Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

ارتباط پلی‌مرفیسم T13254C گلیکوپروتئین VI پلاکتی با سکته حاد قلبی زودرس

احمد فاطمی[۱]، دکتر احمد کاظمی[۲]، دکتر محمد مهدی پیغمبری[۳]، دکتر نوذر گیوتاج[۴]، دکتر هومن بخشنده[۵]

چکیده

زمینه و هدف: شناسایی عوامل خطر ژنتیکی دارای اهمیت بالایی به خصوص در بیماران جوان مبتلا به MI می‌باشد و توجه مطالعات اخیر اکثراً بر روی پلی‌مرفیسم ژن‌های درگیر در ترومبوز که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی MI بازی می‌کند، متمرکز شده است. نقش حیاتی پلاکت‌ها و گلیکوپروتئین‌های سطحی آنها در تشکیل ترومبوس انسدادی که منجر به MI می‌شود کاملاً اثبات شده است. در این مطالعه پلی‌مرفیسم GP VI 13254T>C با توجه به پتانسیل آن در تغییر واکنش پذیری پلاکت بررسی شد. هدف از انجام این مطالعه تعیین ارتباط این پلی‌مرفیسم با MI حاد زودرس می‌باشد.

روش بررسی: با استفاده از تکنیک PCR-RFLP، ۱۰۰ بیمار مبتلا به MI حاد زودرس و ۱۰۰ کنترل با آنژیوگرافی نرمال عروق کرونر مورد مطالعه قرار گرفتند. برای آنالیز آماری از آزمون‌های Chi square و t-test و برای کنترل متغیرهای مخدوش گر از مدل رگرسیون منطقی استفاده شد.

یافته‌ها: شیوع پلی‌مرفیسم T13254C (TC/CC) در گروه بیمار(۳۸٪) با گروه کنترل(۳۳٪) تفاوت چندانی نداشت؛ بنابراین ارتباط معناداری بین این پلی‌مرفیسم و MI حاد زودرس‌مشاهده نشد(P value=۰/٤٦). نتایج آنالیز رگرسیون منطقی نیز عدم ارتباط این پلی‌مرفیسم را با MI حاد زودرس نشان داد(P value=۰/۲۰).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر عدم ارتباط پلی‌مرفیسم GP VI 13254T>C را با MI حاد زودرس نشان داد.

واژه های کلیدی: انفارکتوس قلبی زودرس، گلیکوپروتئین VI، پلی‌مرفیسم

* نویسنده مسئول :
دکتر احمد کاظمی ؛
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
Email :
A-Kazemi@tums.ac.ir

- دریافت مقاله : بهمن ۱۳۸۹ - پذیرش مقاله : مرداد ۱۳۹۰

مقدمه

انفارکتوس قلبی(MI) هنگامی اتفاق می‌افتد که خونرسانی به بخشی از قلب مختل گردد. این پدیده عموماً به دلیل ترومبوز عروق کرونر قلب به دنبال کنده شدن پلاک اترواسکلروتیک روی می‌دهد.

کنده شدن پلاک اترواسکلروتیک منجر به اتصال پلاکت، تولید ترومبین و متعاقباً تشکیل ترومبوس و انسداد عروق کرونر می‌گردد(۱).

MI به علت مرگ و میر بالا به عنوان مشکل مهم بالینی تلقی می‌گردد. MI در ایالات متحده با بروز سالیانه ٥٦٥ هزار نفر به صورت حمله اولیه و ۳۰۰ هزار نفر به صورت حمله راجعه و مرگ و میر سالیانه ۱۵۷ هزار نفر به عنوان شایعترین علت مرگ و میر محسوب می‌شود(۲). در ایران نیز بیماری‌های قلب و

[۱] کارشناس ارشد هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشیار گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۳] استادیار گروه قلب و عروق مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۴] دانشیار آزمایشگاه مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۵] استادیار گروه آمار مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

عروق، خصوصا MI به عنوان اولین علت مرگ و میر شناخته شده است(۳).

علیرغم پیشرفت‌های اخیر در درمان بیماری های قلب وعروق، انفارکتوس میوکارد همچنان به عنوان اولین علت مرگ و میر پابرجاست. بنابراین پیشگیری یک استراتژی مهم برای کاهش بار بیماری محسوب می‌شود و شناسایی ریسک فاکتورهای بیماری هم برای پیش بینی خطر و هم برای مداخله جهت کاهش عواقب بیماری کلیدی می‌باشد(۲).

