خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۹ شماره ۱ بهار ۹۱ (۳۵-۲۷)

مقاله پژوهشی

ارتباط چند شکلی ژنی "-5 T/C" پروموترژن GP1BA پلاکت با سکته حاد قلبی زودرس در بیماران مراجعه کننده به مرکز قلب شهید رجایی تهران

عبدالباسط مولوی[۱]، احمد کاظمی[۲]، محمد نجفی[۳]، محمد مهدی پیغمبری[۴]

چکیده

سابقه و هدف

چندین چند شکلی ژنی در رابطه با گلیکوپروتئین‌های پلاکتی به عنوان فاکتور خطر برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی شناسایی شده است. در این مطالعه نقش چند شکلی ژنی 5T/C- سکانس کوزاک ژن GPIbα ، به عنوان یک فاکتور خطر در سکته قلبی زودرس در بخشی از جمعیت ایرانی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی مقطعی در سال ۱۳۸۹، ۱۰۰ بیمار سکته قلبی و ۱۰۰ فرد سالم که با آنژیوگرافی، گرفتگی عروق در آن‌ها رد شده بود، بررسی شدند. دو گروه از نظر سن همسان بودند و متعاقب ارزیابی‌های بالینی به وسیله پزشک متخصص انتخاب شدند. توزیع ژنوتیپ افراد مورد مطالعه به وسیله روش PCR-RFLP و با استفاده از DNA استخراج شده ازگلبول‌های سفید انجام گرفت. یافته‌ها توسط نرم‌افزار SPSS ۱۳ و آزمون کای‌دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

بین دو گروه از نظر سن، ابتلا به دیابت و افزایش فشار خون اختلاف معناداری وجود نداشت، ولی تفاوت از نظر جنس، سابقه خانوادگی، استعمال سیگار و افزایش چربی خون، معنادار بود. فراوانی آلل موتانت C و آلل T در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب ۰/۱۳ و ۰/۸۷ به دست آمد. بررسی ژنوتیپی و فاکتور خطر در افراد مورد مطالعه، نشان‌دهنده تاثیر هموزیگوت CC در بروز سکته قلبی زودرس بود(p= ۰/۵۶ ، OR= ۳/۰۶ و ۲۹/۹۴- CI ٪۹۵ = ۰/۳۱).

نتیجه گیری

با مقایسه آلل موتانت C در دو گروه بیمار و کنترل، ارتباط معناداری بین این آلل و بروز سکته قلبی مشاهده نشد ولی ژنوتیپ CC ممکن است با بروز سکته قلبی زودرس ارتباط داشته باشد.

کلمات کلیدی: سکته قلبی، گلیکوپروتئین، پلی‌مورفیسم(ژنتیک)

تاریخ دریافت : ۸۹/۱۲/۲۵
تاریخ پذیرش : ۹۰/ ۶/۱۵

۱ـ کارشناس ارشد هماتولوژی ـ بیمارستان حضرت فاطمه زهرا ـ قشم ـ ایران
۲ـ مؤلف مسؤول: PhD هماتولوژی ـ دانشیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۶۱۸۳-۱۴۱۵۵
۳ـ PhD بیوشیمی ـ استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ ایران
۴ـ متخصص قلب و عروق ـ استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

مقدمه

در وضعیت فیزیولوژیک طبیعی، پلاکت‌های گردش‌کننده در جریان خون، در حالت استراحت و غیر فعال هستند. آن‌ها به خودی خود تجمع نمی‌کنند و به سلول‌های اندوتلیال که سطوح داخلی عروق را پوشانیده‌اند، متصل نمی‌شوند. آسیب به یک رگ خونی، باعث می‌شود که لایه زیر اندوتلیال آن در معرض جریان خون قرار بگیرد، به طوری که پلاکت‌ها می‌توانند با کلاژن زیر اندوتلیال واکنش داده، به آن چسبیده و بر سطح آن تجمع کنند. این توانایی در فعال شدن، مهم‌ترین ویژگی پلاکت‌ها می‌باشد، چون برای اجتناب از تشکیل لخته، آن‌ها نباید به راحتی چسبندگی و تجمع داشته باشند ولی در عین حال بایستی قادر باشند در مواردی که عروق خونی آسیب می‌بینند، به سرعت فعال شوند تا عملکرد فیزیولوژیک خود را در تشکیل لخته انجام دهند. بنابراین فعالیت پلاکت‌ها بایستی به دقت تنظیم شود چون فعالیت عملکردی بیش از اندازه و یا ناقص آن‌ها، می‌تواند به ترتیب باعث تمایل به ترومبوز و یا خونریزی شود.

