)	
Phe/Leu	88 (24/2)	47 (31/5)	41 (19/1)	0/002
Leu/Leu	26 (7/1)	15 (10/1)	11 (5/1)	

اعداد داخل پرانتز نشان دهنده درصد موارد دارای ژنوتیپ یا آلل خاص می باشد.

جدول شماره 3 : ارتباط پلی مرفیسم فنیل آلانین 206 لوسین از مولکول L-سلکتین وشدت بیماری عروق کرونر(CAD) در بیماران قلبی مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران، سال 1382-1381.

پلی مرفیسم L-سلکتین	بیماران مبتلا به CAD دارای انسداد 50% در: یک رگ n=40	دو رگ n=52	سه رگ n=57	مقدار P
آلل -تعداد (درصد)				

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

فنیل‌آلانین (Phe)	51 (63/7)	84 (80/8)	86 (75/4)	
لوسین (Leu)	29 (36/3)	20 (19/2)	28 (24/6)	0/19
ژنوتیپ- تعداد (درصد)				
Phe/Phe	16 (40)	36 (69/2)	35 (61/4)	
Phe/Leu	5 (12/5)	4 (7/7)	6 (10/5)	0/07
Leu/Leu	26 (47/5)	15 (23/1)	11 (28/1)	

اعداد داخل پرانتز نشان دهنده درصد موارد دارای ژنوتیپ یا آلل خاص می باشد.

بحث

شواهد رو به افزایشی وجود دارد که مولکول‌های چسبان نقس مهمی در پاتوژنز آتراسکلروز دارند. چسبیدن سلول‌های در گردش به سطح شریان‌ها، یکی از نخستین وقایع قابل شناسایی در آترواسکلروز محسوب می‌گردد(2). در جمعیت ایرانی مورد مطالعه حاضر، آلل 206 لوسین در بیماران مبتلا به CAD فراوان‌تر از افراد کنترل بود. Hohda و همکاران نیز نشان دادند فراوانی پلی مرفیسم آرژینین بجای لوسین در موقعیت 128 مولکول E- سلکتین در بیماران مبتلا به حمله قلبی بیش ار افراد شاهد می‌باشد(15). این یافته ها با نقش مولکول L- سلکتین در تکامل التهاب مزمن هم‌راستا می‌باشد و بازتاب نقش احتمالی آن عوارض آتروسکلروز در افراد است. سلکتین‌ها (E-, P- و L- سلکتین) مولکول‌های چسبان بین سلولی هستند که در تعاملات بین سلول‌های آندوتلیال و لکوسیت‌ها دخالت دارند(16) که برای خروج لکوسیت‌ها از عروق کرونر به داخل بافت‌های آسیب دیده نیار می‌باشند. این مولکول‌ها دربخش خارج سلولی دارای یک دومن لکتینی در انتهای آمینی، یک دومن شبه فاکتور رشد اپیدرمال(EGF)، تعدادی دومن دارای توالی‌های ثابت تکراری کوتاه، یک دومن داخل غشایی و انتهای سیتوپلاسمی کوتاه هستند(17). L- سلکتین نقش مهمی در فراخوان لکوسیت‌ها به جایگاه التهاب، فعال‌شدن لکوسیت‌ها و تعاملات بین لکوسیت‌ها و سلول‌های آندوتلیال دارد(18). این مولکول بر روی تمامی نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها، اکثر لنفوسیت‌های B و T بارز می‌گردد(19). در انسان ژن L- سلکتین بر روی کروموزوم شماره یک واقع شده است (شکل یک). دو پلی مرفیسم تک بازی(SNP) از این ژن در دومن EGE و لکتینی شناسایی شده است که به ترتیب کدون 206 و 49 را تغییر می‌دهند(7، 12). در مطالعات اخیر ارتباط بین پلی‌مرفیسم Phe206Leu و برخی اختلالات نظیر نفروپاتی ناشی از IgA نشان داده شده است(2). Li و همکاران نشان دادند فراوانی آلل آرژنین در موقعیت 126 مولکول E- سلکتین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب بیشتر از افراد سالم می‌باشد(20).

