

## ارتباط پلی مرفیسم T13254C گلیکوپروتئین VI پلاکتی

### با سگته حاد قلبی زودرس

احمد فاطمی<sup>۱</sup>، دکتر احمد کاظمی<sup>۲</sup>، دکتر محمد مهدی پیغمبری<sup>۳</sup>،

دکتر نوذر گیوتاج<sup>۴</sup>، دکتر هومن بخشنده<sup>۵</sup>

#### چکیده

**زمینه و هدف:** شناسایی عوامل خطر ژنتیکی دارای اهمیت بالایی به خصوص در بیماران جوان مبتلا به MI می باشد و توجه مطالعات اخیراً بر روی پلی مرفیسم ژن های درگیر در ترومبوز که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی MI بازی می کند، متمرکز شده است. نقش حیاتی پلاکت ها و گلیکوپروتئین های سطحی آنها در تشکیل ترومبوس انسدادی که منجر به MI می شود کاملاً اثبات شده است. در این مطالعه پلی مرفیسم GP VI 13254T>C با توجه به پتانسیل آن در تغییر واکنش پذیری پلاکت بررسی شد. هدف از انجام این مطالعه تعیین ارتباط این پلی مرفیسم با MI حاد زودرس می باشد.

**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 آزمون های Chi square و t-test برای کنترل متغیرهای مخدوش گر از مدل رگرسیون منطقی استفاده شد.

**یافته ها:** شیوع پلی مرفیسم T13254C (TC/CC) در گروه بیمار (۳۸٪) با گروه کنترل (۳۳٪) تفاوت چندانی نداشت؛ بنابراین ارتباط معناداری بین این پلی مرفیسم و MI حاد زودرس مشاهده نشد (P value=۰/۴۶). نتایج آنالیز رگرسیون منطقی نیز عدم ارتباط این پلی مرفیسم را با MI حاد زودرس نشان داد (P value=۰/۲۰).

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

**واژه های کلیدی:** انفارکتوس قلبی زودرس، گلیکوپروتئین VI، پلی مرفیسم

\* 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 می افتد که خونرسانی به بخشی از قلب مختل گردد. این پدیده عموماً به دلیل ترومبوز عروق کرونر قلب به دنبال کنده شدن پلاک اترواسکلروتیک روی می دهد.

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

MI به علت مرگ و میر بالا به عنوان مشکل مهم بالینی تلقی می گردد. MI در ایالات متحده با بروز سالیانه ۵۶۵ 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 می شود (۲). در ایران نیز بیماری های قلب و

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> دانشیار گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> استادیار گروه قلب و عروق مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۴</sup> دانشیار آزمایشگاه مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۵</sup> استادیار گروه آمار مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

علیرغم پیشرفت‌های اخیر در درمان بیماری‌های قلب و عروق، 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 میانگین 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 پلی مرفیسم برخی عملکردهای بیولوژیک

(انعقاد و فیبرینولیز، پلاکت‌ها، عملکرد عروقی، متابولیسم لیپید، التهاب) متمرکز شده است (۵-۴).

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 پلاکت‌ها به کلاژن موجود در لایه زیر اندوتلیال (که با کنده شدن پلاک آترواسکلروتیک نمایان می‌شود) دارند. پلاکت‌ها دو رسپتور اصلی برای کلاژن دارند: گلیکوپروتئین Ia/IIa (ایتگرین  $\alpha 2\beta 1$ ) و گلیکوپروتئین VI (GP VI). مطالعات زیادی، پلی مرفیسم این رسپتورها را به عنوان ریسک فاکتوری برای ترومبوز عروق کرونر و MI 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 پلی مرفیسم می‌باشد می‌تواند بر تمایل پروترومبوتیک پلاکت موثر باشد (۶). تاثیر پلی مرفیسم‌های رسپتور کلاژن پلاکتی به عنوان ریسک فاکتوری برای ترومبوز عروق کرونر همچنان چالش بر انگیز باقی مانده است (۱). در این مطالعه پلی مرفیسم GP VI (rs1613662 >C, 13254T) با توجه به پتانسیل آن در تغییر واکنش پذیری پلاکت و همچنین نتایج متناقضی که برای ارتباط این پلی مرفیسم با MI وجود دارد، انتخاب شد (۷). هدف از انجام این مطالعه اولاً ارزیابی میزان شیوع پلی مرفیسم GP VI 13254T >C در گروهی از بیماران مبتلا به MI حاد زودرس (مردان  $\geq 50$  سال و زنان  $\geq 55$  سال) و همچنین گروه کنترل (افرادی که بر اساس آنژیوگرافی عروق کرونر، "نرمال کرونری" تشخیص

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 سیگار کشیدن، 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 پلی مرفیسم عبارت بودند از: 5'-ACCTCTGTGACCCCAGCCG (پرایمر forward) و 3'-GGACACCCACCTGTTTACAGGC (پرایمر reverse). محصول PCR قطعه‌ای به طول ۲۱۶ bp بود که تحت هضم آنزیمی با Msp1 قرار گرفت. قطعات حاصل از هضم آنزیمی بر روی ژل آگاروز ۴٪ برده شد و مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱).