مطالعات اپیدمیولوژیک جهت شناسایی ریسک فاکتورهای بیماری نشان داده‌اند که انفارکتوس قلبی از میانکنش پیچیده بین تاثیرات محیطی طولانی مدت(سیگار، چاقی)،اختلالات زمینه‌ای(دیابت ملیتوس، فشار خون بالا، هایپر لیپیدمی) و فاکتورهای مستعد کننده ژنتیکی ناشی می‌شود(۱). اهمیت ریسک فاکتورهای ژنتیکی در MI حاد از آنجا مشخص می‌شود که تقریباً نیمی از موارد بیماری در افرادی رخ می‌دهد که فاقد ریسک فاکتورهای مرسوم قلبی عروقی(سیگار، دیابت ملیتوس، فشار خون بالا، هایپر لیپیدمی) می‌باشند. انفارکتوس میوکارد در سنین جوانی(MI زودرس) با آترواسکروز کمتر عروق کرونر و همچنین شیوع پایین‌تر ریسک فاکتورهای کلاسیک قلبی- عروقی، مانند دیابت ملیتوس و فشار خون بالا، همراه می‌باشد. از طرف دیگر، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر به عنوان یک ریسک فاکتور مهم برای بیماران با MI زودرس شناخته شده است. بنابراین قابل تصور است که تغییرات ژنتیکی ممکن است نقشی برجسته‌تر در پاتوژنز MI زودرس داشته باشند. به همین دلیل پژوهشگران برای فهم بیشتر پاتوفیزیولوژی ترومبوز عروق کرونر و انفارکتوس قلبی به مطالعه‌ی ژنتیک مولکولی ترومبوز و آترواسکلروز پرداخته‌اند و توجه مطالعات اخیر اکثراً بر روی پلی‌مرفیسم برخی عملکردهای بیولوژیک (انعقاد و فیبرینولیز، پلاکت‌ها، عملکرد عروقی، متابولیسم لیپید، التهاب) متمرکز شده است(۵-٤).

نقش حیاتی پلاکت‌ها در تشکیل ترومبوس انسدادی که منجر به انفارکتوس میوکارد می‌شود کاملاً اثبات شده است. رسپتورهای پلاکتی(گلیکوپروتئین‌های سطحی پلاکت) در این پروسه درگیر می‌شوند و از جمله‌ی این رسپتورها می‌توان به رسپتورهای کلاژن اشاره کرد که نقش اساسی در چسبندگی پلاکت ها به کلاژن موجود در لایه زیر اندوتلیال(که با کنده شدن پلاک آترواسکلروتیک نمایان می‌شود) دارند. پلاکت‌ها دو رسپتور اصلی برای کلاژن دارند: گلیکوپروتئینIa/IIa(اینتگرین α2β1) و گلیکوپروتئین VI(GP VI). مطالعات زیادی، پلی‌مرفیسم این رسپتورها را به عنوان ریسک فاکتوری برای ترومبوز عروق کرونر وMI مورد بررسی قرار داده‌اند. اساس این مطالعات بر دو اصل استوار است؛ اول : اگر تغییر اسید آمینه عملکرد رسپتور پلاکتی را تغییر دهد، آن تغییر می‌تواند تمایل پروترومبوتیک پلاکت را تحت تاثیر قرار دهد. دوم: افزایش بیان رسپتور بر سطح پلاکت(دانسیته) که ناشی از پلی‌مرفیسم می‌باشد می‌تواند برتمایل پروترومبوتیک پلاکت موثر باشد(٦). تاثیر پلی‌مرفیسم‌های رسپتور کلاژن پلاکتی به عنوان ریسک فاکتوری برای ترومبوز عروق کرونر همچنان چالش بر انگیز باقی مانده است(۱). در این مطالعه پلی‌مرفیسمGP VI(13254T>C, rs1613662) با توجه به پتانسیل آن در تغییر واکنش پذیری پلاکت و همچنین نتایج متناقضی که برای ارتباط این پلی‌مرفیسم با MI وجود دارد، انتخاب شد(۷). هدف از انجام این مطالعه اولاً ارزیابی میزان شیوع پلی‌مرفیسم GP VI 13254T>C در گروهی از بیماران مبتلا به MI حاد زودرس (مردان≤۵۰ سال و زنان≤۵۵ سال) و همچنین گروه کنترل(افرادی که بر اساس آنژیوگرافی عروق کرونر، "نرمال کرونری" تشخیص

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

داده شده‌اند) و ثانیاً تعیین ارتباط این پلی‌مرفیسم با MI حاد زودرس میباشد.