L- سلکتین به طور ذاتی روی لکوسیتها عرضه می شود ولی با فعال شدن سلول L- سلکتین از سطح سلول جدا شده و بفرم ترشحی وارد سرم می‌گردد(7). بنابراین L- سلکتین برای هدایت پاسخ‌های ایمنی در سطح سلول‌های آندوتلیال آسیب دیده اهمیت به سزایی دارد. به عبارت دیگر از آنجا که دومن EGE در نگهداری ساختمان دوم سلکین‌ها و در نتیجه واکنش‌های سلول- سلول اهمیت دارد(21) وقوع جهش در موقعیت 668+ ژن L- سکلتین که منجر به تغییر کدون 206 می‌گردد بر شدت اتصال این مولکول به لیگاندهایش موثر خواهد بود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تعویض یک اسید آمینه در جایگاه اتصال به لیگاند در مولکول L- سلکتین موجب تغییر شکل فضایی آن جایگاه به گونه ای شده است که میل ترکیبی مولکول L-سلکتین برای لیگاندش افزایش یافته است(22). همین امرموجب افزایش فراخوان لکوسیتی در سطح پلاک‌های آترومایی می‌شود که مقادیر بیشتری از مولکول‌های L- سلکتینی را بارز می‌نمایند. علاوه بر آن ،مکانیسم دیگر ارتباط بین پلی مرفیسم Phe206Leu مولکول L- سلکتین و بیماری عروق کرونر می تواند مربوط به نقش شناساگری و فعال کنندگی این مولکول در تعاملات بین سلولی موجود در

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

لایه سطحی آندوتلیال شریان کرونر باشد(22) به طوری که این مولکول‌ها نقش موثری در برقراری سیگنال‌های فعالیت دارند. در مطالعات مقطعی نشان داده شده است که آلل آرژینین128 مولکول E- سلکتین ارتباط نزدیکی با آترواسکلروز زود رس(23) و بیماری عرق کرونر زود هنگام(24)دارد. L- سلکتین میانجی غلتیدن مونوسیت‌ها در سطح سلول‌های آندوتلیال ورید نافی انسان(25) و اتصال به آندوتلیوم فعال شده شریان آئورت(26) است. همچنین L- سلکتین با نقشی که در اتصال لکوسیت‌ها به همدیگر دارد موجب تسهیل فراخوان لکوسیتی می گردد (15). به همین دلیل این مطالعه قصد داشت نشان داد آیا پلی مرفیسم L-سلکتین می‌تواند این عملکرد فیزیولوژی را متاثر نماید و آیا این فعالیت‌ها نقشی در ارتباط بین پلی مرفیسم Phe206Leu و بیماری عروق کرونر قلب دارد. در حالی که در مطالعات مختلف پلی مرفیسم‌های زیادی در مولکولهای E– و P- سلکتین شناسایی شده اند که با فرآیند آتروسکلروز ارتباط دارند، ولی به لحاظ اینکه مولکول L- سلکتین زودتر از بقیه مولکول‌های چسبان سلکتینی در تعاملات بین سلولی وارد می گردد، آلل 206 لوسین قابلیت پیش‌گویی خطر احتمالی ابتلا به CAD را در حاملین داشته و بنابراین می تواند در هدایت درمان مفید باشد.

این مطالعه ارتباط قوی بین پلی مرفیسم ژن L- سلکتین و بیماری عروق کرونر را در الگوی وابسته به سن نشان می‌دهد که بیانگر نقش‌های متعدد این مولکول در روند آترواسکلروز می‌باشد.

فهرست منابع

1. Ross R.Atherosclerosis is an inflammatory disease. ***Am Heart J.*** 1999; 138:S419-20.
2. Piro M,Giubilato G,Pinnelli M, Giordano Sciacca P, Biasucci LM. Endothelium and inflammation.***Panminerva Med.*** 2005; 47(2):75-80.
3. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. ***J Exp Med.*** 2001; 194(2):205-18.
4. Bevilacqua MP,Nelson RM. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in inflammation and metastasis. ***Thromb Haemost.*** 1993; 70(1):152-4.
5. Alon R, Fuh lbrigge RC, Finger EB, Springer TA. Interactions through L-selectin between leukocytes and adherent leukocytes nucleate rolling adhesions on selectins and VCAM-1 in shear flow. ***J Cell Biol.*** 1996; 135:849–865.
6. Vora DK, Rosenbloom CL, Beaudet AL, Cottingham RW. Polymorphisms and linkage analysis for ICAM-1 and the selectin gene cluster. ***Genomics.*** 1994; 21(3):473-7.
7. Wenzel K, Ernst M, Rohde K, Baumann G, Speer A. DNA polymorphisms in adhesion molecule genes--a new risk factor for early atherosclerosis. ***Hum Genet.*** 1996; 97(1):15-20.
8. McLaren AJ, Marshall SE, Haldar NA, Mullighan CG, Fuggle SV, Morris PJ, Welsh KI. Adhesion molecule

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

polymorphisms in chronic renal allograft failure. ***Kidney Int.*** 1999; 55(5):1977-82.

9. Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL, Grumet FC. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. ***N Engl J Med.*** 1996; 334(5):286-91.
10. Walcheck B, Moore KL, McEver RP, Kishimoto TK. Neutrophil-neutrophil interactions under hydrodynamic shear stress involve L-selectin and PSGL-1. A mechanism that amplifies initial leukocyte accumulation of P-selectin in vitro. ***J Clin Invest.*** 1996; 98:1081-1087.
11. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. ***FASEB J.*** 1995; 9:866-873.
12. Tedder T.F, Isaacs C.M, Ernst T.J, Demetri G.D, Adler D.A, Disteche C.M. Isolation and chromosomal localization of cDNAs encoding a novel human lymphocyte cell surface molecule, LAM-1. Homology with the mouse lymphocyte homing receptor and other human adhesion proteins. ***J Exp Med.*** 1989; 170:123-133.
13. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. ***Radiology.*** 1967; 89(5): 815-24.
14. Miller SA, Dykes DD, and Poleski HF. Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. ***Nucleic Acid Res.*** 1988; 16:1215.
15. Hohda S, Kimura A, Sasaoka T, et al. Association study of CD14 polymorphism with myocardial infarction in a Japanese population. ***Jpn Heart J.*** 2003; 44(5):613-22.
16. Li Y, Wei YS, Wang M, Zhang PA, Jiang XJ, Huang CX. Association between the Ser128Arg variant of the E-selectin and risk of coronary artery disease in the central China. ***Int J Cardiol.*** 2005; 103(1): 33-6.
17. Alon R, Chen S, Puri KD, Finger EB, Springer TA. The kinetics of L-selectin tethers and the mechanics of selectin-mediated rolling. ***J Cell Biol.*** 1997; 138(5): 1169-80.
18. Smolen JE, Petersen TK, Koch C, O'Keefe SJ, Hanlon WA, Seo S, Pearson D, Fossett MC, Simon SI. L-selectin signaling of neutrophil adhesion and degranulation involves p38 mitogen-activated protein kinase. ***J Biol Chem.*** 2000; 275(21): 15876-84.
19. Snapp KR, Ding H, Atkins K, Warnke R, Luscinskas FW, Kansas GS. A novel P-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody recognizes an epitope within the tyrosine sulfate motif of human PSGL-1 and blocks recognition of both

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

P-and L-selectin. ***Blood.*** 1998; 91(1): 154-64.

20. Li Y, Wei YS, Wang M, Zhang PA, Jiang XJ, Huang CX. Association between the Ser128Arg variant of the E-selectin and risk of coronary artery disease in the central China. ***Int J Cardiol.*** 2005; 103(1): 33-36.

21. Kansas GS, Saunders KB, Ley K, Zakrzewicz A, Gibson RM, Furie BC, Furie B, Tedder TF. A role for the epidermal growth factor-like domain of P-selectin in ligand recognition and cell adhesion. ***J Cell Biol.*** 1994;124(4):609-18.
22. Revelle BM, Scott D, Beck PJ. Single amino acid residues in the E- and P-selectin epidermal growth factor domains can determine carbohydrate binding specificity. J Biol Chem. 1996; 271(27):16160-70.
23. Wenzel K, Felix S, Kleber FX et al. E-selectin polymorphism and atherosclerosis: an association study. ***Hum Mol Genet*** 1994; 3:1935–1937.
24. Ye SQ, Usher D, Virgil D et al. A PstI polymorphism detects the mutation of serine128 to arginine in CD 62E gene—a risk factor for coronary artery disease. ***J Biomed Sci*** 1999; 6:18–21.

25. Luscinskas FW, Kansas GS, Ding H, Pizcueta P, Schleiffenbaum BE, Tedder TF, Gimbrone MA Jr. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins. ***J Cell Biol.*** 1994; 125(6): 1417-27.
26. Giuffre L, Cordey AS, Monai N, Tardy Y, Schapira M, Spertini O. Monocyte adhesion to activated aortic endothelium: role of L-selectin and heparan sulfate proteoglycans. J Cell Biol. 1997; 136(4): 945-56.
27. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. ***Atherosclerosis.*** 2003; 170(2):191-203.

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com