DOI: 10.22100/jkh.v18i1.2766

مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی، دوره ۱۸، شماره ۱، بهار ۱۴۰۲

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

ژنوتیپ‌های null گلوتاتیون اس ترانسفراز M1 و T1 در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری در مقایسه با گروه کنترل

مهسا اسکندری[۱]، محمدسلیمان سلطان‌پور*[۲]، خلیل محمودی[۳]، کوروش کمالی[۴]، علی اوسط‌ملتی[۵]

۱- کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۲- دانشیار، گروه علوم آزمایشگاهی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۳- دانشیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۴- دانشیار، گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

۵- استاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۲۸، **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۰/۱۰/۱۹

چکیده

مقدمه: *یکی از مشکلات شبکه سلامت، بیماری عروق کرونر (CAD) است. شناسایی عوامل خطر CAD بسیار مهم است. گلوتاتیون اس ترانسفراز آنزیمی است که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را در بدن کاهش می‌دهد. ROS می‌تواند با تأثیر بر مسیرهای مختلف باعث بروز بیماری عروق کرونری شود. بنابراین شناسایی چند شکلی‌هایی که بر فعالیت این آنزیم‌ها تأثیر می‌گذارند، مهم است.*

مواد و روش‌ها: *پس از جمع‌آوری نمونه‌ها از ۱۹۱ بیمار CAD و ۱۹۱ فرد سالم که توسط متخصص قلب شناسایی شدند، از تکنیک واکنش زنجیره‌ای مولتی‌پلکس پلیمراز (multiplex-PCR) برای تشخیص ژنوتیپ‌های null گلوتاتیون S ترانسفراز T1 (GSTT1) و M1 (GSTM1) استفاده شد. پروفایل لیپیدی با روش رنگ‌سنجی مرسوم ارزیابی شد.*

نتایج: *نتایج نشان داد که فراوانی ژنوتیپ‌های GSTM1 null و GSTT1 در بیماران به‌ترتیب ۴۹/۷ و ۲۱/۵ درصد و در گروه شاهد به‌ترتیب ۳۷/۷ و ۱۶/۸ درصد بود. فقط ژنوتیپ GSTM1 null با CAD همراه بود (P= ۰/۰۱۸، OR= ۱/۴۶). با تجزیه و تحلیل مشخص شد که ژنوتیپ GSTM1 null یک عامل خطر مهم برای شروع دیرهنگام (P=۰/۰۴۶) اما CAD زودرس (P=۰/۱۶۹) نبود.*

نتیجه‌گیری: *می‌توان نتیجه گرفت که ژنوتیپ GSTM1 null در حساسیت به CAD در جمعیت مورد مطالعه دخیل است.*

واژه‌های کلیدی: Multiplex-PCR، CAD، GSTM1، GSTT1.

***نویسنده مسئول:** زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی پزشکی، **تلفن:**۰۲۴-۳۳۷۷۲۰۹۲، **نمابر:**۰۲۴-۳۳۷۷۳۱۵۳، **Email:** soltanpourm@zums.ac.ir

ارجاع: اسکندری مهسا، سلطان‌پور محمدسلیمان، محمودی خلیل، کمالی کوروش، اوسط‌ملتی علی. ژنوتیپ‌های null گلوتاتیون اس ترانسفراز M1 و T1 در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری در مقایسه با گروه کنترل. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۱؛۱۷(۳):۲۲-۱۷.

مقدمه

علیرغم بهبود شیوه زندگی و پیشرفت در علم پزشکی، بیماری‌های قلبی عروقی (CAD) یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان است. علایم CAD با پیشرفت بیماری ظاهر می‌شوند. یکی از این علایم حمله قلبی است که یکی از مهمترین علل مرگ ناگهانی است (۱ و ۲). شناسایی عوامل خطر ژنتیکی مربوط به بیماری‌های قلبی عروقی (۳)، غربالگری آنها در افراد پرخطر و درمان‌های اختصاصی و هدفمند برای هر فرد مهم است.