روش بررسی

گروه‌های مورد مطالعه

مردان ≤ ۵۰ سال و زنان ≤ ۵۵ سال بستری در بخش CCU بیمارستان قلب شهید رجایی تهران که بر اساس تشخیص پزشک معالج بیمار بر مبنای معیارهای سازمان بهداشت جهانی بعنوان MI حاد، چه بصورت STEMI و یا NSTEMI، تشخیص داده شدند(معیار ورود) بعنوان بیماران مبتلا به MI حاد زودرس(گروه بیمار یا مورد) شناسایی شد و فرم جمع آوری اطلاعات برای هر بیمار به دقت تکمیل گردید.

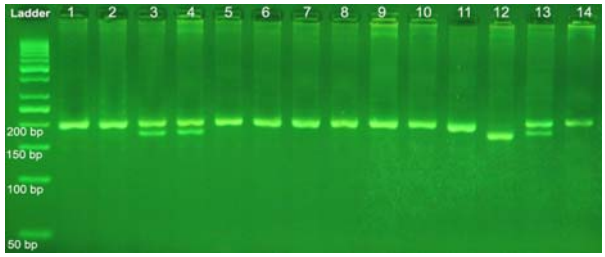
معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: MI حاد خارج از محدوده‌ی سنی مورد نظر، آنژین ناپایدار، عدم رضایت بیمار. افراد(مردان ≤ ۵۰ سال و زنان ≤ ۵۵ سال) مراجعه کننده به بیمارستان قلب شهید رجایی تهران، که بر اساس آنژیوگرافی عروق کرونر، "نرمال کرونری" تشخیص داده شدند، بعنوان گروه کنترل شناسایی و فرم جمع آوری اطلاعات(مانند گروه بیمار) برای هر فرد تکمیل گردید. نمونه گیری به روش غیر تصادفی در دسترس صورت گرفت و بر اساس مطالعه‌ی Motovska و همکاران، ۱۰۰ نمونه بیمار و ۱۰۰ کنترل در این طرح بررسی شدند(۱). برای هر دو گروه بیمار و کنترل فرم جمع آوری اطلاعات مشابهی در نظر گرفته شد و اطلاعات کاملی در مورد مشخصات فردی(نام و نام خانوادگی، سن، جنس و ...)، نوع MI (STEMI یا NSTEMI)، بیومارکرها(تروپونین I و CK-MB) و ریسک فاکتورهای کلاسیک MI (نظیر سیگارکشیدن، دیابت ملیتوس، فشار خون بالا، هایپر لیپیدمی، سابقه خانوادگی CAD) جمع آوری شد.

استخراج DNA و ژنوتایپینگ

DNA با استفاده از کیت کمپانی کیاژن(QIAamp DNA Kits)، از نمونه‌های خون کامل استخراج شد. تشخیص پلی مرفیسم T13254C ژن GP VI به وسیله تکنیک PCR-RFLP انجام گرفت. پرایمرهای مورد استفاده برای این پلی‌مرفیسم عبارت بودند از:

5´- ACCTCTGTGACCCCCAGCCG -3´ (پرایمر forward) و 5´-GGACACCCACCCTGTTTACAGGC-3´(پرایمر reverse).

محصول PCR قطعه‌ای به طول ۲۱٦ bp بود که تحت هضم آنزیمی با Msp1 قرار گرفت. قطعات حاصل از هضم آنزیمی بر روی ژل آگاروز ٤٪ برده شد و مورد بررسی قرار گرفت(شکل ۱).



