

# مروری بر جهش‌های ژنتیکی عامل بیماری‌های رگ‌های کرونری قلبی

\* دکتر محمد مهدی حیدری (Ph.D)<sup>۱</sup> - دکتر مهری خاتمی (Ph.D)<sup>۱</sup>

نویسنده مسئول: گروه زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد، ایران

پست الکترونیک: Heidarimm@yazd.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۵/۲۴ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۸/۱۰/۳ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱/۵

## چکیده

**مقدمه:** بیماری‌های عروق کرونری عامل اصلی مرگ و میر در جوامع صنعتی هستند. طیف گسترده‌ای از نشانه‌های بالینی مانند آئزین صدری، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی قلبی در بیماران دیده می‌شود. به تازگی با بررسی شجره‌های خانوادگی در بیماران، پایه ژنتیکی و وراثت‌پذیری این بیماری شناسایی شده است. با این وجود درک علل ژنتیکی بیماری‌های عروق کرونری به دلیل ناهمگونی علایم بالینی و فرآیندهای پاتوفیزیولوژی درگیر بسیار پیچیده است که دلیل آن تعامل فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است. این مقاله مروری، هتروژنیسیته دخیل در بروز بیماری‌های عروق کرونری را برای درک بهتر مطالعات ژنتیکی، توضیح می‌دهد و منجر به فهم بهتر مکانیسم‌های توارثی بیماری خواهد شد. چنین مطالعاتی می‌تواند همراهی واریانت‌های شایع در ژن‌های کاندید و همچنین، ارتباط تعداد زیادی از جایگاه‌های ژنی موثر را با خطر بیماری‌های کرونری آشکار کند. تعیین توالی ژنی در مقیاس زیاد و مطالعات کاربردی، درک بهتر عوامل خطر ساز زیستی را فراهم می‌کند و باعث فهم دقیق بیولوژی بیماری شده و در ارائه روش‌های درمانی جدید کمک بسزایی خواهد کرد. افزون بر این، چنین مطالعات مروری سبب می‌شوند تا آزمایش‌های ژنتیکی با رویکرد پزشکی بتوانند در تشخیص زیر گروه‌های بیماران در معرض خطر بیماری‌های عروق کرونری مناسب باشند و در فرآیندهای پیشگیری یا درمان بکار روند.

**کلید واژه‌ها:** بیماری سرخرگ کرونری / ایومارکرهای ژنتیکی / جهش

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره ۲۹ شماره ۲ (پیاپی ۱۱۴)، صفحات: ۷۶-۵۹

## مقدمه

بیماری عروق کرونری (CAD)<sup>۱</sup> و انفارکتوس میوکارد (MI)<sup>۲</sup> به عنوان علت اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته شناسایی شده است (۱، ۲). گرچه معمولاً این بیماری با عوامل خطری مانند سیگار کشیدن، کم‌ تحرکی و نوع رژیم غذایی همراه است ولی به شدت با زمینه ژنتیکی مرتبط است. بر اساس مطالعات جمعیتی و خواهر- برادری<sup>۳</sup> برآورد شده است که ۶۰-۷۰٪ استعداد به CAD می‌تواند به عوامل ژنتیکی مربوط باشد (۳).

شناسایی نشانگرهای ژنتیکی<sup>۴</sup> در حال حاضر باعث می‌شود تشخیص استعداد ژنتیکی برای CAD آسان تر شود. اندازه‌گیری چنین نشانگرهایی برای غربالگری افراد در معرض خطر زیاد در اوایل زندگی مناسب است. همچنین، برخلاف نشانگرهای زیستی موجود در گردش خون مثل کلسترول و تری‌گلیسیرید، نشانگرهای ژنتیکی تغییرپذیر نیستند (شکل ۱). بنابراین، غربالگری آنها می‌تواند راهکارهای پیشگیرانه بهتری

امروزه چندین شرکت تجاری پنل‌های ژنتیکی را برای بیماری‌های شایع، مانند آترواسکلروز، ارائه می‌دهند. با این حال، کاربرد راستین این آزمایش‌ها موضوع بحث است. ما انتظار داریم که الگوهای پیش‌بینی‌کننده خطر بیماری شامل پارامترهای ژنتیکی و بیومارکرهای بالینی ارائه شوند تا برآورد قابل اعتمادتری از خطر ابتلای به بیماری‌های قلبی عروقی فراهم ساخته و توجه مناسبی برای اقدام پیشگیرانه در افراد در معرض خطر فراهم سازند.

نخستین گزارش در سال ۲۰۰۷، بر اساس مطالعات همراهی ژنتیکی ارائه شد. در این مطالعه کمابیش ۶۰ نوع واریانت ژنتیکی که ارتباط نیرومند با خطر CAD داشتند، شناسایی

۱ - Coronary Artery Disease  
۲ - Myocardial infarction (MI)  
۳ - sibling studies  
۴ - Genetic Markers

۱ - Coronary Artery Disease  
۲ - Myocardial infarction (MI)  
۳ - sibling studies  
۴ - Genetic Markers

گزانوم (گره‌های پوستی بازتاب دهنده رسوب کلسترول بیش از اندازه) در سال ۱۹۳۸ توصیف شد (۷). در سال ۱۹۸۵، حذف ۵ کیلو بازی شامل ژن LDLR (ژن کدگذاری گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)) در یک بیمار دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی و مادرش شناسایی شد. این مطالعه برای نخستین بار نشان داد که کاستی مولکولی در یک ژن می‌تواند عامل خطر CAD باشد. نقص گیرنده جذب کبدی LDL باعث افزایش میزان کلسترول جریان خون و بروز CAD پیش از موعد می‌شود (۸).

مطالعات خانوادگی مشابهی جهش در ژن APOB (که آپولیپوپروتئین B را رمزگذاری می‌کند) و جهش‌های بدست آوردن عملکرد در ژن PCSK9 (که پروپروتئین کونورتاز سوپتیلیسین/کسین نوع ۹ رمزگذاری می‌کند) را به عنوان علت دیگر هیپرکلسترولمی خانوادگی معرفی کرده‌اند؛ جهش در APOB و PCSK9 به ترتیب باعث پیشگیری از پیوند ذرات LDL به LDLRها و جذب و کاتابولیسم LDL می‌شود. هیپرکلسترولمی نوع اتوزومال مغلوب با جهش‌های خنثی در ژن‌هایی کدکننده پروتئین سازگارکننده LDLRAP1 نوع ۱<sup>۷</sup> و کاست متصل شونده به ATP عضو زیر خانواده گروه ۵ (ABCG5) یا ABCG8 همراهند (۹ و ۱۰).

از دیگر اشکال مندلی هیپرکلسترولمی می‌توان از سیتواسترولمی<sup>۹</sup> نام برد که به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و به علت نقص در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های انتقال دهنده کاست اتصال به ATP (ABC) است که در متابولیسم استرول گیاهی دخالت دارد. نشانه‌های بیماری بسیار شبیه FH است و به CAD می‌انجامد. **برعکس FH**، بیماری به‌علت بالارفتن میزان استرول گیاهی است درحالی که میزان کلسترول نرمال است (۱۱ و ۱۲).