تعدادی از مواد به عنوان فعال کننده پلاکت شناخته می‌شوند که شامل ترومبین، آدنوزین دی‌فسفات(ADP)، کلاژن و اپی‌نفرین می‌باشند. از این میان، کلاژن به علت داشتن فعالیت قوی در القای چسبندگی و تجمع پلاکتی و وجود مقادیر زیاد آن در لایه زیر اندوتلیال، مهم‌ترین فعال‌کننده فیزیولوژیک پلاکت می‌باشد. پلاکت‌های فعال شده، نقش مهمی در هموستاز فیزیولوژیک و تشکیل لخته در محل آسیب عروق و آتروترومبوز مانند بیماری شریان کرونر و سکته مغزی بازی می‌کنند(۲، ۱). مسیرهای فعال شدن پلاکت اساساً به وسیله گیرنده‌های غشای پلاکتی به ویژه (Integrin ، GPIb/IX/V ، GPIa/IIa (Integrinα2β1 GPIIb/IIIa αIIbβ3) و GPIV میانجیگری می‌شوند. این گلیکوپروتئین‌ها، در عملکردهای مختلف پلاکت در هموستاز فیزیولوژیک و روند آتروترومبوز نظیر اتصال پلاکت به ماتریکس زیر اندوتلیال، اتصال محکم و متعاقباً فعال شدن پلاکت و تجمع پلاکتی مشارکت دارند.

در سطح هر پلاکت حدود ۲۵۰۰۰ نسخه از کمپلکس GP Ib-IX-V وجود دارد. کمپلکس GP Ib/IX/V از چهار زیر واحد تشکیل شده است: GPIbα ، GPIbβ ، GPIX و GPV. این زیر واحدها از ژن‌های متفاوتی ساخته می‌شوند(۳). نسبت زنجیره‌های GPIbα ، GPIbβ و GPIX مساوی بوده در حالی که تعداد نسخه‌های GPV نصف بقیه زنجیره‌ها می‌باشد. اتصال GPIb/IX/V به *vWF* از طریق زیر واحد GPIbα انجام می‌گیرد، بنابراین این گلیکوپروتئین نقش مهم و حیاتی در فعال شدن و چسبندگی پلاکت دارا می‌باشد(۴).

کمپلکس GPIb/IX/V دو نقش اصلی در هموستاز به عهده دارد که اهمیت آن را مشخص می‌کند: یکی این است که با واسطه *vWF* اتصال پلاکت‌ها به نواحی زیراندوتلیوم آسیب دیده را میانجیگری می‌کند و دیگر این که فعال‌سازی پلاکت‌ها را در غلظت پایین ترومبین تسهیل می‌کند. به علاوه به نظر می‌رسد این کمپلکس، در تولید و سوخت و ساز پلاکت‌ها مشارکت دارد چرا که بیماران دارای نقص در این گلیکوپروتئین، دچار کاهش پلاکت و افزایش اندازه پلاکت می‌باشند(۵).

شواهد جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که این گلیکوپروتئین‌های پلاکتی، چند شکلی‌های ژنی دارند که در پیوند با آتروترومبوز بوده و هم چنین با تغییرپذیری در عملکرد پلاکت و تفاوت در حساسیت پلاکت افراد مختلف به داروهای ضد پلاکتی، مرتبط می‌باشند(۶).

در حال حاضر اهمیت بالینی و اثرات عملکردی چند شکلی ژنی گلیکوپروتئین‌های پلاکتی به منظور جلوگیری از آتروترومبوز و ارایه فواید درمانی مورد ارزیابی می‌باشد.

تاکنون چندین مورد چند شکلی ژنی در ژن GPIbα (GP1BA) شناسایی شده است. یکی از این موارد، چند شکلی ژنی " T/C -5 " است که در توالی کوزاک قرار داشته و در مقدار بیان و تراکم GPIbα در سطح غشای پلاکت نقش دارد(۷). قرارگیری سیتوزین در این موقعیت، باعث افزایش بیان کمپلکس درسطح پلاکت می‌شود(۸). با توجه به نقش کمپلکس در شکل‌گیری توده‌های پلاکتی القایی توسط تنش برشی، به نظر می‌رسد چند شکلی ژنی T/C و در نتیجه افزایش بیان کمپلکس در سطح پلاکت، زمینه‌ساز ترومبوزهای شریانی و بروز دهنده بیماری‌های قلبی و عروقی باشد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

در ایـن مطالعـه تلاش شده اسـت نقـش چنـد شکلـی ژنی 5T/C- توالی کوزاک پروموتر ژن GPIbα ، بـه عنـوان یـک فـاکتور خطـر در سـکته قلبـی زودرس در بخشـی از جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۹، دو گروه همسـان از نظر سنی بر اساس معیارهای مطالعه به شرح زیر انتخاب شدند:

الف) گروه کنترل(سالم): بخشی از جامعـه مـورد پـژوهش بودند کـه بـر اسـاس آنژیـوگرافی عـروق کرونـر، Normal Coronary تشخیص داده شده بودند و عدم گرفتگی عروق قلبی در آن‌ها به وسیله پزشک متخصص قلـب تاییـد شـده بود. در ایـن گـروه ۱۰۰ مـورد از افـرادی کـه بـا احتمـال گرفتگی عروق کرونر، در بیمارسـتان قلـب شـهید رجـائی تهران پذیرش شده و آنژیـوگرافی شـده بودنـد، بـه عنـوان گروه کنترل انتخاب شدند.

ب) گروه بیماران: بخشی از جامعه مورد پژوهش بودند که بر مبنای معیارهای سازمان بهداشت جهانی به عنوان بیمـار سکته قلبی به وسیله ترکیب دو مـورد از سـه ویژگـی زیـر توسط پزشک معالج متخصص قلب انتخاب شده بودند:

۱- علایم تیپیک ایسکمی قلبی(به عنـوان مثـال: درد قفسـه سینه). ۲- افزایش آنزیم‌ها(مارکرهـای بیوشـیمیایی نکـروز میوکارد شـامل CK-MB و تروپـونینT و یـا I) ۳- الگـوی الکتروکاردیوگرافی تیپیک شامل افزایش قطعه ST و توسعه موج Q.