شکل۱: نمونه‌ای از محصولات RFLP برای پلی مرفیسم T13254C

چاهک‌های ۱، ۲، ۵، ٦، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱ و ١٤ دارای تک باند ۱۹۸ bp می‌باشند و نشان دهنده‌ی حضور آلل T بر روی هر دو کروموزوم(TT یا "هموزیگوت wild type" می‌باشد. چاهک‌های ۳، ٤ و ۱۳ دارای هر دو باند ۱۹۸ bp(حضور آلل T و عدم شکست توسط آنزیم) و ۱۷۳ bp (حضور آلل C و شکسته شدن توسط آنزیم) می‌باشند و نشان دهنده‌ی حضور هر دو آلل (TC) یا "هتروزیگوت" می‌باشد. چاهک ۱۲ وضعیت هموزیگوت موتانت را نشان می‌دهد که به علت حضور آلل C بر روی هر دو کروموزوم (CC)، محل برش آنزیم ایجاد شده و تک باند ۱۷۳ bp مشاهده می‌شود.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به MI حاد زودرس(مردان کمتر یا مساوی ۵۰ سال و زنان کمتر یا مساوی ۵۵ سال) (گروه بیمار) و ۱۰۰ کنترل تطبیق یافته برای سن(age-matched) و با آنژیوگرافی نرمال عروق کرونر، از نظر پلی‌مرفیسم T13254C ژن GP VI مورد مطالعه قرار گرفتند.

مشخصات هر دو گروه و وضعیت آنها برای ریسک فاکتورهای مرسوم قلبی عروقی(عوامل مخدوش گر مطالعه) در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱: مشخصات گروه های بیمار و کنترل

	گروه بیمار (n=۱۰۰)	گروه کنترل (n=۱۰۰)	P-value	Odds Ratio	95% C.I
سن (SD± میانگین)	٤٦/٣٢±٥/٢	٤٤/٧±٦/٨	۰/۰۷	–	–
جنس(مرد)	٨٤	٤١	<۰/۰۰۱	۷/۵۵	۳/۸–۱٤/۷
STEMI	۷۳	–	–	–	–
NSTEMI	۲۷	–	–	–	–
سابقه خانوادگی مثبت برای CAD	۳۱	١٦	۰/۰۱	۲/۳۵	۱/۱–٤/٦
فشارخون بالا	٢٦	١٤	۰/۰۳	۲/۱۵	۱/۰۵–٤/٤
مصرف سیگار	٤٩	١٠	<۰/۰۰۱	۸/٦٤	٤–۱۸/۵
هیپر لیپیدمی	٤٣	٢٩	۰/۰۳	۱/۸٤	۱/۰۲–۳/۳
دیابت ملیتوس	۱۷	۱۰	۰/۱٤	۱/۸٤	۰/۷–٤/۲

از آنجایی یک معیار ورود به مطالعه در هر دو گروه، سن (مردان ≤ ۵۰ سال و زنان ≤ ۵۵ سال) در نظر گرفته شد، تقریباً هر دو گروه در رنج سنی مشابهی قرار گرفتند. مردان ٨٤٪ گروه بیمار و تنها ٤١٪ گروه کنترل را تشکیل دادند که این شیوع بالاتر MI حاد زودرس در جنس مذکر را نشان می‌دهد.

آنالیز آماری ارتباط قوی بین جنس(مذکر) و MI حاد زودرس را نشان داد (p<۰/۰۰۱). ریسک فاکتورهای مرسوم قلبی عروقی شیوع بالاتری را در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل نشان دادند و در بیـن این ریسک فاکتورها، سابقه خانوادگی مثبت برای CAD(p=۰/۰۱)، فشارخون بالا(p=۰/۰۳)، مصرف سیگار(p<۰/۰۰۱) و هیپر لیپیدمی(p=۰/۰۰۱)، با MI حاد زودرس مرتبط شدند اما دیابت ملیتوس (p=۰/١٤) ارتباط معناداری را نشان نداد.