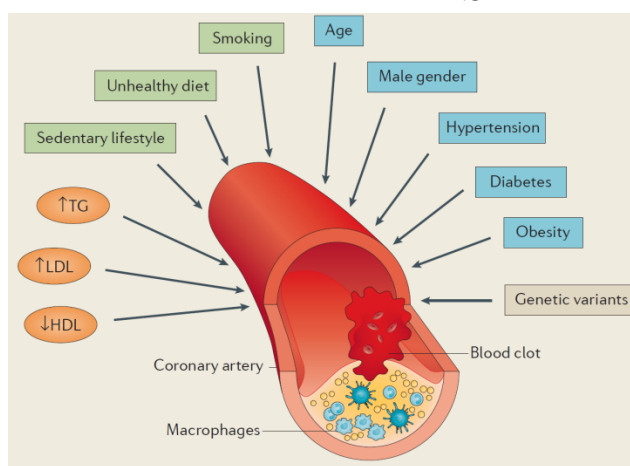
استفاده از مطالعات خانوادگی برای شناسایی عوامل تک‌ژنی CAD به غیر از هیپرکلسترولمی خانوادگی دشوار است. تجزیه و تحلیل ۲۰۰۳ خانواده بزرگ، ناحیه کروموزومی 15q26 را به عنوان یک عامل اشکال اتوزومال غالب CAD

<sup>7</sup> - LDLR adaptor protein 1 (*LDLRAP1*)

<sup>8</sup> - ATP-binding cassette sub-family G member 5 (*ABCG5*) or *ABCG8*

<sup>9</sup> - Sitosterolemia

شده‌است (۶). مطالعات تعیین توالی واریانت‌های نادر در چندین مورد به توسعه راهبردهای جدید درمانی کمک کرده است. وجود بانک‌های زیستی بزرگ دربرگیرنده اطلاعات ژنتیکی و بالینی باعث می‌شود ارزیابی درستی از ارتباط یک واریانت ویژه و گستره وسیعی از بیماری‌های انسان بدست آید. این مقاله مروری به بررسی عوامل ژنتیکی بیماری‌های عروق کرونر شامل اشکال مندلی و اشکال چندعاملی شایع و پیچیده بیماری می‌پردازد.



شکل ۱: پاتوفیزیولوژی علت شناسی بیماری عروق کرونری. عوامل متعددی در بروز بیماری دخالت دارد مانند: واریانت‌ها و تغییر ژنتیکی، چاقی، دیابت، افزایش فشار خون، جنس، سن، استعمال دخانیات، رژیم غذایی نامناسب، سبک زندگی و چربی خون بالا.

### کشف ژن‌های درگیر در CAD

تاکنون بیشتر تلاش‌ها برای تشخیص الگوهای خانوادگی بیماری و کشف عوامل ژنتیکی مجزای شامل یافتن ژن‌های درگیر در بیماری CAD متمرکز بوده است. توالی‌یابی ژنوم انسان (که در سال ۲۰۰۳ تکمیل شد)، کاهش پرشتاب هزینه‌های تعیین ژنوتیپ و به اشتراک‌گذاری داده‌ها از راه همکاری‌های فرامرزی نقش مهمی در این تلاش‌ها داشتند.

### مطالعات خانوادگی<sup>۵</sup>

مطالعات دقیق خانوادگی از راه واکاوی پیوستگی در خانواده‌هایی که اشکال CAD با شروع زودرس داشتند، اولین فرصت برای درک علل CAD تک‌ژنی را فراهم آورد. الگوی وراثتی افزایش کلسترول و CAD پیش از موعد را هیپرکلسترولمی خانوادگی<sup>۶</sup> می‌نامند. این بیماری نخست در شش بیمار دچار

<sup>5</sup> - Family studies

<sup>6</sup> - Familial Hypercholesterolemia

وجود دارد (۱۵). یک تعریف عملی از "مشترک"<sup>۱۵</sup>، واریانتی با فراوانی آلل بیش از ۰/۵٪ (یک حامل در ۱۰۰ نفر) است (۱۶). نخستین CVAS برای CAD در سال ۲۰۰۷ منتشر شد، در این پژوهش سه گروه مستقل، واریانت های مشترکی را در جایگاه 9p21 گزارش کردند که با ۳۰ درصد افزایش خطر CAD مرتبط بود (۱۷، ۱۸). مطالعات پسین تکرار این یافته ها را در دیگر فنوتیپ های رگی، مانند آترواسکلروز کاروتید، بیماری شریان محیطی و سکنه تایید کرد (۱۹-۲۱). شواهد نخست نشان می دهد که واریانت های خطر ساز در جایگاه 9p21، بیان RNA ی غیر کد کننده ANRIL را تغییر داده، بنابراین، فعالیت دو مهارکننده های کیناز وابسته به سیکلین (CDKN2A و CDKN2B) را که در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر سلولی نقش دارند، تغییر می کند (۲۲). از سال ۲۰۰۷، برای جستجوی عوامل ژنتیکی CAD تعداد زیادی نمونه بررسی و کمابیش ۶۰ جایگاه ژنتیکی شناسایی شد (۲۳، ۲۴). نتایج این تجربه جمعی، چندین نتیجه بدست داد نخست این که بیشتر نزدیک به اتفاق این واریانت ها فراوانی آلل کمتر از ۰/۵٪ در جمعیت داشته و با افزایش کمابیش کم ریسک بیماری CAD همراه بودند و به طور کلی ۳۰-۴۰٪ از وراثت پذیری CAD را توضیح می دهد. دوم آن که بیشتر این واریانت ها در خارج از ناحیه کد کننده پروتئین بودند. سوم این که جایگاه های ژنتیکی که تا به امروز شناسایی شده اند، با جنبه های زیستی خطر CAD همراهند (شکل ۲).

آشکار کرد. مطالعه دقیق خانواده هایی با فنوتیپ های شدید (به عنوان نمونه، آغاز CAD در سن جوانی) هنوز هم در کشف ژن سودمند است (۱۳).

بررسی ژن های کاندیددی که جهش در آنها باعث FH و در نتیجه CAD می شود در بردارنده موارد زیر است: جهش در ژن رسپتور LDL (LDLR)<sup>۱۰</sup>، جهش در ژن آپولیپوپروتئین B (ApoB)<sup>۱۱</sup>، جهش بدست آوردن کارکرد پروپروتئین کنورتاز سوبتیلیزین/کسین نوع ۹ (PCSK9)<sup>۱۲</sup> و کاست متصل شونده به ATP زیر خانواده G (ABCG) عضو ۵ (ABCG5) یا عضو ۸ (ABCG8) (جدول ۱) (۹-۱۱، ۱۴).

جدول ۱: ژن های اصلی درگیر در بیماری هیپرکلسترولمیا که باعث بیماری CAD می شود.