بـین افـراد مـورد مطالعـه رابطـه خویشـاوندی شـناخته شده‌ای مشاهده نشد.

به منظور بررسی چند شکلی ژنی GPIbα (rs2243093)، از تمام افراد گروه بیمار و کنترل خون محیطی گرفتـه و در لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شـد. پـس از انجـام سـانتریفوژ بـا دور متوسـط، بـافی‌کـوت نمونـه‌هـا جداسازی و در دمای ۲۰ºC- نگهداری شد. DNA نمونه‌ها با استفاده از کیت QIAamp DNA Mini Kit شرکت کیـاژن آلمان استخراج شد. عمل ژنوتایپینگ بـا روش PCR-RFLP و بـا استفـاده از آغازگرهـای 5' TAG TTT TAA GTT و CTG CAG GCA AGG 3' 5' AAG GTG TAC AGG AGG TTC TCA CTC3' انجام گرفت.

هـر واکـنش PCR ، حـاوی ۶/۲۵ µL از مسـتر مـیکس (دانمارک، آمپیکون) بود، هر کدام از آغازگرها به میزان µL ۰/۵ بـا غلظـت ۰/۴ pM/µL و DNA بـه مقـدار ۲ µL بـا غلظت ۲۰۰ ng/µL بودند که با آب مقطر بـه حجـم نهـایی ۱۲/۵ µLرسانده شدند. جهت انجـام PCR توسـط دسـتگاه ترموسایکلر، پس از ۵ دقیقه انکوباسـیون در ۹۴ ºC، تعـداد ۳۵ سیکل با برنامـه ۳۰ ثانیـه ۹۴ ºC، ۳۰ ثانیـه ۶۰ ºC و ۳۰ ثانیه ۷۲ ºC مورد استفاده قرار گرفت. پس از انجـام PCR ، برای اطمینان از تکثیـر شـدن قطعـه مـورد نظـر(۳۵۳ bp)، محصول PCR بر روی ژل آگـارز ۲٪ الکتروفـورز شـده و سپس بعد از تائید تکثیر آن‌ها، نمونه‌های PCR شـده مـورد هضم آنزیمی قرار گرفتند. ۱۰ میکرولیتر از محصـول PCR با آنـزیم محـدودالاثر Psp5II (PpuMI) (فرمنتـاز، لیتـوانی) برای بررسـی چند شکلی ژنی 5T/C- سـکانس کـوزاک در دمای ۳۷ ºC بن ماری در محیط بافری به مدت ۱۶ سـاعت انکوبه گردید. پس از سپری شدن زمـان انکوباسـیون، ایـن محصولات هضم شده در کنار محصولات هضـم نشـده در ژل آگارز ۳٪ حاوی سایبر گرین(DMA safe stain) در بافر TBE ۰/۵ x (Tris Boric acid EDTA) به مـدت ۳۵ دقیقـه در ولتاژ ثابـت ۱۵۰ ولـت الکتروفـورز و در دسـتگاه Gel Documentation System مشـاهده گردیـد. آنـزیم Psp5II محصـول ۳۵۳ bp حاصـل تکثیـر توسـط PCR را تنهـا در صورت حضور آلـلT 5- بـه دو قطعـه ۱۶۲ bp و ۱۹۱ bp مـی‌شـکند، بنـابراین ژنوتیـپ CC اصـلاً نمـی‌شـکند و در صورت وجود ژنوتیپ TC ، سه قطعـه ۳۵۳ bp ، ۱۹۱ bpو ۱۶۲ bp ایجاد می‌شود(شکل ۱).

محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۳ انجـام شد. اطلاعات کمی به صـورت mean ± SD ارایـه گردیـد. فرضیه توزیع نرمال برای متغیرهای کمی به وسـیله آزمـون کولموگراف ـ اسمیرنوف ارزیابی شد. آنالیز آمـاری جهـت مقایسه پارامترهای کلینیکی بین گروه‌های بیمار و کنترل، به وسیله آزمون t-test انجام گرفت. مقایسه متغیرهای رتبـه‌ای بین گروه‌ها و درسـتی قـانون هـاردی واینبـرگ بـه وسـیله کای‌دو آزمون شد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

