

بررسی همراهی پلی مورفیسم rs2228014 از ژن CXCR4 با آترواسکلروزیس شریان کرونر: مطالعه مورد-شاهدی

هانیه نیکخواه^۱، مریم وفایی^۱، احسان فراشاهی یزد^{۱*}، فاطمه ارجمند^۲، انسیه شهوازیان^۳،
محمدباقر محمودی^۳، عباس اندیشمند^۴

مقاله پژوهشی

مقدمه: آترواسکلروزیس یک بیماری التهابی است و از مهم‌ترین عوامل مرگ حاصل از بیماری قلبی و عروقی است. پلاک‌های عروقی داخل رگ‌های سخت شده، بهتر ایجاد و توسعه می‌یابند و قطر رگ‌ها را کاهش می‌دهند. CXCR4 از مهم‌ترین گیرنده‌های کموکاین‌ها بوده که حضورش در پلاک‌های قلبی تایید شده است. در مطالعه حاضر تعیین ارتباط تنوع ژنتیکی ژن (rs2228014) CXCR4 با بیماری آترواسکلروزیس هدف ما بوده است.

روش بررسی: این مطالعه مورد شاهدی شامل ۲۵۴ نفر از مراجعین به بخش آنژیوگرافی قلب بیمارستان افشار یزد بوده و گروه مورد شامل ۱۱۲ بیمار مبتلا به اسکروزیس و ۱۴۲ فرد سالم به‌عنوان گروه شاهد است. تطبیق سنی و جنسی دو گروه مد نظر قرار گرفت و خون وریدی از افراد شرکت کننده در مطالعه گرفته شده و پس از استخراج DNA، تعیین ژنوتایپ SNP ژن CXCR4 به کمک ARMS-PCR انجام گرفت. در مرحله تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS version 16 و آزمون کای-دو استفاده گردید.

نتایج: مدل‌های ژنتیکی واریانت rs2228014 در بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس در مقایسه با گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف معنی‌داری در مدل‌های ژنتیکی آلی ($P=0/333$)، هوموزیگوت ($P=0/087$)، هتروزیگوت ($P=0/849$)، غالب ($P=0/570$) و مغلوب ($P=0/086$) پلی مورفیسم rs2228014 در بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر هیچ‌گونه تفاوت معناداری بین مدل‌های ژنتیکی پلی مورفیسم rs222801 ژن CXCR4 در بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس و افراد سالم مشاهده نشد. براساس یافته‌های فوق نمی‌توان پلی مورفیسم rs222801 ژن CXCR4 را عامل استعداد به بیماری آترواسکلروزیس در نظر گرفت.

واژه‌های کلیدی: آترواسکلروزیس، پلی مورفیسم، rs2228014، CXCR4

ارجاع: نیکخواه هانیه، وفایی مریم، فراشاهی یزد احسان، ارجمند فاطمه، شهوازیان انسیه، محمودی محمدباقر، اندیشمند عباس. پلی مورفیسم rs2228014 از ژن CXCR4 همراهی معنی‌داری با آترواسکلروزیس شریان کرونر نشان نمی‌دهد. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۸): ۲۰-۱۳.

۱- مرکز تحقیقات بیولوژی سلول‌های بنیادی، پژوهشکده علوم تولیدمثل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۲- گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۳- بخش تحقیق و توسعه، شرکت فناوری روژه، یزد، ایران.

۴- مرکز تحقیقات قلب و عروق یزد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۲۵۸۳۰۵۶، پست الکترونیکی: ehsanfarashahi@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۱۶۸۷۷۳۹۱