بیماری	ژن	الگوی وراثت	نقص متابولیکی
هیپرکلسترولمیای خانوادگی	LDLR	اتوزومال غالب	کاهش حذف LDL
	APOB	اتوزومال غالب	
	PCSK9	اتوزومال غالب	
هیپرکلسترولمیای اتوزومال مغلوب	LDLRAP 1	اتوزومال مغلوب	کاهش حذف LDL
سیتواستروملی	ABCG5	اتوزومال مغلوب	کاهش حذف استرول های گیاهی
	ABCG8	اتوزومال مغلوب	

مطالعات همراهی واریانت های شایع به رغم این که بیماری CAD الگوی وراثتی مندلی را نشان می دهد ولی یک اختلال پیچیده و شایع است. تراشه های ژنوتیپ طراحی شده برای شناسایی بیشتر تنوع ژنتیکی بین افراد، پایه ای برای مطالعات همراهی واریانت های مشترک<sup>۱۳</sup> (CVAS) و همچنین، به عنوان مطالعات مرتبط با ژنوم (GWAS)<sup>۱۴</sup> است. چون واریانت های شناسایی شده، بسیار شایعند امکان مقایسه فراوانی هر یک از این واریانت ها در بیماران و افراد کنترل

<sup>10</sup> - LDL receptor (LDLR)

<sup>11</sup> - apolipoprotein B (ApoB)

<sup>12</sup> - proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)

<sup>13</sup> - common variant association studies (CVAS)

<sup>14</sup> - genome-wide association studies (GWAS)

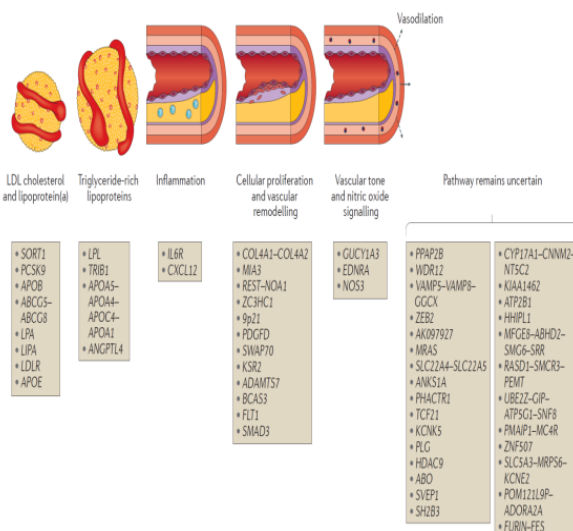
<sup>15</sup> - Common

جمعیت را شناسایی می‌کنند. علاوه بر این، واریانت‌های نادر با فراوانی زیاد رخ نمی‌دهند و در نتیجه نمی‌توان در آزمون‌های آماری همراهی مورد بررسی قرار گیرند. اما انجام تعیین توالی کامل ژنوم و کل آگزون‌ها<sup>۱۹</sup> در تعداد زیاد افراد بیمار اعتبار آزمون‌های آماری را برای RVAS افزایش می‌دهد (۲۸). مطالعات اخیر دست کم ۹ ژن را شناسایی کرده‌است که تجمع جهش‌های نادر، خطر ابتلای به CAD را تغییر می‌دهد. در یک مطالعه تعیین توالی کل آگزون که در تقریباً ۵۰۰۰ نفر شامل بیماران CAD و افراد سالم انجام شد، به‌طور تعجب برانگیزی نشان داد که موتاسیون‌های مضر در ژن LDLR با افزایش چهار برابری خطر ابتلای به CAD همراه است و نزدیک ۲٪ بیماران CAD با شروع زودرس نیز دارای جهش بودند. جهش بعدی که شناسایی شد جهش‌های غیر فعال کننده در ژن PCSK9 بود (۲۹). در برابر جهش‌های بدست آوردن کارکرد<sup>۲۰</sup> که در هیپرکلسترولمی دیده شده، جهش‌هایی که در این ژن شناسایی شدند در ۲٪ بیماران با منشا افریقایی دیده شده‌اند (۳۰). ناقلان این دو جهش اساساً کلسترول LDL پایین‌تری داشته و احتمال خطر کمتری برای بیمار دارند.

با توجه به این‌که میتوکندری یکی از اندامک‌های مهم در تولید انرژی و متابولیت‌های ضروری سلول است و کاستی-های ژنوم میتوکندری باعث اختلال عملکرد میتوکندری و به پیروی از آن سلول‌های قلبی می‌شود، بررسی تغییر DNA میتوکندری می‌تواند باعث روشن شدن برخی از جنبه‌های بیماری CAD شود (۳۱، ۳۲).

### گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDLR)<sup>۲۱</sup>

در بدن، گیرنده اصلی مسئول زدایش LDL-C از گردش خون LDLR کبدی است. LDL-C به LDLR پیوند شده و تشکیل گردآور LDLR / LDL-C می‌دهد که در داخل وزیکول‌های پوشیده شده با کلاترین به داخل سلول اندوسیتوز می‌شود (۳۳). پس از انتقال به سیتوپلاسم، LDL-C از LDLR جدا می‌شود و در معرض تخریب بیشتر قرار می‌گیرد و LDLR نیز به سرعت به سطح سلول باز می‌گردد. مکانیزم جذب LDL-C توسط LDLR فرآیند بسیار ویژه‌ای است و تحت تأثیر عوامل



شکل ۲: مسیرهای فیزیولوژیکی مربوط به جایگاه‌های ژنی که با بیماری عروق کرونری همراه هستند (۲۳).

تقریباً ۲۰٪ از این جایگاه‌ها در نزدیکی ژن‌هایی با نقش‌های شناخته شده در متابولیسم LDL، لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسیرید (TRLs) یا لیپوپروتئین (a) ( ذره LDL تغییر یافته که توسط LPA کد می‌شود) قرار دارند. این یافته‌ها نقش کلیدی این مسیرها را در توسعه CAD تقویت می‌کند. افزون بر این ۵ تا ۱۰٪ جایگاه‌های ژنی نیز مربوط به فشار خون، یک عامل خطر شناخته شده در بیماری CAD است. به عنوان مثال، پلی مورفیسم‌های ژنی گوانیلات سیکلاز ۱<sup>۱۶</sup> الفا ۳ (GUCY1A3) و نیتریک اکسید سنتاز ۳ (NOS3)، سیستم رنین-آنژیوتانسین آلدسترون است که شامل آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین (ACE) هستند که رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین II (AGTR1)، آنژیوتانسینوژن (AGT)، تنظیم کننده‌های کلیدی اندازه عروق و تجمع پلاکت است (۲۵-۲۷).

### مطالعات همراهی واریانت‌های نادر<sup>۱۷</sup>

تعیین توالی ژنتیکی در مقیاس زیاد هزینه‌ها را کاهش داده و شرایط برای مطالعات همراهی واریانت‌های نادر (RVAS)<sup>۱۸</sup> را فراهم آورده است. چنین واریانت‌هایی نوعاً در چپ‌های تعیین ژنوتایپ میکروارری وجود ندارند. توضیح آن‌که این چپ‌ها طوری طراحی شده‌اند که تنها واریانت‌های شایع در

19 - Whole-exome And whole-genome sequencing

20 - Gain-of-function mutations

21 - Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR)

16 - Guanylate cyclase 1

17 - Rare variant association studies

18 - Rare variant association studies (RVAS)

Apo-100 نیز در کبد یافت می‌شود (۴۱). اشکال روده‌ای و کبدی ApoB توسط یک ژن رمزگذاری می‌شوند که mRNA روده طول بزرگ‌تری دارد (۴۲). ApoB-100 آپولیوپروتئین ساختاری غالب در LDL است که به LDLR متصل و باعث جذب LDL-C کبدی می‌شود. بنابراین، انتظار می‌رود که جهش در ApoB و LDLR بر سطح کلسترول تاثیر بگذارد و منجر به هیپرکلسترولمی و پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی شود (۴۳).