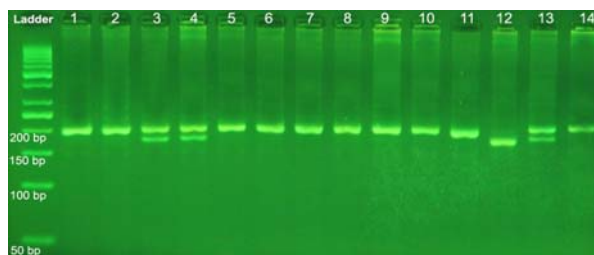
داده شده‌اند) و ثانیاً تعیین ارتباط این پلی مرفیسم با MI حاد زودرس میباشد.

## روش بررسی

### گروه‌های مورد مطالعه

مردان  $\geq 50$  سال و زنان  $\geq 55$  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  $\geq 50$  سال و زنان  $\geq 55$  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



شکل ۱: نمونه‌ای از محصولات RFLP برای پلی مرفیسم T13254C

چاهک‌های ۱، ۲، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۴ 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، ۴ 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.

## 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 پلی مرفیسم 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

95% C.I	Odds Ratio	P-value	گروه کنترل (n=100)	گروه بیمار (n=100)	
-	-	۰/۰۷	۴۴/۷±۶/۸	۴۶/۳۲±۵/۲	سن (SD ± میانگین)
۳/۸-۱۴/۷	۷/۵۵	<۰/۰۰۱	۴۱	۸۴	جنس (مرد)
-	-	-	-	۷۳	STEMI
-	-	-	-	۲۷	NSTEMI
۱/۱-۴/۶	۲/۳۵	۰/۰۱	۱۶	۳۱	سابقه خانوادگی مثبت برای CAD
۱/۰۵-۴/۴	۲/۱۵	۰/۰۳	۱۴	۲۶	فشارخون بالا
۴-۱۸/۵	۸/۶۴	<۰/۰۰۱	۱۰	۴۹	مصرف سیگار
۱/۰۲-۳/۳	۱/۸۴	۰/۰۳	۲۹	۴۳	هیپر لیپیدمی
۰/۷-۴/۲	۱/۸۴	۰/۱۴	۱۰	۱۷	دیابت ملیتوس

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 ( $p=۰/۱۴$ ) ارتباط معناداری را نشان نداد.

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

از آنجایی یک معیار ورود به مطالعه در هر دو گروه، سن (مردان  $\geq ۵۰$  سال و زنان  $\geq ۵۵$  سال) در نظر گرفته شد، تقریباً هر دو گروه در رنج سنی مشابهی قرار گرفتند. مردان ۸۴٪ گروه بیمار و تنها ۴۱٪ 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 بالاتری را در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل نشان دادند و در بین این

جدول ۲: نتایج ژنوتایپینگ و فراوانی آللی پلی مرفیسم T13254C

کنترل	بیمار	نتایج T13254C
		ژنوتایپ
۶۷	۶۲	هموزیگوت Wild type (TT)
۲۶	۳۴	هتروزیگوت (TC)
۷	۴	هموزیگوت موتانت (CC)
۱۰۰	۱۰۰	جمع
		فراوانی آللی
(/۸۰)۱۶۰	(/۷۹)۱۵۸	آلل T
(/۲۰)۴۰	(/۲۱)۴۲	آلل C
۲۰۰	۲۰۰	جمع

جدول ۳: مقایسه شیوع پلی مرفیسم T13254C بین گروه بیمار و کنترل

95% C.I	Odds Ratio	P-value	گروه کنترل (n=۱۰۰)	گروه بیمار (n=۱۰۰)	T13254C Genotype
-	۱/۰۰	-	۶۷	۶۲	TT
۰/۶-۲/۲	۱/۲۴	۰/۴۶	۳۳	۳۸	TC/CC

از آنجایی که دیابت ملیتوس عدم ارتباط با MI حاد زودرس را در آنالیز مقایسه‌ای (Chi square) نشان داده بود ( $p=۰/۱۴$ )، به عنوان ریسک فاکتور قلبی عروقی در آنالیز رگرسیون منطقی وارد نشد. نتایج آنالیز رگرسیون منطقی در جدول ۴ نشان داده شده است.

با توجه به اطلاعات مندرج در جدول ۳، شیوع پلی مرفیسم (TC/CC) در گروه بیمار (۳۸٪) با گروه کنترل (۳۳٪) تفاوت چندانی نداشته و ارتباط معناداری بین این پلی مرفیسم و MI حاد زودرس مشاهده نمی‌شود ( $p=۰/۴۶$ ).