مقدمه

آترواسکلروزیس یک بیماری التهابی مزمن چند عاملی است (۱، ۲). آترواسکلروزیس می‌تواند با تغییر فعالیت مولکول‌های زیستی و وابسته به سن روی دهد (۳). یک پلاک آترواسکلروزیس از هسته سلول‌های نکروز شده، ناحیه کلسیفیه شده، لیپیدهای تغییر یافته، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف (SMC)، سلول‌های اندوتلیال (EC)، لوکوسیت‌ها و نوع خاصی از ماکروفاژها (سلول‌های حبابی) تشکیل شده است (۴). این پلاک‌ها باعث افزایش ضخامت لایه درونی رگ می‌شوند (۵). این پلاک‌ها در اثر متلاشی شدن نیز می‌توانند باعث بروز ترومبوز در رگ شوند و این پدیده می‌تواند در رگ‌های قلبی و یا محیطی رخ دهد و عامل بسیاری از مرگ و میرها باشد. بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان بوده که تا سال ۲۰۱۵ نزدیک به ۳۱ درصد علت فوت به دلیل این عارضه بوده است. این عارضه در رگ‌های محیطی بدن مهم‌ترین عامل مرگ و میر در کشورهای غربی است که در این کشورها کمی بیش از ۱۹٪ افراد مبتلای بالای ۵۵ سال را تشکیل می‌دهد (۱۵٪ از بیماران مرد در ۵ سال اول شناسایی می‌میرند). عوامل خطر بیماری شامل مواردی مثل فشارخون بالا، دیابت شیرین و جنسیت می‌باشد (۶). کموکاین‌ها خانواده بزرگی از پروتئین‌ها هستند که بر اساس جایگاه ۲ رزیدوی سیستمین اولی به چهار زیر گروه (CXC، C، CC و CX3C) تقسیم می‌شوند. هر کدام از این زیر گروه‌ها خاصیت جاذبه شیمیایی ویژه‌ای برای جذب گروهی از سلول‌ها دارند (۷، ۸). پروتئین CXCL12 (CXC ligand 12) و گیرنده آن CXCR4 (C-X-C chemokine receptor 4) کموکاین‌های درگیر در فرایند التهابی تشکیل پلاک در بیماران آترواسکلروزیس و از گروه مولکولی کموکاین‌ها هستند. CXCL12 که با نام SDF-1 (stromal cell-derived factor) نیز شناخته می‌شود، کموکاینی است که هم در تشکیل پلاک با فراخوانی سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژ، پلاکت و سلول‌های ماهیچه صاف نقش دارد و هم با جذب نوتروفیل در متلاشی شدن پلاک و ایجاد ترومبوز دخالت می‌کند (۹). این

کموکاین مهم بعد از ایسکمی در بافت‌ها، در ایجاد رگ جدید و اکسیژن‌رسانی به بافت نیز نقش ایفا می‌کند (۱۰). پروتئین MCP (Monocyte Chemoattractant Protein-1) یکی دیگر از اعضای خانواده کموکاین‌ها و یک پلی‌پپتید مونومری است که به سطح سلول‌های اندوتلیال از طریق گیرنده خود CCR2 متصل شده و نقش مهمی در التهاب رگی، از طریق تحریک جذب لوکوسیت‌ها، جذب فاگوسیت‌های تک هسته، لنفوسیت‌های T خاطره و سلول‌های کشنده طبیعی و نفوذ آن‌ها به بافت را ایفا می‌کند (۱۱). ژن *CXCL12*، گیرنده آن *CXCR4* و *CCL2* دارای واریانت‌های نوکلئوتیدی متعددی، چه در ناحیه کدکننده ژن و چه در نواحی غیرکدکننده می‌باشند. این متغیرها به صورت بالقوه از عواملی هستند که می‌توانند بر عملکرد، پایداری و میزان غلظت این پروتئین‌ها در سلول‌ها نقش داشته‌باشند. گروهی از این تغییرات قبلاً گزارش و تایید شده این ژن‌ها، یعنی پلی‌مورفیسم‌ها، به‌طور معمول در مطالعات اپیدمیولوژی و ژنتیک جمعیت (اپیدمیوژنتیکی) در قالب مطالعات ارزیابی همراهی فراوانی آلی و ژنوتیپی با بروز بیماری‌ها و عوارضشان مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ارتباط بین فراوانی پلی‌مورفیسم rs2228014 از ژن *CXCR4* با آترواسکلروزیس شریان کرونر طراحي و انجام پذیرفت. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که میزان بالای SDF1 (CXCL12) در بافت میوکارد سکت‌های به خاطر نقش حمایتی آن از عضله و ارتقای عملکرد قلب پس از سکت قلبی در وضعیت *in-vivo* است (۱۳، ۱۲) و نقش محور SDF1/CXCR4/CXCR7 را در فراخوانی سلول‌های پیش‌اندوتلیالی و بازیابی عملکرد قلب بعد از سکت مهم معرفی می‌کنند (۱۶-۱۴). و به نظر می‌رسد حضور پلی‌مورفیسم‌های متعدد در ژن SDF-1 بتوانند تغییردهنده تخمین میزان زنده‌مانی بیماران قلبی-عروقی باشند. در این راستا در مطالعه‌ای به همراهی معنی‌دار پلی‌مورفیسم rs1801157 با بیماری عروق کرونری نابالغین اشاره شده است (۱۷). CXCR4 به‌عنوان گیرنده محوری CXCL12 به سلول‌های دارنده خود امکان پاسخ به این سیگنال مهاجرتی فراهم

