Archive of SID

ORIGINAL ARTICLE

The Association between G/A (rs34011) Polymorphism of the FGF1 Gene and Alzheimer's Disease

Mostafa Chashmpoosh[1],
Hossain Babaahmadi[2],
Rohallah Mosavidehmordi[1],
Asma Mohammadi[1],
Alireza Kheirollah[3]

[1] MSc Student in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received July 29, 2015 ; Accepted November 15, 2015)

Abstract

Background and purpose: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder which is the most common cause of dementia in elderly. Fibroblast growth factor 1(FGF1) selectively protects neurons against neurotoxic effects. This study aimed to evaluate the association between the G/A (rs34011) FGF1 gene polymorphism and Alzheimer's disease in southwest of Iran.

Materials and methods: A case-control study was conducted in which 89 AD patients and 73 healthy subjects enrolled. Genotypes were determined by the PCR–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) technique in two groups.

Results: The AA genotype frequencies were 11% and 4.3% in patients and controls, respectively. The A allele frequencies in AD patients and controls were 38.8% and 30.1% respectively. Significant differences were seen in the frequencies of AA genotypes and A-alleles between the patients and control group (P=0.028 and P=0.015, respectively). Also, when the samples were classified according to gender, significant differences were found in the frequencies of AA genotypes (P=0.033) and A-alleles (P=0.008) between female subjects in patients with AD and controls.

Conclusion: This study suggests that (G/A) (rs34011) FGF1 gene polymorphism could be associated with AD in southwest of Iran. Also, the FGF1 gene AA genotype frequency or A allele frequency might be a genetic risk factor for developing AD.

Keywords: Alzheimer disease, FGF1 gene, single nucleotide polymorphism, Iran

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(134): 89-97 (Persian).

www.SID.ir

Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۳۴ اسفند سال ۱۳۹۴ (۹۷-۸۹)

ارتباط پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 با بیماری آلزایمر

مصطفی چشم پوش[۱]
حسین بابااحمدی[۲]
روح اله موسوی دهموردی[۱]
اسما محمدی[۱]
علیرضا خیراله[۳]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر شایع‌ترین عامل زوال عقل یا دمانس در کهن سالی می‌باشد. این بیماری یک اختلال از بین برنده نورون‌ها می‌باشد. از آن‌جایی که فاکتور رشد فیبروبلاست Fibroblast growth factor 1 (FGF1) به صورت انتخابی نورون‌ها را از اثرات نوروتوکسیتی محافظت می‌کند، هدف ما از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 با بیماری آلزایمر در ساکنین جنوب غربی ایران می‌باشد.

مواد و روش‌ها: افراد مورد مطالعه در این پروژه مورد- شاهدی در دو گروه شامل ۸۹ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر و ۷۳ نفر سالم به عنوان گروه کنترل وارد شدند. جهت تعیین ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 از تکنیک (PCR–RFLP) استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌های مربوط به این مطالعه نشان داد که فراوانی ژنوتیپ‌های AA در گروه بیمار ۱۱ درصد و در گروه کنترل ۴/۳ درصد می‌باشد. هم‌چنین فراوانی آلل A در گروه بیمار ۳۸/۸ درصد و در گروه کنترل ۳۰/۱ درصد می‌باشد. با توجه به نتایج، تفاوت معنی‌داری بین بیماران و گروه کنترل در فراوانی ژنوتیپ AA (p=۰/۰۲۸) و آلل A (p=۰/۰۱۵) وجود دارد. علاوه بر این هنگامی که بیماران و گروه شاهد بر اساس جنسیت طبقه‌بندی شدند، تفاوت معنی‌داری در جنس زن در فراوانی ژنوتیپ AA بین بیماران AD و کنترل (p=۰/۰۳۳) و فراوانی آلل A بین بیماران و گروه کنترل (p=۰/۰۰۸) وجود داشت.

استنتاج: پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 می تواند با خطر ابتلا به بیماری آلزایمر در ساکنین جنوب غربی ایران مرتبط باشد. علاوه بر این، ژنوتیپ AA و آلل A ممکن است به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی مهم برای ابتلا به بیماری آلزایمر باشند.