GST یکی از آنزیم‌های فاز II متابولیسم است که شامل سه خانواده اصلی شامل میتوکندریایی، سیتوزولی و میکروزومی است. GST ترکیب شدن گلوتاتیون با زنوبیوتیک‌ها، داروها و رادیکال‌های آزاد را برای سم‌زدایی کاتالیز می‌کند (۴). گلوتاتیون یک تری‌پپتید است که از سه آمینو اسید شامل سیستئین، گلوتامیک اسید و گلیسین تشکیل شده است. گلوتاتیون یک آنتی‌اکسیدان قوی است و از اجزای مهم سلولی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۵). GSTM1 در در کروموزوم۱ و موقعیت p13.3 قرار دارد. GSTT1 در کروموزوم ۲۲ و موقعیت q11.23 واقع شده است (۶). امروزه توجه ویژه‌ای به ژنوتیپ‌های null GSTM1 و GSTT1 شده است.

در شرایطی مانند وجود التهاب یا آسیب‌های ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن (برقراری مجدد جریان خون) که تولید ROS از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن فراتر می‌رود، واکنش‌های زنجیره‌ای توسط رادیکال‌های آزاد آغاز می‌شود (۷). رادیکال‌های آزاد اکسیژن منجر به تصلب شرایین، آسیب اندوتلیال عروقی، فشار خون بالا، اکسیداسیون ترکیبات مختلف، تغییرات ژنتیکی، آسیب‌های غیرقابل برگشت بافتی و التهاب می‌شوند (۸). رادیکال‌های آزاد اکسیژن LDL را اکسید می‌کنند. LDL اکسید شده از طریق تشکیل ماکروفاژهای فومی شکل عامل اصلی تصلب شرایین است. تجمع LDL اکسید شده در دیواره شریان، سلول‌های ایمنی مختلف را فعال می‌کند و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ترشح می‌شوند (۹). ROS ورود کلسیم به میوسیت‌ها را افزایش می‌دهد که منجر به انقباض عروقی و افزایش فشار خون می‌شود (۱۰). همچنین رادیکال‌های آزاد اکسیژن نقش مهمی در ایجاد هیپرتروفی قلب و تغییر ساختار و عملکرد میوسیت‌ها ایفا می‌کنند (۱۱). مطالعات بر روی سلول‌های H9C2 نشان داده است که ROS با کاهش بیان سرکوب‌کننده آپوپتوز حاوی دمین (domain) راخوانی کاسپاز (ARC) منجر به آپوپتوز می‌شود.ARC یک مهارکننده قوی آپوپتوز است. پروتئین ARC در بافت قلب و سلول‌های H9C2 بیان می‌شود اما در بافت‌های کبد، کلیه، جفت و ریه بیان نمی‌شود. بیان ARC با رشد غیرطبیعی سلول همراه است (۱۲).

فیبروبلاست‌ها نقش مهمی در تنظیم ترکیب و میزان ماتریکس خارج سلولی ایفا می‌کنند. ROS تولید کلاژن را توسط فیبروبلاست‌های قلبی کاهش می‌دهد و فعالیت ماتریکس متالوپروتئاز (MMP) را افزایش می‌دهد. ROS فعالیت ماتریکس متالوپروتئاز تام را ۵۰ درصد افزایش می‌دهد که اغلب با افزایش MMP1، MMP2 و MMP9 همراه است. در نتیجه ساختار کلی قلب مختل می‌شود (۱۳). افزایش میزان MMP9 در خون به‌عنوان یک عامل خطر مهم برای CAD شناخته شده است (۱۴).

در این مطالعه، ما ارتباط بین ژنوتیپ‌های null GSTT1 و GSTM1 را با بیماری CAD بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری ما شامل ۱۹۱ بیمار مبتلا به CAD و ۱۹۱ فرد به‌عنوان گروه کنترل بود که توسط متخصص قلب و عروق بیمارستان آیت‌الله موسوی زنجان و با معیارهای ورود و خروج زیر انتخاب شدند.