#### پروپروتئین کنورتاز سوبتیلیسین/کزین نوع ۹ (PCSK9)

PCSK9 یک میانجیگر مهم سطح LDLR و LDL-C پلاسما است (۴۴). PCSK9 منجر به کاهش چشمگیر LDL-C در انسان می‌شود و از ابتلای به CAD محافظت می‌کند (۴۵). در دهه ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰، نشان داده شد که پروتئین‌های ترشحی زیست‌فعال (هورمون‌ها و آنزیم‌ها) نخست به عنوان پیش-سازهای غیرفعال ساخته می‌شوند و پس از هضم پروتئولیزی محدود، به فرآورده‌های فعال تبدیل می‌شوند (۴۶). این توضیح این مفهوم را ارائه می‌دهد که تبدیل یک پیش‌ماده غیرفعال به محصول عملکردی توسط گروه خاصی از پروتئازها به نام کنورتازهای پروپروتئین<sup>۲۲</sup> انجام می‌شود. اتصال PCSK9 به LDLR باعث تخریب این رسپتور شده و در نتیجه منجر به افزایش LDL-C و نیز افزایش خطر آترواسکلروز می‌شود. در نتیجه، PCSK9 به عنوان یک استراتژی درمانی نوید دهنده در درمان هیپوکلسترولمی و آترواسکلروز ظاهر شد.

ژنی که PCSK9 را رمزگذاری می‌کند بر کروموزوم ۱ واقع شده و عضوی از خانواده پروپروتئین کنورتاز شبه سوبتیلیسین را رمزگذاری می‌کند که پروتئین‌های دیگر را فعال می‌کند و ناحیه رمزگذاری آن از ۱۳ اگزون تشکیل شده است (۴۷). افراد دارای جهش در ژن‌های ApoB و LDLR ممکن است دچار هیپرکلسترولمی شوند، همچنین، افرادی که دارای جهش در ژن‌های انتقال دهنده‌های کاست متصل شوند به ATP (ABCG5-ABCG8) و ژنی به نام PCSK9 است که پروتئین آداپتور LDLR را رمزگذاری می‌کند. جهش در PCSK9 در ابتدا در خانواده افرادی که به FH مبتلا بودند شناسایی شد (۱۰).

ژنتیکی و محیطی مختلف قرار دارد. بیماری FH می‌تواند ناشی از جهش در ژن LDLR باشد. جهش‌های متعددی در ژن LDLR وجود دارد که منجر به شدت یا ضعف علائم FH می‌شود، از جمله این جهش‌هایی است که بر ساخت LDLR در شبکه آندوپلاسمی تاثیر می‌گذارد، جهش‌هایی که انتقال مناسب LDLR را به دستگاه گلژی غیرفعال می‌کند، جهش‌هایی که از اتصال LDL-C به LDLR جلوگیری می‌کند و جهش‌هایی که از بازیافت مناسب LDLR جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، PCSK9 به طور غیر مستقیم سطح LDL-C در خون را با اتصال به فاکتور رشد اپی درمال (EGF-A) در کبد هماهنگ می‌کند که منجر به آندوسیتوز و ویرانی LDLR می‌شود (۳۴-۳۶).

#### آپولیوپروتئین B (ApoB)

پروتئین ApoB یکی از اجزای اصلی ساختاری تمام ذرات لیپوپروتئین آتروژنی یا بالقوه آتروژنیک مانند شیلومیکرون‌ها، لیپوپروتئین با چگالی کم (VLDL)، لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL)، LDL و لیپوپروتئین (a) (Lp (a) است (۳۷). غلظت ذرات آتروژنیک با اندازه‌گیری میزان پلاسمایی این آپولیوپروتئین، با دقت می‌توان تخمین زد. ApoB بدون این‌که تغییری در آن ایجاد شود به لیپوپروتئین‌ها متصل می‌شود (۳۸). بنابراین، افزایش غلظت ApoB پلاسما یک عامل خطر مهم یا پیش‌بینی کننده CAD است. بیشتر ApoB پلاسما به LDL متصل است، که باعث می‌شود اندازه گیری ApoB شاخص مناسبی برای تعیین غلظت ذرات LDL باشد (۳۹). ذرات لیپوپروتئین ApoB بزرگ‌تر ممکن است نسبت به ذرات کوچک‌تر و چگال‌تر LDL خاصیت آتروژنیک کمتری داشته باشد. بنابراین، اندازه‌گیری سطح ApoB در ذرات LDL پیش‌بینی بهتر آتروژنز نسبت به کل سطح ApoB سرم بدست می‌دهد گرچه این موضوع در همه مطالعات منتشر شده مستند نشده است ولی گمان می‌رود که ApoB نشانگر مناسبی برای اختلال لیپوپروتئینی باشد (۴۰). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که سطح خونی ApoB در بیماران CVD شاخص بهتری نسبت به HDL-C و LDL-C است.

ApoB در پلاسما در دو ایزوفرم اصلی وجود دارد، ApoB-48 و ApoB-100. ApoB-48 که به طور انحصاری در روده است و

<sup>22</sup> - Proprotein convertase

ابتلای به دیابت، CAD و فشار خون بالا را نشان می‌داد (۵۳). آدیپونکتین با CAD رابطه وارون دارد. آدیپونکتین تعدیل کننده عوامل خطر کلاسیک و آترواسکلروز است. میزان آدیپونکتین در بیماران قلبی - عروقی پایین تر است و سطوح پایین آدیپونکتین می تواند پیشگویی کننده ای از نقص در قلب باشد. آدیپونکتین پروتئین محافظتی قلب است اما ارتباط آن با شدت آترواسکلروز و قدرت پیشگویی CAD در جامعه - های مختلف بحث‌انگیز است که چه بسا به علت تفاوت‌های نژادی/قومی، سبک زندگی و عوامل محیطی باشد. غلظت پلاسمایی آدیپونکتین و آدیپونکتین HMW ممکن است نشانگر زیستی برای خطر ابتلای به بیماری عروقی - قلبی باشد (۵۴).

#### پروتئین فعال C (CRP)<sup>۲۷</sup>

پروتئین فعال C (CRP) یک پروتئین فاز حاد بوده که در کبد و آندوتلیوم عروقی ساخته می‌شود و از خانواده پنتراکسین<sup>۲۸</sup> است. CRP با مونوسیت و لیپوپروتئین‌ها در پلاک‌های آترواسکلروز وجود دارد (۵۵). CRP فرایند فاگوسیتوز را فعال می‌کند تا بافت‌های نکروز را در پلاک‌های آترواسکلروز پاکسازی و پاسخ التهابی را تقویت کند (۵۶). مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد افراد بدون علائم بیماری عروق و CRP بالا، ۳-۴ برابر خطر نسبی ابتلای به انفارکتوس میوکارد را دارند.

در بیماران CADی با ارزیابی آنژیوگرافی، میزان CRP با حساسیت بالا (hs-CRP)<sup>۲۹</sup> در مقایسه با افراد سالم بسیار بیشتر است و با بروز و شدت CAD ارتباط دارد. بدون تردید اندازه‌گیری hs-CRP در تشخیص و ارزیابی CAD مناسب است. CRP پروتئینی پایدار است و سطح آن را می‌توان در هر زمان از روز، بدون ارتباط ویژه با ساعت بیولوژی اندازه‌گیری کرد (۵۷).