واژه های کلیدی: بیماری آلزایمر، ژن FGF1، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، ایران

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease-AD) شایع‌ترین عامل زوال عقل یا دمانس در افراد سالخورده می‌باشد که در حال حاضر بیش از ۱۵ میلیون نفر در سرتاسر جهان به آن مبتلا می‌باشند. این بیماری یک اختلال از بین برنده نورون‌ها (neurodegenerative) می‌باشد که مهم‌ترین شاخص‌های پاتولوژیکی این

مولف مسئول: علیرضا خیراله- اهواز: دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی E-mail: akheirollah@ajums.ac.ir
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران
۲. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران
۳. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۵/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۵/۱۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۸/۲۴

www.SID.ir

Archive of SID

بیماری، پلاک‌های بتاآمیلوئیدی (β-amyloid plaques) و کلافه‌های نوروفیبریلاری (neurofibrillary tangles) می‌باشند که به ترتیب از طریق تجمع یافتن پپتید بتاآمیلوئید در خارج نورون‌ها و پروتئین tau هیپرفسفریله شده در داخل نورون‌ها به وجود می‌آیند(۱). امروزه بررسی فاکتورهای موثر بر روی ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در جهت تشخیص و درمان می‌تواند مفید و کمک‌کننده باشد(۲). محققان با مطالعه بر روی بیماران نشان دادند که هر دو فاکتور ژنتیکی و محیطی بر روی خطر ابتلا به بیماری آلزایمر تاثیر می‌گذارند(۳). با وجود مطالعات متعددی که در زمینه تشخیص و درمان این بیماری انجام شده است، علت بیماری آلزایمر ناشناخته باقی مانده است(۲). اما همان‌طور که ذکر شد، فاکتورها و تغییرات ژنتیکی ممکن است بر روی خطر ابتلا به بیماری آلزایمر تاثیر بگذارند. یکی از این عوامل، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism) درون ژن‌های مربوط به پروتئین‌های دخیل در بیماری آلزایمر می‌باشد. به عنوان مثال، پلی‌مورفیسم (rs638405)(G/C) درون اگزون ۵ ژن BACE1 تشخیص داده شده و گزارش شده که این پلی‌مورفیسم به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود(۵،۴). هم‌چنین پلی‌مورفیسم‌های مربوط به ژن‌های APOE، CYP46A1 و BDNF در کشورهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته‌اند و مشخص شده است که این پلی‌مورفیسم‌ها می‌توانند با ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر مرتبط باشند(۸-۶). علاوه بر این، پلی‌مورفیسم مربوط به ژن فاکتور رشد فیبروبلاست Fibroblast growth factor 1 (FGF1) نیز می‌تواند به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود. محققان پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) را درون پروموتر ژن FGF1 تشخیص داده‌اند و گزارش شده است که این پلی‌مورفیسم به طور معنی‌داری با افزایش خطر بیماری آلزایمر مرتبط می‌باشد و به عنوان یک ریسک ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر محسوب می شود(۲). فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ به عنوان یکی از اعضای خانواده فاکتور رشد فیبروبلاستی با فرایندهای بیولوژیکی مختلفی در ارتباط می‌باشد(۹). فاکتور رشد فیبروبلاست ۱ به صورت انتخابی نورون ها را از اثرات نوروتوکسیتی محافظت می کند(۱۲-۱۰). بررسی‌های ایمنوهیستوشیمیایی از بافت مغز افراد آلزایمری نشان می‌دهد که فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ به ویژه در آستروسیت‌های فعال در اطراف پلاک‌های پیری بیان می‌شود(۲). برخی مطالعات نشان داده‌اند که فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ در تنظیم سنتز APOE و تولید HDL در آستروسیت‌های فعال دخالت دارد و اثراتش را بعد از آسیب سیستم عصبی مرکزی از طریق ترشح APOE اعمال می‌کند(۱۴،۱۳). بنابراین هرگونه اختلال در عملکرد این پروتئین می‌تواند باعث ایجاد بیماری آلزایمر شود. همان‌طور که ذکر شد، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism) ژن این فاکتور می‌تواند باعث اختلال در عملکرد این پروتئین و ایجاد بیماری آلزایمر شود. در همین راستا، محققان مطالعات مختلفی در زمینه اثر پلی‌مورفیسم ژن FGF1 بر روی بیماری آلزایمر انجام داده‌اند که نتایج متفاوتی حاصل شده است. برای مثال در ژاپن پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) درون پروموتر ژن FGF1 تشخیص داده شده است و گزارش شده است که این پلی مورفیسم و ژنوتیپ G/G به طور معنی‌داری با افزایش ریسک بیماری آلزایمر مرتبط می‌باشد(۲). اما در مطالعه دیگری که توسط Tao و همکاران انجام شد، مشخص شد که پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 و ژنوتیپ A/A به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته می‌شود(۱۵). بنابراین با توجه به نتایج متناقض به دست آمده از مطالعات قبلی در جمعیت‌های مختلف و اهمیت این پلی‌مورفیسم در ریسک ابتلاء به بیماری آلزایمر و با توجه به این که این مطالعه در کشور ما تاکنون صورت