جدول ۱: ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه

عوامل مستعد کننده	گروه کنترل(n= ۱۰۰)	گروه بیمار(n= ۱۰۰)	p value
سن(سال)	۴۴/۷۷ ± ۶/۸۰	۴۶/۳۲ ± ۵/۲۰	۰/۰۷۲
جنسیت(مرد)(٪)	٪۴۱	٪۸۴	۰/۰۰۰۱
سابقه خانوادگی CAD[1](٪)	٪۱۶	٪۳۱	۰ /۰۰۹
دیابت[2](٪)	٪۱۰	٪۱۷	۰/۱
فشار خون بالا[3](٪)	٪۱۴	٪۲۶	۰/۲۵
مصرف دخانیات[4](٪)	٪۱۰	٪۴۹	۰/۰۰۰۱
چربی خون بالا[5](٪)	٪۲۹	٪۴۳	۰/۰۵
کلسترول(mg/dL)	۱۷۰/۲۵ ± ۳۸/۷۶	۱۸۲/۶۳ ± ۴۸/۲۶	۰/۰۴۷
تری گلیسیرید(mg/dL)	۱۳۴/۶۰ ± ۵۸/۳۲	۱۹۲/ ۸۶ ± ۱۱۸ /۲۳	۰/۰۱
LDL(mg/dL)	۹۱/۶۶ ± ۲۸/۴۹	۹۶/۸۵ ± ۲۸/۴۲	۰/۲
HDL(mg/dL)	۴۰/۰۵ ± ۹/۱۳	۳۸/۸۶ ± ۹/۴۸	۰/۳
VLDL(mg/dL)	۳۱/۱۵ ± ۱۵/۰۶	۴۰/۹۵ ± ۲۲/۵۹	۰/۰۰۲

۱- بیماری عروق کرونر یا مرگ ناگهانی در مرد خویشاوند درجه یک زیر ۵۵ سال و زن خویشاوند درجه یک زیر ۶۵ سال.

۲- بر اساس تاریخچه دیابت ملیتوس بیمار؛ قند خون ناشتا(FBS) بیشتر از ۱۲۵(۶/۹ mmol/L) mg/dL و یا مصرف داروهای پایین‌آورنده گلوکز.

۳- بر اساس تاریخچه فشار خون بالای بیمار؛ فشار خون بالای ۹۰/۱۴۰ mmHg ویا مصرف داروهای ضد فشار خون بالا.

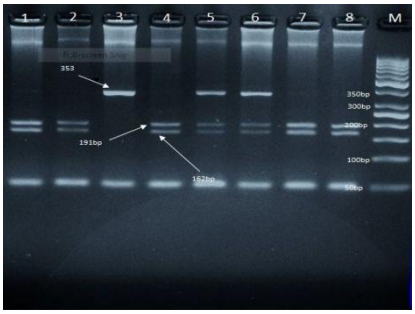
۴- بر اساس تاریخچه بیمار؛ سیگار کشیدن به طور منظم(حداقل ۵ نخ در روز) یا ترک سیگار در ۱۲ ماه گذشته.

۵- بر اساس تاریخچه هایپر لیپیدمی بیمار؛ کلسترول توتال بالای ۲۰۰ mg/dL ویا مصرف داروهای پایین‌آورنده چربی.

یافته‌ها

بر اساس نتایج به دست آمده، بین دو گروه بیمار و کنترل، از نظر سن تفاوت معناداری مشاهده نشد (Mean ± SD گروه بیمار ۵/۲۰ ± ۴۶/۳۲ نسبت به ۶/۸۰ ± ۴۴/۷۷ گروه کنترل). سابقه خانوادگی بیماری عروق کرونر در گروه بیماران نسبت به کنترل دارای تفاوت معنادار بود(۳۱٪ به ۱۶٪ و p= ۰/۰۰۹).

بین دو گروه از نظر ابتلا به دیابت و فشار خون بالا اختلاف معناداری وجود نداشت. از نظر مصرف سیگار بین دو گروه بیمار و کنترل، تفاوت معنادار بود(۴۹٪ به ۱۰٪ و p= ۰/۰۰۰۱). از نظر سابقه ابتلا به چربی خون بالا بین دو گروه بیمار و کنترل، تفاوت معناداری مشاهده شد(۴۳٪ نسبت به ۲۹٪ و p=۰/۰۵). در بررسی پروفایل اندکس‌های چربی خون، در مورد کلسترول، تری‌گلیسرید و VLDL سرمی اختلاف معناداری بین دو گروه مورد مطالعه وجود داشت(p< ۰/۵). در حالی که در مورد LDL و HDL ، بین دو گروه تفاوت معنادار نبود(جدول ۱).



شکل ۱: نمونه‌ای از محصولات PCR-RFLP بر روی ژل آگارز ۳٪ چاهک‌های شماره ۱، ۲، ۴، ۷ و ۸ هموزیگوت T (TT)، باندهای ۵ و ۶ هتروزیگوت(TC) و باند شماره ۳ هموزیگوت C (CC) را نشان می‌دهد.

توزیع فراوانی چند شکلی ژنی 5T/C- در جمعیت مورد مطالعه:

توزیع ژنوتیپی چند شکلی ژنی 5T /C- در گروه بیماران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

از ۱۰۰ نفر مورد مطالعه، شامل: ٪۷۴ = TT ، ٪۲۳= TC و ٪۳= CC بود و در ۱۰۰ نفر گروه کنترل، توزیع ژنوتیپی: ٪۷۷= TT ، ٪۲۲= TC و ٪۱=CC مشاهده شد(جدول ۲).

جدول ۲: توزیع فراوانی چند شکلی ژنی T/C -5 در جمعیت مورد مطالعه

جمعیت مورد مطالعه	فراوانی آللی در جمعیت مورد مطالعه	
	T	C
بیمار	۰/۸۶	۰/۱۴
کنترل	۰/۸۸	۰/۱۲
جمع کل	۰/۸۷	۰/۱۳

توزیع فراوانی آللی جمعیت مورد مطالعه:

فراوانی آلل موتانت C در گروه بیماران ۱۴٪ و در گروه کنترل ۱۲٪ مشاهده شد. در کل جمعیت مورد مطالعه، فراوانی آلل۰/۸۷ = T و فراوانی آلل ۰/۱۳ = C بود.