(جدول ۱). تعیین ژنوتایپ به روش Tetra-ARMS PCR و برنامه ۳۵ چرخه‌ای PCR با شرایط؛ مرحله واسرشت سازی در دمای ۹۶ به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال پرایمرها در دمای ۶۵ به مدت ۳۰ ثانیه و مرحله پلیمریزاسیون DNA در دمای ۷۲ و به مدت ۳۰ ثانیه انجام گرفت. بر اساس قطعات مشاهده شده حاصل از PCR بر روی ژل آگارز ۱٪ تعیین ژنوتایپ صورت گرفت. قطعه ۴۱۴ نوکلئوتیدی در صورت حضور آلل G و قطعه ۳۲۶ نوکلئوتیدی در صورت حضور آلل A و محصول ۶۸۹ نوکلئوتیدی کنترل داخلی بود.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS version 16 استفاده گردید. به منظور بررسی توزیع ژنتیکی پلی‌مورفیسم rs2228014 و بیماری آترواسکلروزیس شریان کرونر در دو گروه مورد و شاهد و همچنین ارزیابی مدل‌های ژنتیکی آلی، هوموزیگوت، هتروزیگوت، غالب و مغلوب از طریق آنالیز آزمون کای-دو صورت گرفت و شانس ابتلا و فاصله اطمینان محاسبه گردید و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف معنادار در نظر گرفته شد. از سوی دیگر به منظور بررسی تعادل هاردی واینبرگ و ارزیابی تطابق فراوانی ژنوتیپ‌های مشاهده شده مربوط به این پلی‌مورفیسم در جمعیت و تعداد مورد انتظار از آزمون کای-دو استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تکمیل شده است (کد اخلاق IR.SSU.REC.1392.217688).

نتایج

تعیین فراوانی آلی این پلی‌مورفیسم در مجموع جمعیت مورد مطالعه بر اساس تحلیل تصاویر ژل الکتروفوریز (شکل ۱) صورت گرفت و نتایج فراوانی آلل G در کل جمعیت مطالعه به میزان ۹۰/۷٪ و آلل A را به میزان ۹/۳٪ بود (جدول ۲). اما این فراوانی‌ها در دو زیر جمعیت مورد و شاهد تفاوت‌هایی را نشان داد، به طوریکه در گروه مورد، فراوانی آلی A، ۷/۶٪ و در جمعیت شاهد، ۱۰/۶٪ بود. از سوی دیگر فراوانی آلی G در

می‌آورد. گزارش‌های متعددی از حضور این پروتئین در ناحیه پلاک‌های عروقی وجود دارد که به واسطه جذب سلول‌های ماکروفاژی و پلاکت‌های دارای این گیرنده اتفاق افتاده است (۱۸، ۱۶). پلی‌مورفیسم‌های متعددی از این ژن نیز در همراهی با سرطان‌های مختلف مطرح و از موارد شاخص از بین آن‌ها rs2228014 است (۱۹). با توجه به اهمیت ژن CXCR4 در روند پاتوژنسیته عارضه آترواسکلروزیس بر آن شدیم که ارتباط و همراهی احتمالی rs2228014 از ژن CXCR4 را با بیماری آترواسکلروزیس شریان کرونر بررسی کنیم.