نتایج ژنوتایپینگ پلی‌مرفیسم T13254C و همچنین فراوانی آللی در جدول ۲ و مقایسه‌ی شیوع پلی‌مرفیسم T13254C بین گروه بیمار و کنترل در جدول ۳ نشان داده شده است.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

جدول ۲: نتایج ژنوتایپینگ و فراوانی آللی پلی مرفیسمT13254C

نتایج T13254C	بیمار	کنترل
ژنوتایپ		
هموزیگوت Wild type (TT)	٦٢	٦٧
هتروزیگوت (TC)	٣٤	٢٦
هموزیگوت موتانت (CC)	٤	٧
جمع	١٠٠	١٠٠
فراوانی آللی		
آلل T	(٪٧٩)١٥٨	(٪٨٠)١٦٠
آلل C	(٪٢١)٤٢	(٪٢٠)٤٠
جمع	٢٠٠	٢٠٠

جدول ۳: مقایسه ی شیوع پلی‌مرفیسم T13254C بین گروه بیمار و کنترل

T13254C Genotype	گروه بیمار (n=١٠٠)	گروه کنترل (n=١٠٠)	P-value	Odds Ratio	95% C.I
TT	٦٢	٦٧	-	١/٠٠	-
TC/CC	٣٨	٣٣	٠/٤٦	١/٢٤	٠/٦-٢/٢

با توجه به اطلاعات مندرج در جدول ۳، شیوع پلی‌مرفیسم(TC/CC) در گروه بیمار(٪٣٨) با گروه کنترل(٪٣٣) تفاوت چندانی نداشته و ارتباط معناداری بین این پلی‌مرفیسم و MI حاد زودرس مشاهده نمی‌شود(p=٠/٤٦).

نتایج آنالیز رگرسیون منطقی

آنالیز رگرسیون منطقی نقش پلی‌مرفیسم مورد مطالعه(T13254C) را در کنار ریسک فاکتورهای مرسوم قلبی عروقی بررسی نمود.

از آنجایی که دیابت ملیتوس عدم ارتباط با MI حاد زودرس را در آنالیز مقایسه‌ای(Chi square) نشان داده بود (p=٠/١٤)، به عنوان ریسک فاکتور قلبی عروقی در آنالیز رگرسیون منطقی وارد نشد. نتایج آنالیز رگرسیون منطقی در جدول٤ نشان داده شده است.

جدول ۴: نتایج آنالیز رگرسیون منطقی

Logistic regression	P-value	Odds Ratio	95% C.I
T13254C	٠/٢٠	١/٦٣	٠/٧-٣/٤
جنس(مرد)	<٠/٠٠١	٩/٤	٣/٨-٢٣/١
سابقه خانوادگی برای CAD	٠/١٥	١/٨٦	٠/٧-٤/٣
فشار خون بالا	٠/٠٥	٢/٤٣	٠/٩٧-٦/٠٨
مصرف سیگار	٠/٠٠١	٤/٦٨	١/٨-١١/٧
هایپر لیپیدمی	٠/٣٠	١/٤٥	٠/٧-٣

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

پلی‌مرفیسم T13254C که عدم ارتباط را با MI حاد زودرس در آنالیز مقایسه‌ای نشان داده بود(p=۰/٤٦)، پس از آنالیز رگرسیون منطقی نیز عدم ارتباط را نشان داد(p=۰/۲۰).

سابقه خانوادگی برای CAD و هایپر لیپیدمی که ارتباط معناداری را با MI حاد زودرس در آنالیز مقایسه‌ای نشان داده بودند، پس از آنالیز رگرسیون منطقی عدم ارتباط را نشان دادند(به ترتیب با p-Value ۰/۱۵ و ۰/۳۰) که نشان دهنده‌ی مستقل نبودن این ریسک فاکتورها برای MI حاد زودرس می‌باشد.

جنس(مرد)، مصرف سیگار و فشار خون بالا، پس از آنالیز رگرسیون منطقی، همچنان ارتباط معنادار خود را با MI حاد زودرس حفظ نموده(به ترتیب با p-Value ۰/۰۰۱> ، ۰/۰۰۱ و ۰/۰۵) و به عنوان ریسک فاکتورهای مستقل MI حاد زودرس معرفی شدند.

بحث

در این مطالعه شیوع و ارتباط پلی‌مرفیسم GP VI 13254T>C در "بیماران با سکته حاد قلبی زودرس" و "گروه کنترل با عروق کرونر نرمال" مورد بررسی قرار گرفت. گروه کنترل در مطالعه‌ی حاضر افرادی بودند که نرمال بودن عروق کرونر آنها به وسیله‌ی آنژیوگرافی تایید شد و این سالم بودن این گروه را از نظر بیماری‌های عروق کرونر تضمین کرد.