#### کانال‌های یونی<sup>۳۰</sup>

اختلال تنظیم جریان خون کرونری می‌تواند به CAD منجر شود. کانال‌های یونی عامل اصلی مکانیسم تنظیم کننده‌ها

#### پروتئین آداپتور LDLR نوع ۱ (LDLRAP1)<sup>۲۳</sup>

هیپرکلسترولمی اتوزومی مغلوب اختلالی بسیار نادر (بیشتر در ایتالیایی‌ها) و ناشی از جهش در ژن LDLRAP1 است. LDLRAP1 پروتئین درگیر در تنظیم LDLR را رمزگذاری می‌کند (۴۸). این پروتئین آداپتور حاوی دُمین اتصال به فسفوتیروزین (PTB) است که در تشخیص و اتصال به تیروزین حفاظت شده موتیف فسفوریلاسیون (-Asn-Pro-X-Tyr) دخالت دارد که در آن X هر اسید آمینه‌ای است (NPXY موتیف) و در گیرنده‌های غشایی، از جمله LDLR یافت می‌شود (۴۹). نقص در LDLRAP1 ناشی از جهش‌های ژن مربوطه، منجر به جذب ناقص LDL توسط هپاتوسیت‌ها شده و منجر به هیپرکلسترولمی می‌شود. بر خلاف بیماران مبتلا با ژنوتیپ هموزیگوت، تظاهر بالینی در بیماران با ژنوتیپ هتروزیگوت بیشتر سطح کلسترول نرمالی را در گردش خون نشان می‌دهد (۵۰).

#### آدیپونکتین<sup>۲۴</sup>

آدیپونکتین یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های ترشحی آدیپوسیت در بافت چربی احشایی است. میزان خونی آدیپونکتین با درصد توده چربی احشایی بدن ارتباط منفی دارد (۵۱). آدیپونکتین یک پروتئین ۲۴۲ آمینو اسیدی است و با فاکتور نکروز تومور - آلفا و پروتئین کمپلمان C1q آدیپونکتین ۴۳٪ تشابه ساختار و توالی داشته است و دربرگیرنده سه زیر است: توالی رهبر در انتهای N - دمین شبه کلاژن و دمین کروی انتهای C. آدیپونکتین در پلاسما به سه شکل وجود دارد: تریمر (وزن مولکولی کم (LMW)<sup>۲۵</sup>)، هگزامر (تریمر-دایمر) با وزن مولکولی بالا (HMW)<sup>۲۶</sup> و مولتی مر بزرگ با وزن مولکولی بالا (HMW). آدیپونکتین ۰/۰۵٪ کل پروتئین سرم را تشکیل می‌دهد و غلظت‌های غیر معمول در گردش خون بین ۲ تا ۲۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است (۵۲).

سطح بالایی از آدیپونکتین در ارتباط با حساسیت به انسولین در یک جمعیت سالم است. سطح پایین آدیپونکتین خطر

27 - C-reactive protein (CRP)

28 - Pentraxin

29 - High - sensitivity CRP (hs-CRP)

30 - Ion Channels

23 - LDLR Adaptor Protein 1 (LDLRAP1)

24 - Adiponectin

25 - Low molecular weight (LMW)

26 - High molecular weight (HMW)

این گروه ۶۲ جایگاه ژنی مرتبط با استعداد به CAD را شناسایی کردند (جدول ۲). جالب توجه است، تنها ۲۰ درصد این جایگاه‌های ژنی نزدیک ژن‌هایی بودند که نقش آنها در متابولیسم LDL یا لیپوپروتئین‌های سرشار از تری گلیسیرید (TRLs) شناسایی شده بود. ۵-۱۰٪ اضافی از این جایگاه‌های ژنی، تنگی عروق یا تجمع پلاکت‌ها را تنظیم می‌کند.

ژن‌های درگیر در چسبندگی کانونی / میانکنش‌های ماتریکس خارج سلولی، سیگنالینگ فاکتور رشد-بتا (TGF- $\beta$ )، آپوپتوز، آنژیوژنز و فرآیندهای رونویسی که نقش آنها کاملاً شناسایی نشده بود، اهمیت داشت (۲۳). افزون بر این، SNP‌های نقطه‌ای آثار تجمع یا سینرژیک داشته و به طور جداگانه هر کدام اثر کمتری دارند. خطر نسبی هر واریانت ژنتیکی در CAD به طور متوسط تنها ۱۸ درصد افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد خطر ژنتیکی CAD بیشتر با تعداد واریانت‌های خطرناک‌تر همراه باشد تا قدرت هر یک واریانت‌های ژنتیکی به تنهایی. با این حال، بیشتر SNP‌های شناسایی شده توسط GWAS در آگرون‌های کدکننده نیستند و مکانیسم‌های اصلی این ارتباط‌ها کمتر آشکار شده است.

این SNP‌ها زمانی می‌توانند اثر کارکردی در ژن داشته باشند که در نواحی پرموتر بوده یا از راه خاموش کردن mRNA عمل کنند. این موضوع نشان می‌دهد که مکانیسم‌های ناشناخته زیادی در پاتوژنز CAD تاثیر دارد. این واریانت‌های ژنتیکی بسیار شایع هستند به طوری که نزدیک نیمی از آنها در ۵۰٪ جمعیت رخ می‌دهد و یک چهارم آنها در بیش از ۷۵ درصد جمعیت دیده می‌شوند، در حالی که آنها روی هم رفته ۳۰-۴۰٪ از وراثت پذیری CAD را توضیح می‌دهند. یک سری گزارش‌ها نشان داده که یکی از این SNP‌ها در جایگاه 9p21.3 قرار دارد (۶۲).

کمابیش ۷۵٪ از جمعیت اروپا ناقل این جایگاه ژنی هستند و این موضوع نشان می‌دهد که این جایگاه مستقل از هر گونه خطر معمول برای CAD باشد. ۲۵٪ اروپایی‌هایی که دو نسخه از این SNP را حمل می‌کنند، ۴۰٪ افزایش خطر ابتلای به آترواسکلروز را دارند (۶۳). ارتباط این لوکوس با فنوتیپ آترواسکلروز در مطالعات مستقل و بین گروه‌های مختلف

هستند و برخی از واریانت‌های خاص در ژن‌های رمزکننده کانال یونی، ممکن است بر جریان خون کرونری تاثیر بگذارند (۵۸). پلی مورفیسم در ژن کانال‌های یونی، همچنین، به عنوان یکی از دلایل ابتلای به دیابت شناخته شده که یکی از قوی‌ترین عوامل خطر در بیماری عروق قلبی است. بررسی اثر بالینی این SNP‌ها نشان داده که پلی مورفیسم در ژن اکسید نیتریک سنتاز (NOS3) که NOS آندوتلیالی (eNOS) را رمزگذاری می‌کند با بیماری‌های قلبی ایسکمی ارتباط دارد. پلی مورفیسم rs105124 ژنوتیپ GG در ژن کانال سدیم زیرواحد آلفا (SCN5A) در بیماران CAD بیشتر دیده شده است. SNP‌های کانال پتاسیم حساس به ATP (KATP) زیرواحد‌های KCNJ8 و ABCC9 ممکن است باعث بروز دیابت شده و در پاتوژنز بیماری‌های قلبی ایسکمی دخالت داشته باشند. با این حال، مکانیسم این اثر هنوز شناخته نشده است (۵۹، ۶۰).

### تجزیه و تحلیل GWAS و CAD

برای کشف جایگاه‌های ژنی مسئول ایجاد آترواسکلروز، مطالعات GWAS در مقیاس بزرگ انجام می‌شود. تجزیه و تحلیل GWAS اجازه می‌دهد تا همزمان ژنوتیپ دقیق تا ۱ میلیون SNP شناسایی شود (۲۳، ۶۱). برای هر SNP، افراد دارای یک ژنوتیپ با افراد با ژنوتیپ دیگر مقایسه می‌شوند تا تفاوت فنوتیپی آنها ارزیابی شود. مطالعات GWAS نیاز به نمونه‌های بسیار زیادی دارد تا اجازه تشخیص آللهایی با خطر افزایشی<sup>۳۱</sup> کمتر را فراهم آورد.