روش بررسی

DNA جمع‌آوری نمونه و استخراج

در این مطالعه دو گروه مورد و شاهد از افراد مراجعه‌کننده جهت آنژیوگرافی به مرکز قلب بیمارستان افشار یزد انتخاب گردیدند که مبنای ورود افراد به گروه مورد، تایید گرفتگی بیش از یک رگ و معیار ورود به گروه شاهد عدم گرفتگی و یا گرفتگی یک رگ توسط پزشک متخصص قلب از تست آنژیوگرافی بود. اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف مواد دخانی، هایپرکلسترولمیا، دیابت میلیتوس، فشارخون در هر دو گروه قبل از نمونه‌گیری خون جمع‌آوری و پس از همسان سازی هر دو گروه بر اساس سن و جنسیت، مراحل بعدی مطالعه پیش برده شد. گروه مورد مطالعه شامل ۱۱۲ بیمار مبتلا به بیماری آترواسکلروزیس شریان کرونر و گروه شاهد ۱۴۲ فرد سالم بودند. در این پژوهش فرم رضایت‌نامه به امضای هر فرد اهداکننده نمونه رسیده و از ایشان ۵ میلی‌لیتر خون وریدی در لوله‌های حاوی EDTA گرفته و برای مراحل استخراج DNA جهت آزمایشات تعیین پلی‌مورفیسم آماده گردید. این مطالعه تحت نظارت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شد.

تعیین ژنوتایپ به روش Tetra-ARMS PCR

استخراج DNA با استفاده از کیت استخراج DNA (فناوری روژه، ایران) انجام پذیرفت. طراحی پرایمرها با استفاده با نرم‌افزار Primer 3 input انجام شد و اختصاصی بودن آن‌ها با استفاده از Primer-BLAST و UCSC بررسی گردید

زیر جمعیت مورد ۹۲/۴٪ و در زیر جمعیت شاهد ۸۹/۴٪ بود که این تفاوت‌ها نیز با معنی‌داری همراه نبود (P=۰/۳۳۳). نتایج تعیین فراوانی ژنوتیپی این پلی‌مورفیسم در کل جمعیت حاکی از فراوانی‌های ژنوتیپی GG به میزان تقریبی ۸۴/۲٪، GA برابر با ۱۳٪ و AA برابر با ۲/۸٪ بود (جدول ۳). اما این فراوانی‌ها در دو زیر جمعیت مورد و شاهد تفاوت‌هایی را نشان داد، به طوری که در ارتباط با فراوانی‌های ژنوتیپی، نسبت‌ها در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب برای ژنوتیپ‌های GG ۸۵/۷٪ به ۸۳/۱٪، GA ۱۳/۴٪ به ۱۲/۷٪ و AA ۰/۹٪ به ۴/۲٪ بود که این تفاوت‌ها نیز با معنی‌داری همراه نبود (P=۰/۳۳۳). نتایج تعیین فراوانی ژنوتیپی این پلی‌مورفیسم در کل جمعیت حاکی از فراوانی‌های ژنوتیپی GG به میزان تقریبی ۸۴/۲٪، GA برابر با ۱۳٪ و AA برابر با ۲/۸٪ بود (جدول ۳). اما این فراوانی‌ها در دو زیر جمعیت مورد و شاهد تفاوت‌هایی را نشان داد، به طوری که در ارتباط با فراوانی‌های ژنوتیپی، نسبت‌ها در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد به ترتیب برای ژنوتیپ‌های GG ۸۵/۷٪ به ۸۳/۱٪، GA ۱۳/۴٪ به ۱۲/۷٪ و AA ۰/۹٪ به ۴/۲٪ بود.

۴/۲٪ بود که این تفاوت‌ها نیز با معنی‌داری همراه نبود (P=۰/۳۳۳). هم‌چنین ارتباط پلی‌مورفیسم rs2228014 و بیماری آترواسکلروزیس شریان کرونر در مدل‌های ژنتیکی هموزیگوت (P=۰/۰۸۷)، هتروزیگوت (P=۰/۸۴۹)، غالب (P=۰/۵۷۰) و مغلوب (P=۰/۰۸۶) مورد بررسی قرار گرفت که هیچ یک از مدل‌های ژنتیکی پلی‌مورفیسم rs2228014 ارتباط معناداری با بیماری آترواسکلروزیس نشان ندادند (جدول ۴). از سوی دیگر ارزیابی صورت گرفته در گروه کنترل عدم تعادل هاردی-واینبرگ را در این گروه نشان می‌دهد.