#### نتایج آنالیز رگرسیون منطقی

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

جدول ۴: نتایج آنالیز رگرسیون منطقی

95% C.I	Odds Ratio	P-value	Logistic regression
۰/۷-۳/۴	۱/۶۳	۰/۲۰	T13254C
۳/۸-۲۳/۱	۹/۴	<۰/۰۰۱	جنس (مرد)
۰/۷-۴/۳	۱/۸۶	۰/۱۵	سابقه خانوادگی برای CAD
۰/۹۷-۶/۰۸	۲/۴۳	۰/۰۵	فشار خون بالا
۱/۸-۱۱/۷	۴/۶۸	۰/۰۰۱	مصرف سیگار
۰/۷-۳	۱/۴۵	۰/۳۰	هایپر لیپیدمی

پلی مرفیسم T13254C که عدم ارتباط را با MI حاد زودرس در آنالیز مقایسه‌ای نشان داده بود ( $p=0/46$ )، پس از آنالیز رگرسیون منطقی نیز عدم ارتباط را نشان داد ( $p=0/20$ ).

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 0/15 و 0/30) 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  $<0/001$ ،  $0/001$  و  $0/05$ ) و به عنوان ریسک فاکتورهای مستقل MI حاد زودرس معرفی شدند.

## بحث

در این مطالعه شیوع و ارتباط پلی مرفیسم GP VI  $13254T>C$  در "بیماران با سکنه 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 19٪ در جوامع غربی برای آن گزارش شده است (8). از طرف دیگر بررسی‌ها در جوامع آسیایی (چین و ژاپن) فراوانی بسیار پایین برای این پلی مرفیسم (فراوانی 2٪ برای آلل موتانت C و هتروزیگوسیتی 3٪) را گزارش کردند (9-11). 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 21٪ (با هتروزیگوسیتی 34٪) و در گروه کنترل 20٪ (با هتروزیگوسیتی 26٪) و در مجموع 20/5٪ (با هتروزیگوسیتی 30٪) بود. با توجه به اینکه شیوع پلی مرفیسم بین دو گروه تفاوت چندانی نداشت، ارتباطی بین این پلی مرفیسم و MI حاد زودرس مشاهده نشد ( $p=0/46$ ).

تاکنون چندین مطالعه پلی مرفیسم 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 کرده‌اند. برخلاف نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر که عدم ارتباط این پلی مرفیسم با MI حاد زودرس را پیشنهاد کرد، Motovska و همکارانش تنها گروهی هستند که پلی مرفیسم T13254C را در بیماران جوان مبتلا به MI بررسی کرده‌اند و نتایج آنها این پلی مرفیسم را به عنوان ریسک فاکتور مستقل MI زودرس پیشنهاد می‌کنند (1). Ollikainen و همکارانش توانستند رابطه قابل توجهی بین حاملین آلل C (CC, CT) و مرگ ناگهانی به علت MI پیدا کنند (12). یک مطالعه توسط Croft و همکارانش بر روی 522 بیمار MI و 474 کنترل (میانگین سنی 61 سال) در انگلستان نشان داد که با در نظر گرفتن ریسک فاکتورهای مرسوم قلبی عروقی، ارتباطی بین آلل مینور این پلی مرفیسم و MI حاد وجود ندارد (7). یک مطالعه‌ی بزرگ که ارتباط لکوس‌های ژنی متعددی را با MI بررسی نمود، مشابه نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر، هیچ ارتباطی بین پلی مرفیسم‌های گلیکوپروتئین VI و MI پیدا نکرد (13). نتایج مطالعات در آسیا (چین و ژاپن) نیز عدم ارتباط را گزارش کردند (9-11). جدیدترین

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 ۱/۷ برابر گروه بیمار بود (۷ مورد در گروه کنترل در مقابل ۴ 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 ۲۰/۵٪ 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.

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 (۱۴). Snop و همکارانش 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 (۱۵). Bray و همکارانش گزارش کردند که در زنان (میانگین سنی ۶۶ سال) هموزیگوت برای آلل مینور این پلی‌مرفیسم (C)، ریسک ابتلا به MI حاد کمتر می‌باشد (۱۶).

بررسی‌ها بر روی تاثیر پلی‌مرفیسم T13254C بر عملکرد پلاکت حاکی از آن است که پلاکت‌های افراد سالم با این پلی‌مرفیسم، سطوح پایین‌تری از GPVI را بیان می‌کنند و یک پاسخ کاهش یافته به پپتید مرتبط با کلاژن (CRP) را در اگرگاسیون پلاکتی، اتصال فیبرینوژن، فعال سازی پلاکت و سیگنالینگ نشان می‌دهند (۱۷-۱۸). اگرچه برخی مطالعات آلل C-13254 از پلی‌مرفیسم T13254C را به عنوان یک ریسک فاکتور برای ترومبوز عروق کرونر و MI

### 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 myocardial infarction in Birjand (1994-2003). *ARYA Journal* 2006; 1(4): 271-4.
4. Incalcaterra E, Hoffmann E, Aversa 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.

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, Mikkelsen 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. Joutsu-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.



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

Fatemi Ahmad<sup>1</sup> (MSc.) - Kazemi Ahmad<sup>2</sup> (PHD) - Peighambari Mohammad Mehdi<sup>3</sup> (M.D.) - Givtaj Nozar<sup>4</sup> (PHD) - Bakhshandeh Hooman<sup>5</sup> (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