تفاوت قابل توجهی در فراوانی آللی پلی مرفیسم T13254C در جمعیت‌های مختلف مشاهده می‌شود و هتروزیگوسیتی ۱۹٪ در جوامع غربی برای آن گزارش شده است(۸). از طرف دیگر بررسی‌ها در جوامع آسیایی(چین و ژاپن) فراوانی بسیار پایین برای این پلی‌مرفیس(فراوانی۲٪ برای آلل موتانت C و هتروزیگوسیتی۳٪) را گزارش کردند(۱۱-۹). نتایج ژنوتایپینگ در مطالعه‌ی حاضر فراوانی آللی و هتروزیگوسیتی تقریباً مشابه با جوامع غربی را نشان داد که بیشتر به علت تشابه نژادی ایرانیان به نژاد اروپایی می‌باشد. شیوع آلل C در گروه بیمار ۲۱٪(با هتروزیگوسیتی ۳٤٪) و در گروه کنترل ۲۰٪(با هتروزیگوسیتی ۲٦٪) و در مجموع ۲۰/۵٪(با هتروزیگوسیتی۳۰٪) بود. با توجه به اینکه شیوع پلی‌مرفیسم بین دو گروه تفاوت چندانی نداشت، ارتباطی بین این پلی‌مرفیسم و MI حاد زودرس مشاهده نشد(p=۰/٤٦).

تاکنون چندین مطالعه پلی‌مرفیسم T13254C را در بیماری‌های عروق کرونر بررسی کرده‌اند. این مطالعات طیفی از نتایج متناقض شامل ارتباط معنادار به عنوان ریسک فاکتور، عدم ارتباط و ارتباط معنا دار به عنوان عامل محافظتی را گزارش کرده اند. برخلاف نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر که عدم ارتباط این پلی‌مرفیسم با MI حاد زودرس را پیشنهاد کرد، Motovska و همکارانش تنها گروهی هستند که پلی‌مرفیسم T13254C را در بیماران جوان مبتلا به MI بررسی کرده‌اند و نتایج آنها این پلی‌مرفیسم را به عنوان ریسک فاکتور مستقل MI زودرس پیشنهاد می‌کند(۱). Ollikainen و همکارانش توانستند رابطه قابل توجهی بین حاملین آلل C (CC, CT) و مرگ ناگهانی به علت MI پیدا کنند(۱۲). یک مطالعه توسط Croft و همکارانش بر روی ۵۲۲ بیمار MI و ٤٧٤ کنترل (میانگین سنی ٦١ سال) در انگلستان نشان داد که با در نظر گرفتن ریسک فاکتورهای مرسوم قلبی عروقی، ارتباطی بین آلل مینور این پلی‌مرفیسم و MI حاد وجود ندارد(۷). یک مطالعه‌ی بزرگ که ارتباط لکوس‌های ژنی متعددی را با MI بررسی نمود، مشابه نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر، هیچ ارتباطی بین پلی‌مرفیسم‌های گلیکوپروتئین VI و MI پیدا نکرد(۱۳). نتایج مطالعات در آسیا(چین وژاپن) نیز عدم ارتباط را گزارش کردند(۱۱-۹). جدیدترین

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

مطالعاتی که ارتباط این پلی‌مرفیسم را با MI حاد بررسی کرده اند، نتایج کاملاً متناقضی را ارائه نمودند. Shaffer و همکارانش این پلی‌مرفیسم را به عنوان عامل محافظتی علیه MI حاد معرفی کردند(١٤). Snoep و همکارنش آلل مینور (C) این پلی‌مرفیسم را با کاهش بروز وقایع راجعه قلبی عروقی و مرگ و میر مرتبط دانستند اما هیچ ارتباطی با اولین MI (First MI) پیدا نکردند(١٥). Bray و همکارانش گزارش کردند که در زنان(میانگین سنی ٦٦ سال) هموزیگوت برای آلل مینور این پلی‌مرفیسم(C)، ریسک ابتلا به MI حاد کمتر می‌باشد(١٦).