جدول ۱: پرایمرهای استفاده شده برای پلی‌مورفیسم rs2228014 ژن CXCR4

طول محصولات تکثیری	روش	توالی پرایمرها
پرایمرهای کنترلی: ۶۸۹ پرایمرهای اختصاصی آلل G: ۴۱۴ پرایمرهای اختصاصی آلل A: ۳۲۶	ARMS PCR	پیش رو کنترلی 5'-AAATCTTCCTGCCACCATCTACTCCATCA-3'
		پس رو کنترلی 5'-CAGGAGGATGAAGGAGTTCGATGCTGA-3'
		پیش رو اختصاصی آلل G 5'-TCATCAGTCTGGACCGCTACCTGGCCCTC-3'
		پس رو اختصاصی آلل A 5'-GCCTCTGACTGTTGGTGGCGTGGCCA-3'

جدول ۲: جدول مقایسه فراوانی‌های آللی پلی‌مورفیسم rs2228014 در بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس و گروه شاهد

معنی‌داری تفاوت	جمع	آلل A	آلل G
گروه مورد	۲۲۴	۱۷ (۷/۶٪)	۲۰۷ (۹۲/۴٪)
گروه شاهد	۲۸۴	۳۰ (۱۰/۶٪)	۲۵۴ (۸۹/۴٪)
جمع	۵۰۸	۴۷ (۹/۳٪)	۴۶۱ (۹۰/۷٪)

*آزمون کای-دو به منظور آنالیز آماری استفاده و مقدار P کمتر از ۰۰۰۵ به عنوان معناداری در نظر گرفته شده است.

جدول ۳: مقایسه فراوانی‌های ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs2228014 در بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس و گروه شاهد

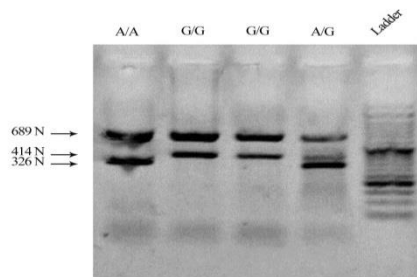
معنی‌داری تفاوت	جمع	ژنوتیپ AA	ژنوتیپ GA	ژنوتیپ GG
گروه مورد	۱۱۲	۱ (۰/۹٪)	۱۵ (۱۳/۴٪)	۹۶ (۸۵/۷٪)
گروه شاهد	۱۴۲	۶ (۴/۲٪)	۱۸ (۱۲/۷٪)	۱۱۸ (۸۳/۱٪)
جمع	۲۵۴	۷ (۲/۸٪)	۳۳ (۱۳٪)	۲۱۴ (۸۴/۲٪)

*آزمون کای-دو به منظور آنالیز آماری استفاده و مقدار P کمتر از ۰۰۰۵ به عنوان معناداری در نظر گرفته شده است.

جدول ۴: مدل‌های ژنتیکی پلی‌مورفیسم rs2228014 و ارتباط آن‌ها با بیماری آترواسکلروزیس

معنی‌داری تفاوت	فاصله اطمینان ۹۵٪		شانس ابتلا	پلی‌مورفیسم rs2228014
	حد پایین	حد بالا		
۰/۳۳۳	۱/۳۷۲	۰/۳۹۵	۰/۷۳۶	A vs. G (الی)
۰/۰۸۷	۱/۷۳۱	۰/۰۲۴	۰/۲۰۵	AA vs. GG (هموزیگوت)
۰/۹۴۹	۲/۱۳۹	۰/۴۹۱	۱/۰۲۴	GA vs. GG (هتروزیگوت)
۰/۵۷۰	۱/۶۳۰	۰/۴۱۲	۰/۸۱۹	AA+GA vs. GG (غالب)
۰/۰۸۶	۱/۷۲۱	۰/۰۲۴	۰/۲۰۴	AA vs. GG+GA (مغلوب)

Fisher exact test



شکل ۱: شکل حاضر نتایج تکثیر با پرایمرهای اختصاصی طراحی شده برای ال‌های G و A پلی‌مورفیسم rs2228014 ژن *CXCR4* را نشان می‌دهد. قطعه حاصل از تکثیر با پرایمر اختصاصی آلل A قطعه ۳۲۶ نوکلئوتیدی را ایجاد می‌کند و آلل G قطعه ۴۱۴ نوکلئوتیدی را تکثیر می‌کند. تست به صورت Tetra-Primers ARMS با همراهی دو پرایمر خارجی و به صورت تک لوله انجام گرفته است.