توزیع ژنوتیپی چند شکلی ژنی 5T/C- در جمعیت بیماران STEMI و NSTEMI مورد مطالعه:

از ۱۰۰ نفر بیمار مورد مطالعه، ۷۳ نفر با تشخیص سکته قلبی نوع STEMI (ST segment elevation myocardial infarction) و ۲۷ نفر دارای تشخیص NSTEMI (Non ST segment elevation myocardial infarction) بودند. توزیع ژنوتیپی چند شکلی ژنی در بیماران STEMI شامل: ٪۷۱/۲ = TT ، ٪۲۷/۴ =TC و ٪۱/۴ =CC در مقابل ٪۸۱/۵= TT ، ٪۱۱/۱ = TC و ٪۷/۴ =CC در گروه NSTEMI بود(جدول ۳). در نتایج موجود، اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد.

جدول ۳: توزیع فراوانی چند شکلی ژنی 5T/C- در دو گروه بیماران STEMI و NSTEMI

MI-TYPE	ژنوتیپ(٪) n T/C -5			جمع کل
	TT	TC	CC	
STEMI	۵۲ (۷۱/۲)	۲۰ (۲۷/۴)	۱ (۱/۴)	۷۳
NSTEMI	۲۲ (۸۱/۵)	۳ (۱۱/۱)	۲ (۷/۴)	۲۷
جمع کل	۷۴	۲۳	۳	۱۰۰

با استفاده از مدل آماری رگرسیون لوجستیک چندگانه، نقش نسبی هر کدام از متغیرها به عنوان فاکتور خطر در ایجاد سکته قلبی، مشخص شد(جدول ۴).

با توجه به این که فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیماران سه برابر گروه کنترل بود، نقش پلی‌مورفیسم به صورت TT+TC/CC مورد بررسی قرار گرفت(۴/۰۳۶ =OR). هم چنین برای دیابت(۲/۹۶۸ =OR)و فشار خون(۱/۸۶۴ =OR)، OR قابل توجهی مشاهده شد.

جدول ۴ : ارتباط متغیرها با سکته قلبی بر اساس رگرسیون لوجستیک چندگانه

متغیر	B	Standard Error	p-value	Odds Ratio
کلسترول	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۷	۰/۶۷۱	۰/۹۹۷
فشار خون	۰/۶۲۳	۰/۵۴۶	۰/۲۵۴	۱/۸۶۴
سابقه خانوادگی CAD	-۰/۰۶۱	۰/۵۴۱	۰/۹۱۰	۰/۹۴۱
مصرف دخانیات	-۱/۷۷۲	۰/۵۸۵	۰/۰۰۲	۰/۱۷۰
چربی خون	۰/۱۶۶	۰/۵۱۸	۰/۷۴۸	۱/۱۸۱
دیابت	۱/۰۸۸	۰/۶۲۲	۰/۰۸۰	۲/۹۶۸
جنسیت	-۱/۸۲۹	۰/۴۹۸	۰/۰۰۰	۰/۱۶۱
VLDL	-۰/۰۳۱	۰/۰۱۶	۰/۰۴۵	۰/۹۶۹
TT+TC/CC	۱/۳۹۵	۱/۳۹۲	۰/۳۱۶	۴/۰۳۶

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

بحث

به دنبال جدا شدن پلاک در محل آترواسکلروز عروق کرونر، ترومبوزهایی بر روی آن سوار می‌شود که مکانیسم پاتولوژیک اصلی در سندرم‌های حاد کرونر، آنژین ناپایدار، سکته قلبی و مرگ ناگهانی تلقی می‌شود و با توجه به میزان و وسعت ترومبوز تشکیل شده، نتایج بالینی نهایی را تحت تاثیر قرار می‌دهد(۹).

عملکرد گیرنده‌های GPIb/IX/V در یک محیط با نیروی برشی زیاد و هم چنین تغییر در اتصال به *vWF* به علت دگرگونی در ساختار و یا میزان بیان سطحی گیرنده، ممکن است با ترومبوزهای کرونر و متعاقب آن سکته قلبی همراه باشد.

فرض بر این است که چند شکلی ژنی‌های T/C -5 در سکانس کوزاک از ژن GP1BA ، ممکن است میزان چسبندگی پلاکت را در عروق ریز تغییر دهند. اگر این فرض درست باشد، احتمال می‌رود که توزیع ژنتیکی به طور معناداری بین گروه بیماران سکته قلبی و گروه کنترل متفاوت باشد(۸). اخیراً مشخص شده است که حضور آلل C به جای آلل T در موقعیت 5- از سکانس کوزاک ژن GP1BA ، منجر به افزایش تراکم کمپلکس گیرنده GPIb/IX/V بر روی پلاکت می‌شود. بنابراین فرض بر این است که این موتاسیون دارای اهمیت بالینی نیز می‌باشد(۱۰).