بررسی‌ها بر روی تاثیر پلی‌مرفیسم T13254C بر عملکرد پلاکت حاکی از آن است که پلاکت‌های افراد سالم با این پلی‌مرفیسم، سطوح پایین تری از GPVI را بیان می‌کنند و یک پاسخ کاهش یافته به پپتید مرتبط با کلاژن(CRP) را در اگریگاسیون پلاکتی، اتصال فیبرینوژن، فعال سازی پلاکت و سیگنالینگ نشان می‌دهند(١٨-١٧). اگرچه برخی مطالعات آلل C-13254 از پلی‌مرفیسم T13254C را به عنوان یک ریسک فاکتور برای ترومبوز عروق کرونر و MI پیشنهاد می‌کنند، اما همانطور که گفته شد این آلل با بیان پایین‌تر GPVI و کاهش عملکرد پلاکتی همراه است و این فنوتیپ بیشتر در تایید مطالعاتی است که این پلی‌مرفیسم را به عنوان عامل محافظتی پیشنهاد می‌کنند. در مطالعه‌ی حاضر شیوع هموزیگوت موتانت پلی‌مرفیسم(CC) در گروه کنترل ١/٧ برابر گروه بیمار بود(٧ مورد در گروه کنترل در مقابل ٤ مورد در گروه بیمار) که این تا حدودی به نفع نقش محافظتی این ژنوتیپ علیه MI حاد زودرس به نظر می‌رسید اما ارتباطی از لحاظ آنالیز آماری و رگرسیون مشاهده نشد.

نتیجه گیری

شیوع آلل C پلی‌مرفیسم T13254C در مجموع ٢٠/٥٪ بود(تقریباً مشابه جوامع غربی) که این میزان با مطالعات قبلی که در جوامع آسیایی انجام گرفته بود اختلاف فاحشی داشت. این پلی‌مرفیسم با شیوع تقریباً مشابه در دو گروه، ارتباط معناداری را با MI حاد زودرس نشان نداد.

منابع

1. Motovska Z, Kvasnicka J, Widimsky P, Petr R, Hajkova J, Bobcikova P, et al. Platelet glycoprotein GP VI 13254C allele is an independent risk factor of premature myocardial infarction. Thromb Res 2010 Feb; 125(2): 61-4.

2. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. Genomic Med 2008 Jan; 2(1-2): 7-22.

3. Kazemy T, Sharifzdeh Gh. Changes in risk factors, medical care and rate of acute myocardialinfarction in Birjand(1994-2003). ARYA Journal 2006; 1(4): 271-4.

4. Incalcaterra E, Hoffmann E, Averna M, Caimi G. Genetic risk factors in myocardial infarction at young age. Minerva Cardioangiol 2004 Aug; 52(4): 287-312.

5. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004 Feb; 24(2): 216-9.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

6. Pirat B. Platelet collagen receptor gene polymorphisms and risk of myocardial infarction - is there a relation? Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5(1):187-8.

7. Croft S, Samani N, Teare M, Hampton K, Steeds R, Channer K, et al. Novel platelet membrane glycoprotein VI dimorphism is a risk factor for myocardial infarction. Circulation 2001 Sep; 104(13): 1459-63.

8. Watkins N, O'Connor M, Rankin A, Jennings N, Wilson E, Harmer I, et al. Definition of novel GP6 polymorphisms and major difference in haplotype frequencies between populations by a combination of in-depth exon resequencing and genotyping with tag single nucleotide polymorphisms. J Thromb Haemost 2006 Jun; 4(6):1197-205.

9. Takagi S, Iwai N, Baba S, MannMI T, Ono K, Tanaka C, et al. A GPVI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese. Atherosclerosis 2002 Dec; 165(2): 397-8.

10. Yu Z, Dong N, Gao W, Bai X, Ruan C. Study on T13254C polymorphism of the platelet membrane glycoprotein VI in Chinese Han population. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2005 Mar; 26(3): 140-3.

11. Qin Q, Zhao BR, Mao YM, Cui RZ, Kou L, Li YL, et al. Association of matrix metalloproteinase-9 and platelet membrane glycoprotein VI polymorphisms with acute coronary syndrome. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 2005 Jul; 33(7): 622-6.