www.SID.ir

Archive of SID

نگرفته است، ما تلاش کرده‌ایم که با تعیین فراوانی آلل و ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 در بیماران آلزایمری و افراد کنترل، ارتباط این پلی‌مورفیسم با ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر را در ساکنین جنوب غربی ایران مشخص نماییم.

مواد و روش ها

افراد مورد نظر

افراد مورد مطالعه در این پروژه مورد- شاهدی در ۲ گروه به صورت زیر آماده شدند: گروه اول شامل ۸۹ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر (با میانگین سنی ۱۰/۲±۷۲/۴ سال و و محدوده سنی ۵۱ تا ۹۴ سال) و گروه دوم شامل ۷۳ نفر سالم به عنوان گروه کنترل (با میانگین سنی ۶/۱±۷۰/۷ سال و محدوده سنی ۶۵ تا ۹۱ سال). برای تشخیص بیماری افراد مورد مطالعه از معیارهای DSM-IV و آزمون‌های نورولوژیکی شامل computed tomography (CT) و یا magnetic resonance imaging (MRI) و تست‌های شناختی شامل mini-mental state examination (MMSE) توسط پزشک متخصص اعصاب و روان استفاده شد. هم‌چنین برای تشخیص سالم بودن افراد مورد مطالعه در گروه کنترل از تاریخچه پزشکی و تست‌های شناختی توسط پزشکان متخصص اعصاب و روان استفاده شد، که افراد کنترل، نمره MMSE بیش از ۲۶ داشتند. بیماران آلزایمری از میان بیماران تحت پیگیری زیر نظر متخصص مغز و اعصاب و از بیمارستان‌های گلستان، نفت، و امیرالمومنین شهر اهواز و هم‌چنین آسایشگاه سالمندان اهواز انتخاب شدند و افراد کنترل نیز از شهر اهواز انتخاب شدند. در مورد گروه کنترل، رضایت کامل از افراد گرفته شد. در مورد گروه بیمار با توجه به شرایط بیماران (آلزایمری بودن و عدم هوشیاری کافی در مراحل پیشرفته)، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از قیم آن‌ها گرفته شد که این روش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تایید گردید.