درصد بالاتر اعلام می‌دارد و تفاوت عمده و مطمئناً تاثیرگذار در این مطالعه، نحوه گروه‌بندی مطالعه و جمعیت نمونه‌ای آن است. در مطالعه مذکور ۱۲۰۰ نفر بیمار و ۱۲۰۰ نفر سالم را در مطالعه وارد کرده و مصرف‌کنندگان دخانیات و مشروبات الکلی از مطالعه خارج نشده و به وضوح تعداد افراد مصرف‌کننده مواد دخانی و مبتلا به دیابت در گروه بیماران بالاتر از گروه سالم است. در ضمن فراوانی‌های آللی هم تقریباً معکوس مطالعه ما بوده به طوری که آلل A در جمعیت ما دارای فراوانی ۹۱٪ و فراوانی این آلل در جمعیت چینی مورد مطالعه تنها ۱۵٪ است. بنابراین امکان مقایسه منطقی بین نتایج این مطالعه و نتایج مطالعه مذکور وجود ندارد. پلی‌مورفیسم‌ها به عنوان متغیرهای ژنتیکی مطمئناً بر مراحل مختلف اعم از ایجاد، پیشرفت و شدت بیماری‌ها اثر گذارند اما در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری در همراهی پلی‌مورفیسم rs2228014 از ژن *CXCR4* با عارضه آترواسکلروزیس عروق کرونری در جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشد و مطمئناً با مطالعه بر روی جمعیتی بزرگ‌تر و متنوع‌تر از ایران می‌توان این همراهی را مورد ارزیابی دقیق‌تر قرار داد. نظر به اینکه مشکلات قلبی-عروقی از اولویت‌های بالای حوزه‌های مختلف درمانی و تحقیقاتی است و استعداد ژنتیکی ابتلا به این گروه از بیماری‌ها امری اثبات شده است و در ضمن هر جمعیت با توجه به پروفایل ژنتیکی خود می‌تواند از استعداد متفاوتی برخوردار باشد، ثبت و توسعه داده‌های جمعیتی-ژنتیکی مانند مطالعه حاضر می‌تواند در درازمدت راهگشای تخمین‌های دقیق‌تری در ارتباط با استعداد

بحث

مطالعات متعددی در ارتباط با پلی‌مورفیسم rs2228014 در حوزه سرطان صورت گرفته است. بررسی پلی‌مورفیسم rs2228014 در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد در مقایسه با گروه کنترل نشان داده که این پلی‌مورفیسم شانس ابتلا به این نوع سرطان را به میزان معناداری افزایش می‌دهد (۲۰). هم‌چنین بررسی پلی‌مورفیسم rs2228014 در بیماران مبتلا به کارسینومای هیپاتوسلولار، ارتباط معنادار این پلی‌مورفیسم با افزایش شانس ابتلا به این نوع سرطان را نشان می‌دهد (۲۱). از سوی دیگر این پلی‌مورفیسم به میزان چشمگیری شانس زنده‌ماندن بیماران سرطان کولورکتال را کاهش می‌دهد (۲۲). در زمینه ارتباط پلی‌مورفیسم rs2228014 و بیماری‌های قلبی-عروقی مطالعات بسیار محدودی صورت گرفته است. در این مطالعه عدم وجود اختلاف معنادار در فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs2228014 میان مبتلایان به آترواسکلروزیس و گروه کنترل نمی‌تواند به صورت قطعی حاکی از عدم ارتباط این پلی‌مورفیسم باشد، اما گزارشی وجود دارد که بر خلاف نتیجه به‌دست آمده تاثیرگذاری این پلی‌مورفیسم را بر روی آترواسکلروزیس تایید می‌کند. در مطالعه رونمین و همکاران که بر روی جمعیت چینی در سال ۲۰۱۸ صورت گرفته (۲۳)، خطر افزایش یافته ۲۹ درصدی برای بیماری عروق کرونری برای آلل A به‌دست آمده و در ضمن افزایش خطر برای ژنوتیپ AA و AG را در مقایسه با GG به ترتیب تقریباً ۲ برابر و ۲۷

مرکز تحقیقات قلب و عروق به خاطر کمک‌های فنی و عملیاتی ایشان کمال تشکر را داریم.

حامی مالی: دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان افشار
تعارض در منافع: وجود ندارد.

ابتلا باشند. در مطالعات آینده در این زمینه، حجم نمونه بیشتر و گسترده‌تر و در نظر گرفتن تنوع ژنتیکی پیشنهاد می‌گردد.