این امر باعث همکاری فرامرزی بزرگ در زمینه علوم قلب و عروق شده است. کنسرسیوم بین‌المللی، CARDIoGRAM (تکثیر گسترده ژنوم بیماری عروق کرونر و متا آنالیز<sup>۳۲</sup>)، بزرگترین همکاری تا به آن تاریخ بوده و شامل بیش از ۲۰۰،۰۰۰ فرد بیمار و سالم از قومی اروپایی بود. به غیر از اندازه نمونه کافی، این همکاری منابع و پژوهشگران را از ایالات متحده، کانادا، انگلستان، آلمان، و ایسلند فراهم آورد.

<sup>31</sup> - Incremental risk

<sup>32</sup> - Coronary Artery Disease Genome-Wide Replication and Meta-Analysis (CARDIoGRAM)

قومی تأیید شده است. انواع مختلفی از واریانت‌ها که پیشنهاد کننده اثرات احتمالی آن بر یکپارچگی دیواره عروق آنوریسم آئورت شکمی و داخل جمجمه‌ای را نشان می‌دهد است.

جدول ۲: جایگاه ژن‌های و SNP‌های همراه با بیماری CAD با روش GWAS.

کروموزوم	ژن درگیر	عملکرد محصول ژنی مرتبط با CAD	SNP	فراوانی آلل موتانت
۱	PPAP2B	تنظیم کننده میانکنش بین سلول‌ها	rs17114036	۰/۹۲
۱	PCSK9	تنظیم کننده باز چرخش گیرنده LDL	rs11206510	۰/۸۵
۱	SORT1	تنظیم کننده ترشح apoB و کاتابولیسم LDL	rs599839	۰/۷۸
۱	IL6R	گیرنده IL-6	rs4845625	۰/۴۶
۱	CRP	پروتئین فعال C	rs1205	۰/۳۴
۱	MIA3	ترشح کلاژن	rs17465637	۰/۷۳
۲	APOB	آپو لیپوپروتئین B	rs515135	۰/۷۸
۲	ABCG5/G8	جذب و ترش کلسترول	rs6544713	۰/۲۹
۲	VAMP5/8-GGCX	نقل و انتقالات بین سلولی	rs1561198	۰/۴۷
۳	MRAS	تمایز و رشد سلول	rs9818870	۰/۱۵
۳	SCN5A	زیرواحد ۵ کانل آلفای سدیم	rs1805124	۰/۲۲
۴	EDNRA	گیرنده آندوتلین - انقباض عروق	rs1878406	۰/۱۶
۴	GUCY1A3	انتقال پیام نیتریک اکسید	rs7692387	۰/۸۰
۵	SLC22A4/A5	نقل و انتقال کاتیون آلی	rs273909	۰/۱۴
۶	PHACTR1	تنظیم کننده فعالیت پروتئین فسفاتاز ۱	rs12526453	۰/۷۱
۶	KCNK5	کانال پتاسیم	rs10947789	۰/۷۸
۶	TCF21	تنظیم کننده نسخه برداری	s12190287	۰/۶۴
۶	SLC22A3-LPAL2-LPA	لیپوپروتئین a	rs2048327	۰/۳۵
۶	PLG	فیبرینولیز	rs4252120	۰/۷۴
۷	NOS3	تولید نیتریک اکسید	rs3918226	۰/۰۶
۷	ZC3HC1	کد کننده NIPA (تنظیم کننده تکثیر سلولی)	rs11556924	۰/۶۹
۸	LPL	لیپولیز لیپوپروتئین‌های غنی از TG	rs264	۰/۸۵
۸	TRIB1	انتقال پیام MAPK	rs2954069	۰/۵۵
۹	CDKN2BAS	تکثیر سلولی، عملکرد پلاکت	rs10757274	۰/۴۸
۱۰	KIAA1462	ترکیبات اتصالات سلولی آندوتلیال	rs2505083	۰/۴۰
۱۰	CXCL12	بازسازی آندوتلیال؛ مهاجرت نوتروفیل	rs501120	۰/۸۱
۱۰	LIPA	هیدرولیز داخل سلولی استرهای کلسترول	rs1412444	۰/۳۷
۱۱	PDGFD	نقش در تکثیر SMC	rs974819	۰/۳۳
۱۱	SWAP70	مهاجرت و چسبندگی لکوسیت و VSMC	rs10840293	۰/۵۵
۱۱	ZNF259 APOA5 APOC3	متابولیسم لیپوپروتئین غنی از TG	rs964184	۰/۱۸
۱۲	SH2B3	تنظیم کننده منفی سیگنالینگ سیتوکین	rs3184504	۰/۴۲
۱۲	ATP2B1	هموستاز کلسیم داخل سلولی	rs7136259	۰/۴۳
۱۲	KSR2	سرکوبگر تکثیر سلولی Ras2 و چاقی	rs11830157	۰/۳۶
۱۳	FLT1	خانواده VEGFR؛ آنژیوژنز	rs9319428	۰/۳۱
۱۳	COL4A1/A2	زنجیره کلاژن نوع IV غشای پایه	rs4773144	۰/۴۳



۰/۷۶	rs9515203				
۰/۴۱	rs289581	نا شناخته	HHIPL1		۱۴
۰/۵۶	rs71737433 5	پاسخ پروليفراتيو به آسيب عروقی	ADAMTS7		۱۵
۰/۷۹	rs560621	میانجیگر پایین دست سیگنالینگ TGF-β	SMAD3		۱۵
۰/۹۰	rs8042271	لاکتادرین - عروق سازی VEGF	MFGE8-ABHD2		۱۵
۰/۴۴	rs17514846	آندوپروتئاز - پیشساز TGF-B1 و MMP نوع I	FURIN		۱۵
۰/۶۱	rs12936587	PEMT پروتئینی را کد می کند که PE را به PC تبدیل می کند	RAI1-PEMT-RASD1		۱۷
۰/۳۵	rs216172	نقش در تخریب RNA ی میانجیگر غیر کد کننده	SMG6		۱۷
۰/۵۱	rs46522	یویکوئیتینه شدن پروتئین، آپوپتوز	UBE2Z		۱۷
۰/۷۷	rs1122608	گیرنده LDL	LDLR LDL		۱۹
۰/۱۷	rs4420638	زدودن LDL و VLDL	APOE		۱۹
۰/۰۹	rs12976411	ناشناخته	ZNF507		۱۹
۰/۱۳	rs9982601	حفظ کننده پایداری الکتریکی قلب	KCNE2		۲۱
۰/۹۷	rs180803	گیرنده آدنوزین A2a	POM121L9P-ADORA2A		۲۲

مطالعه مگا و همکاران نشان داد که GRS بالا نه تنها با رویدادهای CAD مرتبط است بلکه پیش بینی کننده عود دوباره بیماری است (۶۶).