جداسازی DNA و تعیین ژنوتیپ

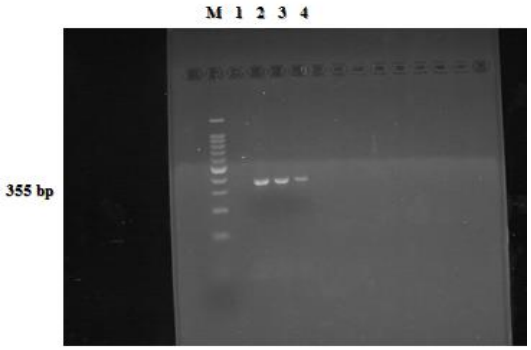
DNA ژنومیک از نمونه خون افراد بیمار وکنترل با استفاده از کیت QIAamp blood (QIAGEN) جدا شد. DNA استخراج شده توسط تکنیک PCR و با استفاده از پرایمرهای 5’-CTGATCT-TATTGCTTGGTCCTTGGG-3’ به عنوان پرایمر مستقیم (forward) و 5’-CTTATGTTCCCAGGCTCTCCCTTG-3 به عنوان پرایمر معکوس (reverse) تکثیر گردید(۲). واکنش PCR با استفاده از ۱ میکروگرم از DNA ژنومی در ۷ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۱۳ میکرولیتر مسترمیکس (Ampliqon) و ۰/۲ میکرومولار از هر پرایمر انجام شد. برنامه زمانی که برای واکنش PCR توسط دستگاه ترموسایکر تنظیم شد، به صورت زیر می‌باشد: ۵ دقیقه در دمای ^0C ۹۵،۳۰ چرخه شامل ۳۰ ثانیه در دمای ^0C ۹۵، ۳۰ ثانیه در دمای ^0C ۶۵، ۴۵ ثانیه در دمای ^0C ۷۲ و ۴ دقیقه در دمای ^0C ۷۲ برای گسترش کامل تمام قطعات PCR. با این شرایط اندازه محصول PCR، ۳۵۵ جفت باز بود.

جهت تعیین ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) درون پروموتر ژن FGF1 که در طی آن نوکلوتید G با نوکلئوتید A جابه‌جا می‌شود، ابتدا محصول PCR توسط تکنیک (PCR–RFLP) و با استفاده از آنزیم محدودکننده HhaI اختصاصی پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 در ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت برش داده شد. محصولات حاصل از برش آنزیمی توسط الکتروفورز روی ژل آگارز و رنگ‌آمیزی با Safe Stain جهت تعیین ژنوتیپ‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. در صورتی که محصول PCR که همان قطعه‌ای از ژن FGF1 حاوی SNP می‌باشد، در اثر مجاورت با آنزیم محدود کننده HhaI برش داده شود و سه قطعه (۱۴۱، ۱۶۱ و ۵۳ جفت باز) ایجاد گردد، ناشی از وجود آلل G می‌باشد، و در صورت ایجاد دو قطعه (۳۰۲ و ۵۳ جفت باز) بر روی

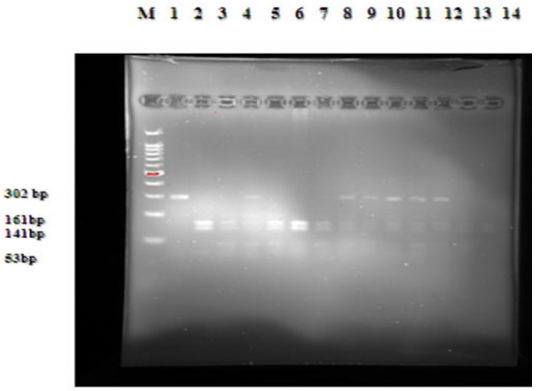
www.SID.ir

Archive of SID

ژل الکتروفورز ناشی از وجود آلل A می باشد. در تصاویر شماره ۱ و ۲ محصول PCR و قطعات مربوط به برش آنزیم نشان داده شده است.



تصویر شماره ۱: یافته‌های PCR مربوط به پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1. M: شاخص ۱۰۰ bp



تصویر شماره ۲: یافته های PCR–RFLP مربوط به پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن M.FGF1: شاخص ۱۰۰ bp

نمونه ۱ : AA

نمونه‌های ۴، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲ :GA

نمونه های ۲، ۳، ۵، ۶، ۷، ۱۳ و ۱۴: GG

تحلیل آماری: داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. فراوانی آلل‌ها با استفاده از روش شمارش آلل برآورد شد. جهت مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها یا آلل‌ها از تست χ^2(chi-square) استفاده شد. جهت به دست آوردن OR از تست χ^2(chi-square) استفاده شد ($p<۰/۰۵$). به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

افراد مورد مطالعه شامل ۸۹ نفر بیمار آلزایمری و ۷۳ نفر سالم به عنوان گروه کنترل بودند، که مشخصات کامل آن‌ها شامل فراوانی مردان و زنان، میانگین سن و نمره MMSE) در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی جنس، میانگین سن و نمره MMSE در بیماران آلزایمری و افراد کنترل