سپاس‌گزاری

مطالعه حاضر قسمتی از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان افشار (دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد) با کد مصوب ۲۸۵۳ است. از همکارانمان در

References:

- 1-Van Hinsbergh VW. *Arteriosclerosis. Impairment of Cellular Interactions in the Arterial Wall*. Annals of the New York Academy Of Sciences 1992; 673: 321-30.
- 2-Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. *Protective Role of Interleukin-10 in Atherosclerosis*. Cir Res 1999; 85(8): E17-24.
- 3-Kaunitz H. *Medium Chain Triglycerides (MCT) in Aging and Arteriosclerosis*. Environ Pathol Toxicol Oncol 1986; 6(3-4): 115-21.
- 4-Galkina E, Ley K. *Immune And Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis*. Ann Rev Immunol 2009; 27: 165-97.
- 5-Hansson GK. *Inflammation, Atherosclerosis, And Coronary Artery Disease*. N Engl J Med 2005; 352(16): 1685-95.
- 6-Dwyer JH, Navab M, Dwyer KM, Hassan K, Sun P, Shircore A, et al. *Oxygenated Carotenoid Lutein and Progression of Early Atherosclerosis: The Los Angeles Atherosclerosis Study*. Circulation 2001; 103(24): 2922-7.
- 7-Ho TK, Tsui J, Xu S, Leoni P, Abraham DJ, Baker DM. *Angiogenic Effects of Stromal Cell-Derived Factor-1 (SDF-1/CXCL12) Variants in Vitro and the in Vivo Expressions of CXCL12 Variants and CXCR4 in Human Critical Leg Ischemia*. J Vasc Surg 2010; 51(3): 689-99.
- 8-Braunersreuther V, Mach F, Steffens S. *The Specific Role of Chemokines in Atherosclerosis*. Thrombosis Haemostasis 2007; 97(5): 714-21.
- 9-Van Der Vorst EP, Doring Y, Weber C. *Chemokines and their Receptors in Atherosclerosis*. J Mol Med (Berl) 2015; 93(9): 963-71.
- 10-Williams SA, Harata-Lee Y, Comerford I, Anderson RL, Smyth MJ, Mccoll SR. *Multiple Functions of CXCL12 in a Syngeneic Model of Breast Cancer*. Mol Cancer 2010; 9: 250.
- 11-Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview*. J Interferon Cytokine Res 2009; 29(6): 313-26.
- 12-Abbott JD, Huang Y, Liu D, Hickey R, Krause DS, Giordano FJ. *Stromal Cell-Derived Factor-1alpha Plays a Critical Role in Stem Cell Recruitment to the Heart after Myocardial Infarction but is Not Sufficient to Induce Homing in the Absence of Injury*. Circulation 2004; 110(21): 3300-5.
- 13-Zaruba MM, Theiss HD, Vallaster M, Mehl U, Brunner S, David R, et al. *Synergy Between*