#### فارماکوژنومیکس<sup>۳۴</sup>

فارماکوژنومیکس شامل مطالعه تاثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ به دارو و استفاده از داده های ژنتیکی برای تسهیل مطالعه در مورد اثربخشی و ایمنی درمان های دارویی است. تفاوت های ژنتیکی افراد در پاسخ به دارو ممکن است بازتاب تنوع در مقدار داروی منتقل شده به گیرنده هدف (فارماکوکینتیکس<sup>۳۵</sup>) یا تنوع در هدف دارو باشد که منجر به پاسخ های متفاوتی به غلظت های معادل داروی (فارماکودینامی<sup>۳۶</sup>) می شود. بسیاری از تعاملات فارماکوژنومی با عوامل قلب و عروق در دست بررسی است، بیشترین تعامل باپتانسیل کاربرد بالینی برای داروهای استاتین ها<sup>۳۷</sup>، کلوییدوگرل<sup>۳۸</sup> و وارفارین<sup>۳۹</sup> دیده شده است.

برخی شواهد نشان می دهد که در ناحیه 9p21 یک جایگاه ژنی به نام IKK4 وجود دارد که یک RNA آنتی سنس غیر کد کننده طولی را کرده که بر فعالیت دو مهار کننده وابسته به سیکلین (CDK) به نام های CDK2A و CDK2B اثر می گذارد. از آنجا که خطر 9p21 در ژنوم موش دیده نشده است، تعیین عملکرد آن و مکانیزم دقیق ارتباط آن یا CAD دشوار است. تجزیه و تحلیل GWAS نشان دهنده ارتباط عوامل ژنتیکی با تعداد کمی از فنوتیپ بیماری است. واریانت های ژنتیک اثر کمابیش کمی داشته و تا ۰.۴٪ تنوع جمعیتی را توضیح می دهند (۶۴).

چندین گروه تلاش کرده اند میزان خطر ژنتیک شناسایی شده توسط GWAS را به ارزش واحد، نمره ریسک ژنتیکی (GRS)<sup>۳۳</sup> تبدیل کنند که برای طبقه بندی بیمار مناسب است (۶۵). GRS بستگی به تعداد و نوع واریانت های خطر ساز ارثی و لگاریتم وقوع شانس دارد. این مطالعات نشان می دهد که GRS مستقل و دقیق تر از عوامل خطر ساز سنتی است. یک مطالعه آینده نگر نشان داد افرادی که GRS بالایی دارند، ۹۱ درصد خطر بیشتر ابتلای به بیماری های قلبی دارند.

<sup>34</sup> - Pharmacogenomics

<sup>35</sup> - Pharmacokinetics

<sup>36</sup> - Pharmacodynamics

<sup>37</sup> - Statins

<sup>38</sup> - Clopidogrel

<sup>39</sup> - Warfarin

<sup>33</sup> - genetic risk score (GRS)

حساسیت وارفارین و استعداد به عوارض خونریزی مرتبط است. ضد انعقاد کننده‌های خوراکی جدید مثل ترومبون<sup>۴۱</sup> و مهارکننده های فاکتور Xa جایگزین آنتاگونیست های ویتامین K هستند و امکان تاثیر تغییرات ژنتیکی فوق را که در اثر واکنش نامطلوب وارفارین به وجود می‌آوردند (۷۰). مثال‌های پیشین نشان دهنده پتانسیل آزمایش های ژنتیکی برای تسهیل مدیریت پزشکی بیماری CAD است و می‌تواند اثربخشی و ایمنی عوامل کلیدی دارویی را برای پیشگیری از پیشرفت آترواسکلروز عروق کرونر افزایش دهد در حالی که داروهای جایگزین بهتر ممکن است نیاز به آزمایش ژنتیکی معمول را از بین ببرند ولی مطالعات فعلی و آینده همچنان در تعیین ژنوتیپ انتخاب و مصرف داروهای مناسب CAD کمک کننده خواهد کرد.

### بحث و نتیجه گیری

با توجه به زمینه ژنتیکی پیچیده‌ی بیماری‌های عروقی کرونری، به نظر بررسی تاریخچه خانوادگی در ارزیابی اولیه پزشکی منطقی است. در مواردی که بستگان درجه اول تحت تاثیر قرار می‌گیرند و الگوهای ارثی اشاره به اختلال دارد، مطالعات بالینی نشان می‌دهد که آزمایش های ژنتیکی سودمند است. با این حال در موارد دیگر، آزمایش‌های ژنتیکی هنوز هم برتری کمی نسبت به بررسی عوامل خطر سنتی دارد. پیدایش مطالعات ژنومی در مقیاس بزرگ و شناسایی چندین جایگاه ژنی مستعدکننده به CAD، درک بین عوامل خطر ساز اصلی و غیراصلی و شناسایی مکانیزم‌های جدید بیولوژی در پاتوژنز آترواسکلروز کرونر را امکان‌پذیر ساخته است. افزون بر آن، مطالعات بیشتر تعامل ژن و محیط می‌تواند وراثت پذیری CAD را روشن کند.

### سپاسداری و سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه یزد انجام شده و مراتب امتنان خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه اعلام می‌داریم.

تاثیر عوامل ژنتیکی بر اثربخشی استاتین به واسطه تجزیه و تحلیل ژن‌های داوطلب و متآنالیزهای بزرگ انجام شده که منجر به شناسایی ژن‌های متعدد، مانند HMGCR، LDLR، APOE، LPA، SORT1 و ژن‌های کدکننده برای حمله استاتین، همراه با کاهش LDL-C ناشی از استاتین شده- است (۶۷). با این حال، پلی مورفیسم در این ژن ها، بخشی جزئی از گردآوری تغییر در کاهش LDL-C توسط استاتین‌ها را تشکیل می‌دهند و از این رو کاربرد بالینی زیادی ندارد.

در برابر، پافشاری بیشتری بر متابولیسم داروها در ارتباط با عوارض جانبی ناشی از درمان با استاتین وجود دارد. واریانت های ژن SLCO1B1 با بیماران میوپاتی مرتبط به سیمواستاتین که مقدار ۸۰ میلی‌گرم/روز سیمواستاتین دریافت می‌کنند در ارتباط است. چون SLCO1B1 ناقل استاتین را رمزگذاری می‌کند، مکانیسم احتمالی، شامل کاهش اثرات سمی متابولیسم سیمواستاتین است که موجب افزایش سطح سیمواستاتین در جریان خون می‌شود. نتایج نشان داده است که در حامل های هتروزیگوت، افزایش خطر ابتلای به میوپاتی با دریافت دوز بالای سیمواستاتین تقریباً ۱۷ برابر است (۶۸).

با این وجود به نظر می‌رسد خطر سمیت با کاهش دوز سیمواستاتین کاهش می‌یابد و برای دیگر استاتین‌های قوی‌تر مانند آتورواستاتین و روستواستاتین که مزایای جدی قلبی عروقی دارند، به‌طور متناقض دیده شده‌است و در نتیجه نیاز به آزمایش تغییر ژنتیکی SLCO1B1 کاهش می‌یابد. با این حال، پلی مورفیسم های ژن CYP2C19 با فعالیت متفاوتی از کلپیدوگرل مرتبط است زیرا سطح متابولیت فعال حاصل از این داروها متفاوت است. آلل های از دست رفتن عملکرد مانند CYP2C19\*2 و CYP2C19\*3 باعث کاهش فعالیت کلپیدوگرل و کاهش مهار پلاکت می‌شود (۶۹).