تشکیل لخته در محل گسستن پلاک آترواسکلروتیک، یک مشخصه غالب در سندرم‌های حاد کرونر می‌باشد. مداخلات کرونر که با آسیب به پوشش اندوتلیالی محافظ در دیواره شریان‌ها همراه است، این شریان‌ها را برای ترومبوز مستعد می‌کند.

چسبندگی و تجمع پلاکتی و ترومبوز ممکن است منجر به آنژین ناپایدار و پیشرفت به سوی سکته قلبی شود. تماس بین GPIbIX/V و *vWF* ، یک گام اساسی در این روند می‌باشد. بنابراین این مساله که در حاملین آلل 5C- یک افزایش خطر برای سندرم‌های حاد کرونر مشاهده شود، امری غیر قابل انتظار نیست(۱۱).

در این مطالعه چند شکلی ژنی5T/C- سکانس کوزاک از ژن GP1BA در بین بیماران سکته قلبی زودرس و افراد طبیعی برای اولین بار در جمعیت ایرانی مورد مطالعه قرار گرفت. در گزارش‌هایی که در مطالعه‌های قبلی در کشورها و جمعیت‌های مختلف انجام شده، آمارها و نتایج مختلفی در مورد وجود یا عدم وجود رابطه بین این چند شکلی ژنی و بیماری ارایه شده است(۶).

در مطالعه‌ای که توسط آیشیدا و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در ژاپن انجام شد، ۳۱۴ نفر با قومیت ژاپنی و کره‌ای مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۵۶ بیمار آنژیوگرافی شده با تشخیص بیماری شریان کرونر(CAD) و ۱۵۸ فرد سالم بودند. بیماران شامل ۱۰۷ مورد سکته قلبی، ۱۶ مورد آنژین ناپایدار و ۳۳ مورد آنژین پایدار بودند. متوسط سن بیماران ۵۹/۳ سال و متوسط سن افراد کنترل ۵۱/۵ سال گزارش شده بود. نتیجه‌ای که این گروه ارایه کردند مبنی بر این بود که فراوانی چند شکلی ژنی در بین بیماران و گروه کنترل تفاوت مهمی نداشته است. هم چنین فراوانی چند شکلی ژنی در افراد زیر ۶۰ سال نیز در گروه بیماران تفاوتی با گروه کنترل نداشته است. در این مطالعه ادعا شده است که فراوانی آلل C در جمعیت آسیای خاوری بیشتر از بقیه جمعیت‌ها می‌باشد. فراوانی آلل C در جمعیت ژاپنی ۲۸/۳٪ و در جمعیت کره‌ای ۲۱/۹٪ گزارش شده است(۱۲).

فراوانی آلل موتانت 5C- از این ژن در جمعیت‌های مختلف تفاوت چندان زیادی با یکدیگر ندارند و در همه مطالعه‌ها، فراوانی آلل C کمتر از آلل T آن گزارش شده است.

برای مثال فراوانی آلل C در سفیدپوستان فرانسوی ۱۳/۲٪، در جمعیت فنلاندی ۱۷/۱٪، بریتانیایی ۱۳/۷٪، آمریکایی‌های آفریقایی تبار ۱۷/۱٪، بومیان استرالیا ۷/۹٪ و در جمعیت ژاپنی ۲۸/۳٪ گزارش شده است(۱۱).

در مطالعه کنونی، فراوانی آلل C در گروه کنترل ۱۲٪ ، در گروه بیماران سکته قلبی ۱۴/۵٪ و در مجموع دو گروه ۱۳/۲٪ بود که در مقایسه با جمعیت‌های دیگر، با جمعیت سفیدپوست فرانسه و بریتانیا هم‌خوانی بیشتری داشت.

هم چنین از لحاظ وجود یا عدم وجود ارتباط بین آلل پلی‌مورفیک با سکته قلبی زودرس، نتایج زیر حاصل شد:

در مورد آلل T/C -5 ، با توجه به p-value ، OR و

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

۹۵٪ CI به دست آمده، ارتباط معناداری میان آلل C و بروز سکته قلبی زودرس دیده نشد. اما علی‌رغم عدم اختلاف معنادار، فراوانی آلل C در بین گروه بیماران کمی بیشتر از گروه کنترل بود(میزان ۱۴/۵٪ نسبت به ۱۲٪) . با توجه به این که بررسی آللی هر دو فرم ژنوتیپی، هموزیگوت C (CC) و هتروزیگوت را در بر می‌گیرد، در این مطالعه اقدام به بررسی نسبت فراوانی ژنوتیپ CC به عنوان آلل هموزیگوت موتانت در گروه بیماران و گروه کنترل شد و مشاهده گردید که از تعداد ۴ مورد هموزیگوت C ، ۳ مورد آن متعلق به گروه بیماران و تنها یک مورد آن در گروه کنترل قرار داشت.