- CD26/DPP-IV Inhibition and G-CSF Improves Cardiac Function after Acute Myocardial Infarction*. *Cell Stem Cell* 2009; 4(4): 313-23.
- 14-Hu X, Dai S, Wu WJ, Tan W, Zhu X, Mu J, et al. *Stromal Cell Derived Factor-1 Alpha Confers Protection Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Role of the Cardiac Stromal Cell Derived Factor-1 Alpha CXCR4 Axis*. *Circulation* 2007; 116(6): 654-63.
- 15-Zhang D, Fan GC, Zhou X, Zhao T, Pasha Z, Xu M, et al. *Over-Expression of CXCR4 on Mesenchymal Stem Cells Augments Myoangiogenesis in the Infarcted Myocardium*. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44(2): 281-92.
- 16-Rath D, Chatterjee M, Borst O, Muller K, Stellos K, Mack AF, et al. *Expression of Stromal Cell-Derived Factor-1 Receptors CXCR4 and CXCR7 on Circulating Platelets of Patients with Acute Coronary Syndrome and Association with Left Ventricular Functional Recovery*. *Eur Heart J* 2014; 35(6): 386-94.
- 17-Feng L, Nian SY, Hao YL, Xu WB, Ye D, Zhang XF, et al. *A Single Nucleotide Polymorphism in the Stromal Cell-Derived Factor 1 Gene is Associated with Coronary Heart Disease in Chinese Patients*. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6): 11054-63.
- 18-Weiberg D, Thackeray JT, Daum G, Sohns JM, Kropf S, Wester HJ, et al. *Clinical Molecular Imaging of Chemokine Receptor CXCR4 Expression in Atherosclerotic Plaque Using (68)Ga-Pentixafor PET: Correlation with Cardiovascular Risk Factors and Calcified Plaque Burden*. *J Nucl Med* 2018; 59(2): 266-72.
- 19-De Oliveira KB, Guembarovski RL, Guembarovski AM, Da Silva Do Amaral Herrera AC, Sobrinho WJ, Ariza CB, et al. *CXCL12, CXCR4 and Ifngamma Genes Expression: Implications for Proinflammatory Microenvironment of Breast Cancer*. *Clin Exp Med* 2013; 13(3): 211-9.
- 20-Zheng Q, Shuai X, Ye Y, Jin Y, Jiang N, Chen X, et al. *The Role of Polymorphisms of Stromal-Derived Factor-1 and CXC Receptor 4 in Acute Myeloid Leukemia and Leukemia Cell Dissemination*. *Gene* 2016; 588(2): 103-8.
- 21-Qin LF, Qin JM, Zhang JQ, Lv XP, Huang LY, Wang JJ. *CXCL12 and CXCR4 Polymorphisms and Expressions in Peripheral Blood from Patients of Hepatocellular Carcinoma*. *Future Oncology* 2018; 14(13): 1261-71.
- 22-Matsusaka S, Cao S, Hanna D, Sunakawa Y, Ueno M, Mizunuma N, et al. *CXCR4 Polymorphism Predicts Progression-Free Survival In Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With First-Line Bevacizumab-Based Chemotherapy*. *Pharmacogenomics J* 2017; 17(6): 543-50.
- 23-Runmin G, Jiamei J, Zhiliang J, Yonghua C, Zhizhou S, Guizhou T, et al. *Genetic Variation of CXCR4 And Risk of Coronary Artery Disease: Epidemiological Study and Functional Validation of CRISPR/Cas9 System*. *Oncotarget* 2018; 9(18): 14077-83.

Association between rs2228014 Polymorphism of CXCR4 and Coronary Artery Atherosclerosis: A Case-Control Study

Hanieh Nikkhah¹, Maryam Vafaei¹, Ehsan Farashahi Yazd^{*1}, Fatemeh Arjmand²,
Ensieh Shahvazian³, Mohammad Bagher Mahmoodi³, Abbas Andishmand⁴

Original Article

Introduction: Atherosclerosis is an inflammatory disease and is one of the leading causes of cardiovascular disease. Vascular plaques are formed on the inner surface of hardened arteries and gradually develop, reducing the diameter of the arteries. CXCR4 is one of the most important chemokine receptors, whose presence has been confirmed in cardiac plaques. Our aim was to determine the relationship between genetic diversity of CXCR4 gene (rs2228014) and atherosclerosis among the population of patients.

Methods: The present study included 254 participants who referred to the Cardiac Angiography Department of Afshar Hospital in Yazd City. The main criteria for admission to the case group were coronary artery stenosis with angiography testing, and in the control group, the clients did not have coronary artery disease. The age and sex matching of the two groups were considered. Blood specimens were taken, and after DNA extraction, the SNP genotype of the CXCR4 gene was determined using ARMS-PCR. Statistical analysis of the data carried out using SPSS software version 19 and Chi-square test.

Results: Genetic models of rs2228014 variant were evaluated in patients with atherosclerosis in comparison with the control group and a significant difference between allelic ($P = 0.333$), homozygous ($P = 0.087$), heterozygous ($P = 849.0$), dominant ($P = 0.570$) and recessive ($P = 0.086$) genetic models of rs2228014 polymorphism was not observed.

Conclusion: In the current study, no significant difference was observed between genetic models of rs222801 polymorphism in patients with atherosclerosis and healthy individuals. Based on our findings, the rs222801 polymorphism of the CXCR4 gene might not be considered as a predisposing factor for atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, polymorphism, rs2228014, CXCR4

Citation: Nikkhah H, Vafaei M, Farashahi Yazd E, Arjmand F, Shahvazian E, Mahmoodi M, Andishmand A. **Association between rs2228014 Polymorphism of CXCR4 Gene and Coronary Artery Atherosclerosis: A Case-Control Study.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(8): 4013-20.

¹Stem Cell Biology Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

²Department of Medical Immunology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

³Research and Development Division, Roje Technology, Yazd, Iran.

⁴Yazd Cardiovascular Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09132583056, email: ehsanfarashahi@gmail.com