افراد مورد مطالعه	فراوانی	جنس		میانگین سنی	نمره MMSE
		مرد	زن		
بیماران	۸۹	۳۴	۵۵	۷۲/۴۰سال	
کنترل	۷۳	۳۲	۴۱	۷۰/۷۸ سال	متغیر
کل	۱۶۲	۶۶	۹۶		26≤ MMSE

به منظور تعیین ارتباط بین سن و جنس با بیماری آلزایمر به ترتیب آزمون Mann-Whitney و آزمون chi-square انجام شد، که با توجه به $p>۰/۰۵$ مشخص شد که جنسیت و سن یک عامل مخدوش کننده نمی‌باشند. فراوانی آلل و ژنوتیپ‌ها در بیماران آلزایمری و کنترل به طور کامل در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. هم‌چنین فراوانی آلل و ژنوتیپ‌ها در بیماران آلزایمری و کنترل به تفکیک جنسیت به طور کامل در جدول شماره ۳ آورده شده است.

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپ ها در بیماران آلزایمری و افراد کنترل

ژنوتیپ/آلل	فراوانی کل افراد		سطح معنی داری	OR (95%CI)
	بیماران	کنترل		
GG	(۳۸)۵/۲۳	(۳۶)۲/۲۲	۰/۷۲۹	رفرنس
GA	(۳۳)۴/۲۰	(۳۰)۵/۱۸	۰/۶۱۷	۰/۴۱(۰/۱۳–۱/۱۹)
AA	(۱۸)۱/۱۱	(۷)۳/۴	۰/۰۲۸	۰/۲۶(۰/۱–۰/۶۷)
G	(۱۰۹)۲/۶۱	(۱۰۲)۹/۶۹	۰/۴۹۴	رفرنس
A	(۶۹)۸/۳۸	(۴۴)۱/۳۰	۰/۰۱۵	۰/۴۶(۰/۲۸–۰/۷۵)

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA بین بیماران و گروه کنترل وجود دارد ($\chi2=$ ۴/۸۴۰ ،df =۱ ،p =۰/۰۲۸). علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری در فراوانی آلل A بین بیماران آلزایمری و افراد کنترل وجود داشت

www.SID.ir

Archive of SID

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپ ها در بیماران آلزایمری و افراد کنترل به تفکیک جنسیت

ژنوتیپ/آلل	فراوانی مردان		سطح معنی داری	OR (95%CI)	فراوانی زنان		سطح معنی داری	OR (95%CI)
	بیماران	کنترل			بیماران	کنترل		
GG	۷/۱۹ (۱۳)	۷/۱۹ (۱۳)	۱/۰۰۰	رفرنس	۰/۲۶ (۲۵)	۰/۲۴ (۲۳)	۰/۶۶۸	رفرنس
GA	۲/۲۱ (۱۴)	۷/۲۲ (۱۵)	۰/۸۵۳	۱/۰۷(۰/۳۸ -۳/۰۳)	۸/۱۹ (۱۹)	۶/۱۵ (۱۵)	۰/۳۹۸	۰/۷۶(۰/۳۶ -۲/۰۵)
AA	۶/۱۰ (۷)	۱/۱۶ (۴)	۰/۳۶۶	۰/۴۱(۰/۱۶ -۱/۰۸)	۵/۱۱ (۱۱)	۱/۳ (۳)	۰/۰۳۳	۰/۱۱(۰/۰۳ -۰/۳۸)
G	۸/۵۸ (۴۰)	۱/۶۴ (۴۱)	۰/۹۱۲	رفرنس	۸/۶۲ (۶۹)	۴/۷۴ (۶۱)	۰/۳۴۰	رفرنس
A	۲/۴۱ (۲۸)	۹/۳۵ (۲۳)	۰/۴۸۴	۰/۲۵(۰/۵۸ -۲/۶۸)	۲/۳۷ (۴۱)	۶/۲۵ (۲۱)	۰/۰۰۸	۰/۲۴(۰/۱۲ -۰/۵۱)

($\chi2$ = ۵/۵۳۱ ،df = ۱ ،p = ۰/۰۱۵). هم‌چنین هنگامی که بیماران و گروه شاهد بر اساس جنسیت طبقه‌بندی شدند، تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA بین بیماران AD و کنترل در زنان مشاهده شد (p = ۰/۰۳۳، df = ۱ ،$\chi2$ = ۴/۵۷۱) علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری در فراوانی آلل A بین بیماران آلزایمری و افراد کنترل در زنان مشاهده شد (p = ۰/۰۰۸، df = ۱ ،$\chi2$ = ۶/۴۵۲).