۱- بیمارانی که آنژیوگرافی برایشان انجام شده بود و حداقل یک رگ بالای ۵۰٪ تنگی داشتند.

۲- وجود سابقه مستند سکته قلبی (MI) که توسط متخصص قلب و عروق با بررسی سابقه بیماران، الکتروکاردیوگرافی و آنژیوگرافی تأیید شد.

۳- بیماران به غیر از بیماری‌های قلبی عروقی سابقه ابتلا به بیماری‌های دیگر از جمله سرطان، بیماری کبد، بیماری کلیوی، سیروز کبدی، هپاتیت، بیماری‌های خود ایمنی و غیره را نداشتند.

۴- گروه کنترل پس از اطمینان از سلامت قلب و عروق انتخاب شدند. همچنین، گروه کنترل سابقه بیماری مزمن، سابقه درد قفسه سینه، فشار خون بالا یا هر بیماری خاص دیگر را نداشتند.

داده‌های مربوط به پروفایل لیپیدی، عادت به سیگار کشیدن، فشار خون بالا (فشارخون سیستولیک>۱۴۰ میلی‌متر جیوه و/ یا فشار خون دیاستولیک>۹۰ میلی‌متر جیوه) و دیابت (قند خون ناشتا>۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) جمع‌آوری شد.

پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، خونگیری وریدی انجام شد. نمونه‌های خون به ویال حاوی اتیلن دی آمین تتراستیک اسید منتقل و سانتریفیوژ شدند. از پلاسما برای سنجش‌های بیوشیمیایی مانند پروفایل لیپیدی و قند خونبا روش کالریمتری استفاده شد (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران).

DNA با استفاده از کیت جداسازی طبق دستورالعمل شرکت استخراج شد (Favorgen, Ping-Tung, Taiwan).

از سه جفت آغازگر زیر برای انجام multiplex-PCR استفاده شد.

پرایمر GSTM1

F: GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAGC)

(R: GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G

پرایمر GSTT1

F: TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC)

(R: TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA

پرایمر بتا-گلوبین

F: CAACTTCATCCACGTTCACC)

(R: GAAGAGCCAAGGACAGGTAC

محتویات هر میکروتیوپ شامل ۱ میکرولیتر DNA(≃100 ng)، 10 میکرولیتر از ۲ x hot start master mix(Ampliqon، Odense، دانمارک)، ۱ میکرولیتر از هر یک پرایمرهای مخلوط شده forward و reverse GSTT1، GSTM1 و B-globin(25/0μM) و ۶ میکرولیتر آب مقطر بود که به ترموسیکلر منتقل شد. برای الکتروفورز کردن محصولات multiplex-PCR ژل آگارز ۲/۵٪ رنگ‌آمیزی شده با لکه سبز SYBR استفاده شد. در صورت وجود ژن GSTT1 یا GSTM1، به‌ترتیب باندهایی با طول ۴۵۹ جفت باز و ۲۱۹ جفت باز مشاهده شد. در صورت حذف هر یک از این دو ژن، نوار مرتبط با آنها مشاهده نمی‌شود. β-globin (۲۱۶ جفت باز) به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد.

در این مطالعه مورد–شاهدی، اطلاعات کمی عددی به‌عنوان میانگین ± انحراف معیار گزارش شد و با استفاده از آزمون t Student بین گروه‌ها مقایسه شدند. متغیرها اطلاعات کیفی به‌صورت فراوانی مطلق و درصد فراوانی

گزارش شد که با استفاده از آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر، مقایسه بین گروه‌ها انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, Ill) انجام شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

رضایت آگاهانه از کل افراد اخذ شد. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زنجان (کد اخلاق: ZUMS.REC. 1398.432) این تحقیق را تأیید کرده است.