در نتیجه این فرضیه مطرح شد که ژنوتیپ هموزیگوت CC می‌تواند در بیماری‌زایی نقش داشته باشد. بنابراین OR و(۹۵٪) CI، برای چنین حالتی محاسبه شد که نتایج به دست آمده حاکی از تاثیرپذیری ژنوتیپ CC بر بروز سکته قلبی بود(۲۹/۹۴-۰/۳۱ =(۹۵٪) CI و ۳/۰۶ = OR). هم چنین زمانی که نسبت به محاسبه نقش هر کدام از متغیرها با استفاده از مدل آماری رگرسیون لوجستیک چندگانه اقدام گردید، برای فرم CC نسبت به TT + TC ، ۴/۰۳ = OR به دست آمد که حتی بیشتر از مقدار به دست آمده برای دیابت(۲/۹۶ =OR) و فشار خون بالا(۱/۸۶ =OR) می‌باشد.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ در آلمان توسط میشل و همکارانش انجام گرفت، ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به بیماری شریان کرونر که بیماری آن‌ها با آنژیوگرافی تایید شده بود، در کنار ۱۰۰۰ فرد سالم به عنوان کنترل که از نظر جنسیت و سن با گروه بیماران یکسان بودند، برای این چند شکلی ژنی مورد مطالعه قرار گرفتند. نتیجه‌ای که گزارش شد این بود که آلل 5C- از این چند شکلی ژنی، ممکن است به عنوان فاکتور خطر در شرایط بالینی که در آن ترومبوز نقش مهمی بازی می‌کند، نظیر سکته قلبی، عمل کند(۱۳).

لذا در این مطالعه، میزان بروز ژنوتیپ CC در بیماران سکته قلبی نوع STEMI و NSTEMI مورد بررسی قرار گرفت که نتایج جالب توجهی مشاهده شد:

از ۱۰۰ بیمار سکته قلبی مورد مطالعه، ۷۳ نفر STEMI و تنها ۲۷ نفر NSTEMI ، داشتند در حالی که در این بیماران از ۳ مورد ژنوتیپ CC یافت شده ، ۱ مورد دارای STEMI و ۲ مورد دارای NSTEMI بودند. البته برای اظهار نظر در مورد ارتباط ژنوتیپ CC با NSTEMI نیاز به مطالعه با تعداد بیشتری از بیماران می‌باشد.

تاکنون مطالعه‌های متعددی بر روی چند شکلی ژنی‌های ژن GP1BA و ارتباط آن با بیماری‌های ترومبوتیک مختلف مانند بیماری شریان کرونر، سکته قلبی و سکته مغزی انجام شده است که قسمت عمده آن بر روی چند شکلی ژنی T/C 5- از سکانس کوزاک این ژن بوده است.

همان طور که قبلاً اشاره شد، علی‌رغم این که مطالعه‌های متعددی در جمعیت‌های مختلف در مورد ارتباط این چند شکلی ژنی و بیماری‌های ترومبوتیک به ویژه سکته قلبی انجام شده است، نتایجی متفاوت و گاهی متضاد با یکدیگر گزارش شده است.

در سال ۲۰۰۲ نتایج یک مطالعه دیگر که در انگلستان انجام شده بود و توسط دوگلاس و همکارانش منتشر شد، نتیجه‌ای عکس مطالعه انجام شده توسط میشل ارایه نمود. آن‌ها ۲۵۶ بیمار بین سنین ۸۰-۳۳ سال(شامل ۱۸۰ سفیدپوست و ۷۶ هندی تبار) که به تازگی عمل کاتتراسیون قلب تشخیصی بر روی آن‌ها انجام گرفته بود را، مورد مطالعه قرار دادند. بیماران را به دو گروه A و B تقسیم کردند. گروه A بیمارانی بودند که بر اساس ECG و پرتونگاری بطنی قلب، قبلاً سکته قلبی در آن‌ها تایید شده بود و گروه B بیمارانی بودند که شواهدی مبنی بر سکته قلبی در آن‌ها وجود نداشت. در مطالعه‌ای که برای تعیین ژنوتیپ چند شکلی ژنی T/C 5- بر روی این دو گروه انجام گرفت، آنالیز ژنوتیپ‌ها ارتباط قوی بین ژنوتیپ هموزیگوت TT و وقوع سکته قلبی نشان داد(در گروه A : ۸۵/۲٪ = TT ، ۱۲/۵٪ = TC و ۲/۳٪ = CC در مقابل گروه B با : ۶۷/۳٪ = TT ، ۳۲/۷٪ =CT و هیچ مورد CC با p = ۰/۰۰۱)، بنابراین دوگلاس و همکارانش پیشنهاد دادند که ژنوتیپ TT در بیماری شریان کرونر منتهی به سکته قلبی، فاکتور معناداری محسوب می‌شود(۸).

نکته قابل توجه در مطالعه دوگلاس و همکارانش این است که ژنوتیپ CC تنها در گروه A گزارش شده و در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

گروه B که گروه کنترل محسوب می‌شود، هیچ موردی از ژنوتیپ CC وجود نداشته است، با توجه به این که بروز آلل C باعث افزایش بیان سطح سلولی GPIbα می‌شود، این یافته می‌تواند مؤید نقش بیماری‌زای این ژنوتیپ باشد، هر چند ارایه‌دهندگان این مطالعه چنین استنباطی ندارند.

نتیجه‌گیری

همان طور که گفته شد، مطالعه‌های مختلف نتایج متفاوتی از ارتباط چند شکلی ژنی با بیماری‌های ترومبوزدهنده گزارش کرده‌اند و هنوز اتفاق نظری در این مورد وجود ندارد. مطالعه حاضر از نظر نتیجه به دست آمده به مطالعه‌هایی مانند مطالعه میشل که معتقد به وجود ارتباط بین آلل C و بیماری‌های ترومبوزدهنده مانند سکته قلبی می‌باشند، نزدیک‌تر است. البته با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه شاید بتوان گفت آلل C در فرم هموزیگوت خود می‌تواند به عنوان یک فاکتور خطر عمل کند و در حالت هتروزیگوت TC چندان تفاوتی با فرم هموزیگوت TT به عنوان آلل وحشی این چند شکلی ژنی نداشته باشد.