بحث

بیماری آلزایمر یک اختلال از بین برنده نورون‌ها (نورودژنراتیو: neurodegenerative) می‌باشد که مهم ترین شاخص‌های پاتولوژیکی این بیماری، پلاک‌های بتاآمیلوئیدی (β-amyloid plaques) و کلافه‌های نوروفیبریلاری (neurofibrillary tangles) می‌باشند(۱). با وجود مطالعات متعددی که در زمینه تشخیص و درمان این بیماری انجام شده است، علت بیماری آلزایمر ناشناخته باقی مانده است(۲). فاکتورها و تغییرات ژنتیکی ممکن است بر روی ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر تاثیر بگذارند. فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ (FGF1) می‌تواند به عنوان یک فاکتور ژنتیکی قوی در بروز بیماری آلزایمر درنظرگرفته شود. بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی بافت مغز بیماران آلزایمری نشان می‌دهد که فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ به ویژه در آستروسیت‌های فعال پیرامون پلاک پیری بیان می‌شود(۲). علاوه بر این، پژوهشگران با مطالعه بر روی بیماران آلزایمری نشان دادند که کاهش FGF1 باعث کاهش کالبیندین (Calbinidin)، پروتئین متصل شونده به کلسیم می‌شود، که این عمل نورون‌ها را در خطر اثرات نوروتوکسیتی قرار می‌دهد(۱۶،۱۱). بنابراین برخی از موتاسیون های مرتبط با FGF1 به عنوان یک فاکتور مهم در ایجاد بیماری آلزایمر شناخته شده است و هر عاملی که باعث اختلال در عملکرد این فاکتور شود، ب اعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر می‌شود. یکی از این عوامل پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism) ژن FGF1 می‌باشد. ژن مربوط به FGF1 در ژنوم انسان بر روی کروموزوم ۵ (5q31.3–33.2) قرار دارد(۱۸،۱۷). یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم مربوط به این فاکتور، پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) درون پروموتر ژن FGF1 می‌باشد که در طی آن نوکلوتید G با نوکلئوتید A جا به جا می‌شود. در همین راستا مطالعات متنوعی در زمینه اثر پلی مورفیسم ژن FGF1 بر روی بیماری آلزایمر انجام شده است، که نتایج متفاوتی حاصل شده است. برای مثال، در مطالعه‌ای Yamagata و همکاران درسال ۲۰۰۴ نقش پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 در ژاپنی‌ها را مورد آنالیز قرار دادند و نشان دادند که این پلی‌مورفیسم و ژنوتیپ G/G یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر می‌باشد(۲). هم‌چنین Yao و همکارانش نقش پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 را در چینی ها بررسی کردند و همانند Yamagata نشان دادند که این پلی‌مورفیسم و ژنوتیپ G/G یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر می‌باشد(۱۹). اما در مطالعه دیگری Bian و همکاران با مطالعه بر روی پلی‌مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 نشان دادند که این پلی‌مورفیسم یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر در کشور چین نمی‌باشد(۲۰). در سال ۲۰۱۴،