وارفارین آنتاگونیست ویتامین K است که با مهار کمپلکس اپوکساید ردوکتاز ویتامین K کراتین (VKORC1)<sup>۴۰</sup> عمل می‌کند و بیش از ۵۰ سال است که پایه درمان ضد انعقادی دهانی باقی مانده است. وارفارین محدوده درمانی خاصی دارد. تغییر در ژن کدکننده برای هدف وارفارین (VKORC1) و در ژن کدکننده برای متابولیسم وارفارین (CYP2C9) با افزایش

<sup>41</sup> - Thrombin

<sup>40</sup> - Vitamin K epoxide reductase complex (VKORC1)

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
3. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *Journal of internal medicine*. 2002;252(3):247-54.
4. Catapano AL, Lautsch D, Tokgozoglu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, et al. Prevalence of potential familial hypercholesterolemia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. *Atherosclerosis*. 2016;252:1-8.
5. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;375(24):2349-58.
6. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature reviews Genetics*. 2017;18(6):331-44.
7. Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T, Kishino B. Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 1986;57(16):29H-35H.
8. Lehrman MA, Schneider WJ, Sudhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russell DW. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. *Science*. 1985;227(4683):140-6.
9. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(2):587-91.
10. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics*. 2003;34(2): 154-6.
11. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290(5497):1771-5.
12. Lutjohann D. [Sitosterolemia (phytosterolemia)]. *Der Internist*. 2019;60(8):871-7.
13. Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*. 2003;302(5650):1578-81.
14. Heidari MM, Khatami M, Hadadzadeh M, Kazemi M, Mahamed S, Malekzadeh P, et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF-alpha Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. *Research in cardiovascular medicine*. 2016;5(1):e29134.
15. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science*. 2008;322(5903):881-8.
16. Zuk O, Schaffner SF, Samocha K, Do R, Hechter E, Kathiresan S, et al. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(4):E455-64.
17. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316(5830):1491-3.
18. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316(5830):1488-91.
19. Ye S, Willeit J, Kronenberg F, Xu Q, Kiechl S. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(5):378-84.
20. Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Gretarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nature genetics*. 2008;40(2):217-24.
21. Smith JG, Melander O, Lovkvist H, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009;2(2):159-64.

22. Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gabel G, Bergert H, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(3):620-7.
23. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature genetics*. 2015;47(10):1121-30.
24. Myocardial Infarction Genetics C, Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissino D, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nature genetics*. 2009;41(3):334-41.
25. Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2019;11(1):118-23.
26. Khatami M, Heidari MM, Hadadzadeh M, Scheiber-Mojdehkar B, Bitaraf Sani M, Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian CAD Patients with Novel Hexa-primer ARMS-PCR. *Iranian journal of public health*. 2017;46(6):811-9.
27. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PIA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. *Archives of medical sciences Atherosclerotic diseases*. 2016;1(1):e9-e15.
28. Lee S, Abecasis GR, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. *American journal of human genetics*. 2014;95(1):5-23.
29. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature genetics*. 2005;37(2):161-5.
30. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2006;354(12):1264-72.
31. Heidari MM, Derakhshani M, Sedighi F, Foruzan-Nia SK. Mutation Analysis of the Mitochondrial tRNA Genes in Iranian Coronary Atherosclerosis Patients. *Iranian journal of public health*. 2017;46(10):1379-85.
32. Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Changes of mitochondria in atherosclerosis: possible determinant in the pathogenesis of the disease. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):283-8.
33. Beglova N, Jeon H, Fisher C, Blacklow SC. Structural features of the low-density lipoprotein receptor facilitating ligand binding and release. *Biochemical Society transactions*. 2004;32(Pt 5):721-3.
34. Rudenko G, Henry L, Henderson K, Ichtchenko K, Brown MS, Goldstein JL, et al. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. *Science*. 2002;298(5602):2353-8.
35. Malo J, Parajuli A, Walker SW. PCSK9: from molecular biology to clinical applications. *Annals of clinical biochemistry*. 2019;4563219864379.
36. Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia: focus on therapeutic implications. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2011;11(3):145-52.
37. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical chemistry*. 2009;55(3):407-19.
38. Kaneva AM, Pitolitsyna NN, Bojko ER, Odland JO. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Disease markers*. 2015;2015:591454.
39. Sniderman A, Vu H, Cianflone K. Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels. *Atherosclerosis*. 1991;89(2-3):109-16.
40. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003;107(13):1733-7.
41. Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation*. 1990;82(5):1574-94.
42. Chen SH, Li XX, Liao WS, Wu JH, Chan L. RNA editing of apolipoprotein B mRNA. Sequence specificity determined by in vitro coupled transcription editing. *The Journal of biological chemistry*. 1990;265(12):6811-6.

43. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-72.
44. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, Montalto G, Rysz J, Mikhailidis DP, et al. PCSK9 inhibition - a novel mechanism to treat lipid disorders? *Current pharmaceutical design*. 2013;19(21):3869-77.
45. Katsiki N, Giannoukas AD, Athyros VG, Mikhailidis DP. Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease. *Current opinion in pharmacology*. 2018;39:19-26.
46. Seidah NG, Chretien M. Proprotein and prohormone convertases of the subtilisin family. Recent developments and future perspectives. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 1992;3(4):133-40.
47. El Khoury P, Elbitar S, Ghaleb Y, Khalil YA, Varret M, Boileau C, et al. PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. *Current atherosclerosis reports*. 2017;19(12):49.
48. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001;292(5520):1394-8.
49. Mishra SK, Watkins SC, Traub LM. The autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) protein interfaces directly with the clathrin-coat machinery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(25):16099-104.
50. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Annals of human genetics*. 2012;76(5):387-401.
51. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2005;6(1):13-21.
52. Wang Y, Zheng A, Yan Y, Song F, Kong Q, Qin S, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):392-7.
53. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360(9326):57-8.
54. Lim HS, Tayebjee MH, Tan KT, Patel JV, Macfadyen RJ, Lip GY. Serum adiponectin in coronary heart disease: ethnic differences and relation to coronary artery disease severity. *Heart*. 2005;91(12):1605-6.
55. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(9):2094-9.
56. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of cardiology*. 2009;53(3):317-33.
57. Habib SS, A AAM. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *Pakistan journal of medical sciences*. 2013;29(6):1425-9.
58. Fedele F, Mancone M, Chilian WM, Severino P, Canali E, Logan S, et al. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic research in cardiology*. 2013;108(6):387.
59. Qi L, Parast L, Cai T, Powers C, Gervino EV, Hauser TH, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(25):2675-82.
60. Kalea AZ, Harrison SC, Stephens JW, Talmud PJ. Genetic susceptibility for coronary heart disease and type 2 diabetes complications. *Clinical chemistry*. 2012;58(5):818-20.
61. Vargas JD, Manichaikul A, Wang XQ, Rich SS, Rotter JJ, Post WS, et al. Common genetic variants and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2016;245:230-6.
62. So HC, Gui AH, Cherny SS, Sham PC. Evaluating the heritability explained by known susceptibility variants: a survey of ten complex diseases. *Genetic epidemiology*. 2011;35(5):310-7.
63. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(5):443-53.
64. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *European heart journal*. 2010;31(8):918-25.
65. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS genetics*. 2013;9(3):e1003348.
66. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, et al. Genetic risk,

coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385(9984):2264-71.

67. Medina MW, Gao F, Ruan W, Rotter JI, Krauss RM. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation*. 2008;118(4):355-62.

68. Group SC, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England journal of medicine*. 2008;359(8):789-99.

69. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;152(5):1243-75.

70. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *The New England journal of medicine*. 2013;369(24):2283-93.