References :

1- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340(2): 115-26.
2- Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. Semin Thromb Hemost 2005; 31(4): 381-92.
3- Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. Blood 1996; 88(8): 2939-50.
4- Girma JP, Takahashi Y, Yoshioka A, Diaz J, Meyer D. Ristocetin and botrocetin involve two distinct domains of von Willebrand factor for binding to platelet membrane glycoprotein Ib. Thromb Haemost 1990; 64(2): 326-32.
5- López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. Blood 1998; 91(12): 4397-418.
6- Meisel C, López JA, Stangl K. Role of platelet glycoprotein polymorphisms in cardiovascular diseases. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(1): 38-54.
7- Kuijpers RW, Faber NM, Cuypers HT, Ouwehand WH, von dem Borne AE. NH2-terminal globular domain of human platelet glycoprotein Ib alpha has a methionine 145/threonine145 amino acid polymorphism,which is associated with the HPA-2 (Ko) alloantigens. J Clin Invest 1992; 89(2): 381-4.
8- Douglas H, Michaelides K, Gorog DA, Durante-Mangoni E, Ahmed N, Davies GJ, *et al*. Platelet membrane glycoprotein Ibalpha gene -5T/C Kozak sequence polymorphism as an independent risk factor for the occurrence of coronary thrombosis. Heart 2002; 87(1): 70-4.
9- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326(5): 310-8.
10- Afshar-Kharghan V, Li CQ, Khoshnevis-Asl M, López JA. Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ibalpha gene is a major determinantof the plasma membrane levels of the platelet GP Ib-IX-V complex. Blood 1999; 94(1): 186-91.
11- Afshar-Kharghan V, Li CQ, Khoshnevis-Asl M, López JA. Kozak sequence polymorphism of the glycoprotein (GP) Ibalpha gene is a major determinant of the plasma membrane levels of the platelet GP Ib-IX-Vcomplex. Blood 1999; 94(1): 186-91.
12- Ishida F, Ito T, Takei M, Shimodaira S, Kitano K, Kiyosawa K. Genetic linkage of Kozak sequence polymorphism of the platelet glycoprotein Ib alpha with human platelet antigen-2 and variable number of tandem repeats polymorphism, and its relationship with coronary artery disease. Br J Haematol 2000; 111(4), 1247-9.
13- Meisel C, Afshar-Kharghan V, Cascorbi I, Laule M, Stangl V, Felix SB, *et al*. Role of Kozak sequence polymorphism of platelet glycoprotein Ibalpha as a risk factor for coronary artery disease and catheter interventions. J Am Coll Cardiol 2001; 38(4): 1023-7.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 9(1): 27-35

Original Article

Relationship between -5T/C polymorphism of platelet GP1BA gene promoter and premature acute myocardial infarction in patients referred to Rajaee Heart Center

Molavi A.[1], Kazemi A.[2], Najafi M.[2], Peyghambari MM.[2,3]

[1]*Fatima Zahra Hospital, Gheshm, Iran*
[2]*Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3]*Shahid Rajaee Cardiovascular Medical & Research Center, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Some platelet membrane glycoprotein gene polymorphisms have been reported as potential factors related to cardiovascular complications. Recently, the -5T/C polymorphism located at the initiation element (Kozak sequence) of the platelet glycoprotein Ibα (GPIbα) translation was suggested to increase the platelet surface levels of GPIb-IX-V receptor; however, its function in the occurrence of arterial thrombotic disease is unknown. In this study, we evaluated the role of the GP Ibα -5T/C polymorphism in premature myocardial infraction among Iranian patients.

Materials and Methods

Two hundred subjects who underwent coronary angiography were studied on the basis of the study protocol through 2010. Patients (n=100) selected by WHO criteria and matched on age parameter with controls (n=100; Men <50 years old and Women> 55 years old). The genotype distribution of GP Ibα -5T/C polymorphism was evaluated by PCR-RLFP technique.

Results

There were no significant differences in age, hypertension, and diabetes between the patients and controls. However, the sex, family history of CAD, smoking and hyperlipidemia had a significant difference between the two groups. The allele frequencies of C and T were calculated to be 0.13 and 0.87, respectively. In addition, the CC genotype showed to be a potential factor for the occurrence of myocardial infarction (p=0.56, OR = 3.06 , CI(95%) = 0.31-29.94).

Conclusions

Although no significant association was observed between the - 5C/T polymorphism and premature myocardial infraction, we considered that the C allele may be an effective factor for premature myocardial infraction.

Key words: Myocardial Infarction, Glycoprotein, Polymorphism(Genetics)

Received:16 Mar 2011
Accepted: 6 Sep 2011

Correspondence: Kazemi A., PhD of Hematology. Associate Professor of Hematology Department, Tehran University of Medical Sciences.
P.O.Box: 14155-6183, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88622576; Fax : (+9821) 88054355
E-mail: *a-kazemi@tums.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-19]