www.SID.ir

Archive of SID

Tao و همکـارانش پلـی‌مورفیسـم G/A(rs34011) ژن FGF1 در کشور چین را مورد آنالیز قرار دادند و نتیجه گرفتنـد کـه ایـن پلـی‌مورفیسـم و ژنوتیـپ A/A یـک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر مـی‌باشـد(۱۵). ایـن اختلافـات موجـود در نتـایج مربـوط بـه مطالعـات می‌توانـد ناشـی از تنـوع نـژادی در جمعیـت‌هـای مـورد مطالعه باشد. با توجه به نتایج متناقض به دسـت آمـده از مطالعات قبلی در جمعیـت‌هـای مختلـف و اهمیـت ایـن پلی‌مورفیسم در ریسک ابـتلاء بـه بیمـاری آلزایمـر و بـا توجه به این‌که این مطالعه در کشور ما تـاکنون صـورت نگرفته است، مـا پلـی‌مورفیسـم G/A(rs34011) ژن FGF1 رل برای اولین بار درساکنین واقع درجنوب غربی ایـران را مورد آنالیز قرار دادیم. نتـایج مربـوط بـه ایـن مطالعـه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیـپ AA و آلـل A بـین بیمـاران و گـروه کنتـرل وجـود دارد، هم‌چنین هنگامی کـه بیمـاران و گـروه شـاهد بـر اسـاس جنسیت طبقه‌بندی شدند،تفاوت معنـی‌داری در فراوانـی ژنوتیپ AA و آلل A بین بیماران AD و کنترل در زنـان مشاهده شد. بنابراین ایـن مطالعـه هماننـد مطالعـه‌ای کـه توسط Tao در کشور چین انجام شد(۱۵)، نشان می‌دهـد که ژنوتیپ AA ممکن است در بیان ژن FGF1 اخـتلال ایجاد کند و به عنوان یـک ریسـک ژنتیکـی مهـم بـرای بروز بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود. امـا همـان‌طـور کـه ذکـر شـد در مطالعـاتی کـه توسـط Yamagata و Yaoانجـام شـد(۲۰،۲) مشـخص شـد کـه ژنوتیـپ G/G می‌تواند به عنوان یک ریسک ژنیتکی مهم برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود، که البته این تفاوت‌ها ممکن است به دلیل تنوع نژادی و اختلاف در تعداد افراد مورد مطالعه باشد.

در پایان می‌توان نتیجه گیـری کـرد کـه یافتـه‌هـای مربـوط بـه ایـن مطالعـه نشـان داد کـه پلـی‌مورفیسـم G/A(rs34011) درون پروموتر ژن FGF1 مـی‌توانـد بـا ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در ساکنین جنوب غربـی ایران مرتبط باشد، علاوه بـراین، ژنوتیـپ AA و آلـل A ممکن است در بیان ژن FGF1 اختلال ایجاد بکنند و بـه عنوان یک ریسک فـاکتور ژنیتکـی مهـم بـرای ابـتلا بـه بیماری آلزایمر باشند. با توجـه بـه تنـوع قـومیتی و عـدم انجـام ایـن مطالعـه در ایـران، بررسـی‌هـای بـیش‌تـر در جمعیت‌هایی با تعداد بـیش‌تـر جهـت دسـتیابی بـه نتـایج مطمـئن‌تـر توصـیه مـی‌شـود. عـلاوه بـر ایـن، مطالعـات بیش‌تری در جمعیت‌هایی بـا اقـوام مختلـف بـرای نشـان دادن ارتباط این پلی‌مورفیسم با جنبه‌هایی ماننـد بیـان ژن FGF1 در بیماران آلزایمری مورد نیاز می باشد.

سپاسگزاری

این مقاله به عنوان بخشی از پایـان نامـه کارشناسـی ارشـد بیوشـیمی بـالینی آقـای مصـطفی چشـم پـوش (CMRC-124) استخراج گردید که با مجوز و حمایـت مالی معاونت توسعه پژوهش و فنـاوری تحقیقـات دانشـگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز درگـروه بیوشـیمی بـالینی دانشکده پزشکی و مرکـز تحقیقـات سـلولی و ملکـولی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد.