12. Ollikainen E, Mikkelsson J, Perola M, Penttila A, Karhunen P. Platelet membrane collagen receptor glycoprotein VI polymorphism is associated with coronary thrombosis and fatal myocardial infarction in middle-aged men. Atherosclerosis 2004 Sep; 176(1): 95-9.

13. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. N Engl J Med 2007 Aug; 357(5): 443-53.

14. Shaffer JR, Kammerer CM, Dorn J, Ferrell RE, Iacoviello L, Trevisan M, et al. Polymorphisms in the platelet-specific collagen receptor GP6 are associated with risk of nonfatal myocardial infarction in Caucasians. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011 Aug; 21(8): 546-52.

15. Snoep JD, Gaussem P, Eikenboom JC, Emmerich J, Zwaginga JJ, Holmes CE, et al. The minor allele of GP6 T13254C is associated with decreased platelet activation and a reduced risk of recurrent cardiovascular events and mortality: results from the SMILE-Platelets project. J Thromb Haemost 2010 Nov; 8(11): 2377-84.

16. Bray PF, Howard TD, Vittinghoff E, Sane DC, Herrington DM. Effect of genetic variations in platelet glycoproteins Ibalpha and VI on the risk for coronary heart disease events in postmenopausal women taking hormone therapy. Blood 2007 Mar; 109(5): 1862-9.

17. Best D, Senis Y, Jarvis G, Eagleton H, Roberts D, Saito T, et al. GPVI levels in platelets: relationship to platelet function at high shear. Blood 2003 Oct; 102(8): 2811-8.

18. Joutsi-Korhonen L, Smethurst P, Rankin A, Gray E, IJsseldijk M, Onley C, et al. The low-frequency allele of the platelet collagen signaling receptor glycoprotein VI is associated with reduced functional responses and expression. Blood 2003 Jun; 101(11): 4372-9.

Downloaded from payavard.tums.ac.ir at 20:50 IRST on Monday September 25th 2017

The Relationship Between Platelet Glycoprotein VI T13254C Polymorphism and Acute Myocardial Infarction

Fatemi Ahmad[1] (MSc.) - Kazemi Ahmad[2] (PHD) - Peighambari Mohammad Mehdi[3] (M.D.) - Givtaj Nozar[4](PHD) - Bakhshandeh Hooman[5](PHD)

1 Master of Sciences in Hematology, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 Associate Professor, Hematology Department, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3 Assistant Professor, Cardiovascular Department, Shahid Rajaei Cardiovascular Medical and Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4 Associate Professor, Shahid Rajaei Cardiovascular Medical and Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5 Assistant Professor, Statistics Department, Shahid Rajaei Cardiovascular Medical and Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received : Feb 2011
Accepted : Jul 2011

Background and Aim: Myocardial infarction (MI) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Epidemiological studies indicate that MI results from complex interactions between long-term environmental influences, concomitant disorders, and genetic susceptibility factors. Identification of genetic risk factors, particularly in premature MI, is very important. Since thrombosis plays a critical role in the pathophysiology of MI, recent studies focus on coagulation genetic polymorphisms. The critical role of platelets and their surface glycoproteins in the formation of occlusive thrombus leading to acute myocardial infarction is now well accepted. Platelets have two major receptors for collagen, glycoprotein I/IIa (integrin $\alpha_2\beta_1$) and glycoprotein VI. In the present study, platelet GP VI T13254C polymorphism was chosen due to its potential association with altered platelet reactivity. The aim of the present study was to determine whether or not GP VI T13254C polymorphism was associated with premature acute myocardial infarction.

Materials and Methods: One hundred patients with premature acute myocardial infarction and 100 age-matched controls with normal coronary angiograms were studied. Genotyping was done using PCR followed by RFLP. Statistical analyses included chi-square, t-test and logistic regression model.

Results: The findings of the present study showed that the prevalence of T13254C polymorphism did not differ much between patient (38%) and control (33%) groups and that polymorphism was not associated with premature acute MI (P=0.46). Logistic regression analysis also indicated no association between this polymorphism and premature acute MI (P=0.20).

Conclusion: This study showed that there was no significant association between GP VI T13254C polymorphism and premature acute MI.

Key words: Premature Myocardial Infarction, Glycoprotein VI, Polymorphism

* **Corresponding author:**
Kazemi A;
E -mail :
A-Kazemi@tums.ac.ir