References

1. De Strooper B, Annaert W. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. J Cell Sci 2000; 113(pt 11): 1857-1870.
2. Yamagata H, Chen Y, Akatsu H, Kamino K, Ito J, Yokoyama S, et al. Promoter polymorphism in fibroblast growth factor 1 gene increases risk of definite Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun 2004; 321(2): 320-323.
3. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 1998; 6(2 Suppl 1): S3-18.

www.SID.ir

Archive of SID

4. Jo SA, Ahn K, Kim E, Kim HS, Jo I, Kim DK, et al. Association of BACE1 gene polymorphism with Alzheimer's disease in Asian populations: meta-analysis including Korean samples. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25(2): 165-169.
5. Tsai A, Huang CC, Yang AC, Liu ME, Tu PC, Hong CJ, et al. Association of BACE1 gene polymorphism with cerebellar volume but not cognitive function in normal individuals. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012; 2(1): 632-637.
6. Raygani AV, Zahrai M, Raygani AV, Doosti M, Javadi E, Rezaei M, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease in Tehran, Iran. Neurosci Lett 2005; 375(1): 1-6.
7. He Xm, Zhang Zx, Zhang Jw, Zhou Yt, Wu Cb, Tang Mn, et al. An intronic CYP46A1 polymorphism is associated with Alzheimer disease in a Chinese Han population. J Mol Neuro Sci 2012; 47(3): 514-518.
8. Bian JT, Zhang JW, Zhang ZX, Zhao HL. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene 196 A/G polymorphism with Alzheimer's disease (AD) in mainland Chinese. Neurosci Lett 2005; 387(1): 11-16.
9. Eckenstien FP. Fibrolast growth factors in the nervous system. J Neurobiol 1994; 25(11): 1467-1480.
10. Guo ZH, Mattson MP. Neurotrophic factors protect cortical synaptic terminals against amyloidand oxidative stress-induced impairment ofglucose transport, glutamate transport and mitochondrial function. Cereb Cortex 2000; 10(1): 50-57.
11. Thorns V, Masliah E. Evidence for neuroprotective effects of acidic fibroblast growth factor in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 1999; 58(3): 296-306.
12. Everall IP, Trillo-Pazos G, Bell C, Mallory M, Sanders V, Masliah E. Amelioration of neurotoxic effects of HIV envelope protein gp120 by fibroblast growth factor: a strategy for neuroprotection. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60(3): 293-301.
13. Ueno S, Ito J, Nagayasu Y, Furukawa T, Yokoyama S. An acidic fibroblast growth factor-like factor secreted into the brain cell culture medium upregulatesapoE synthesis, HDL secretion and cholesterol metabolism in rat astrocytes. Biochim Biophys Acta 2002; 1589(3): 261-272.
14. Tada T, Ito J, Asai M, Yokoyama S. Fibroblast growth factor 1 is produced prior to apolipoprotein E in the astrocytes after cryo-injuryof mouse brain. Neurochem Int 2004; 45(1): 23-30.
15. Tao QQ, Sun YM, Liu ZJ, Ni W, Yang P, Li HL, et al. A variant within FGF1 is associated with Alzheimer's disease in the Han Chinese population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2014; 165(2): 131-136.
16. Thorns V, Licastro F, Masliah E. Locally reduced levels of acidic FGF lead to decreased expression of 28kDa calbindin and contribute to the selective vulnerability of the neurons in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. Neuropathology 2001; 21(3): 203-211.
17. Jaye M, Howk R, Burgess W, Ricca GA, Chiu IM, Ravera MW, et al. Human endothelial cell growth factor: cloning, nucleotide sequence, and chromosome localization. Science 1986; 233(4763): 541-545.

www.SID.ir

Archive of SID

18. Huebner K, Nagarajan L, Besa E, Angert E, Lange BJ, Cannizzaro LA, et al. Order of genes on human chromosome 5q with respect to 5q interstitial deletions. Am J Hum Genet 1990; 46(1): 26-36.
19. Yao L, Li K, Zhang Li. Analysis of the interaction of the-1385A/G polymorphisms of FGF1 gene promoter and ApoE gene in Alzheimer's disease. Chinese Journal of Neurology 2006; 39(2): 89-91.
20. Bian JT, Zhao HL, Zhang ZX, Bi XH, Zhang JW. No association of the C>T polymorphism that is located 1385 upstream from initial code of fibroblast growth factor 1 gene with Alzheimer's disease in Chinese. Brain Res 2010; 1328: 113-117.

www.SID.ir