نتایج

۱۹۱ بیمار مبتلا به CAD و ۱۹۱ فرد سالم تأیید شده توسط متخصص قلب و عروق، جامعه آماری مطالعه را تشکیل داد. برخی از اطلاعات بالینی افراد از جمله تری‌گلیسرید (P<۰/۰۰۱)، LDL-C (P<۰/۰۰۱)، کلسترول (P<۰/۰۰۱)، مصرف سیگار (P=۰/۰۰۲)، دیابت (P=۰/۰۰۱) و فشار خون بالا (P<۰/۰۰۱) با خطر CAD ارتباط معنی‌داری داشت. رابطه معنی‌داری بین سن (P=۰/۳۸۲)، جنس (P=۰/۸۳۸)، سطح HDL-C (P=۰/۹۲۶) و خطر CAD (جدول ۱) یافت نشد.

فراوانی ژنوتیپ GSTM1 null به‌ترتیب در بیماران ۴۹/۷ و در گروه شاهد ۳۷/۷ درصد بود. خطر ابتلا به CAD در افراد با ژنوتیپ null GSTM1 حدود ۱/۶۴ برابر گروه کنترل بود (OR=۱/۶۴، P=۰/۰۱۸) (جدول ۲).

ژنوتیپ GSTM1 null بین افراد زیر ۶۰ سال و بالای ۶۰ سال مقایسه شد. نتایج نشان داد که تنوع قابل توجهی در ژنوتیپ GSTM1 null بین گروه بیمار و کنترل فقط در رده سنی بالای ۶۰ سال وجود داشت. بنابراین ژنوتیپ GSTM1 null ممکن است در بروز CAD دیررس نقش داشته باشد (P=۰/۰۴۶) (جدول ۳).

ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ GSTT1 null و بیماری عروق کرونری مشاهده نشد. همچنین بین بروز زودرس یا دیررس CAD و ژنوتیپ null GSTT1 (P>۰/۰۵) رابطه معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۲ و ۴).

جدول ۱- اطلاعات بالینی و دموگرافیک گروه بیمار و شاهد

متغیرها	گروه بیمار n (%)	گروه شاهد n (%)	P.V
فشار خون بالا	۵۰ (٪۲۶/۲)	۱۹ (٪۹/۹)	#<۰/۰۰۱
دیابت	۴۲ (٪۲۲/۰)	۱۹ (٪۹/۹)	❋۰/۰۰۱
مصرف سیگار	۴۸ (٪۲۵/۱)	۲۴ (٪ ۱۲/۶)	#۰/۰۰۲
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۹۱/۲۶ ± ۸۱/۷۲	۱۶۲/۱۷ ± ۶۸/۶۸	<۰/۰۰۱
کلسترول (mg/dl)	۲۰۵/۵۶ ± ۶۱/۷۳	۱۷۱/۸۱ ± ۴۳/۲۱	<۰/۰۰۱
HDL-C (mg/dl)	۴۲/۴۸ ±۱۱/۶۷	۴۲/۵۹ ±۱۱/۴۹	۰/۹۲۶
LDL-C (mg/dl)	۱۰۹/۴۲ ± ۴۰/۵۹	۹۴/۳۱ ± ۳۴/۰۶	<۰/۰۰۱
سن	۱۱/۵۳ ±۵۸/۹۵	±۱۶/۲۵۵۷/۶۸	۰/۳۸۲
جنس (مرد/زن)	۹۸(٪۵۱/۳)/۹۳(٪۴۸/۷)	۹۶(٪۵۰/۳)/۹۵(٪۴۹/۷)	#۰/۸۳۸

n: تعداد، HDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، LDL-C: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین
همه داده‌ها به جز فشار خون بالا، دیابت و سیگار کشیدن به‌صورت میانگین ±انحراف معیار بیان شده است.
❋P با آزمون دقیق فیشر محاسبه شد. # ارزش‌ها با آزمون مجذور کای محاسبه شد.

جدول ۲- توزیع ژنوتیپی و GSTM1 در دو گروه سنی بالای و زیر ۶۰ سال

ژنوتیپ	گروه CAD (n=۱۹۱)	گروه شاهد (n=۱۹۱)	OR (95% CI)	P.V
Non null GSTM1	۹۶(٪۵۰/۳)	۱۱۹(٪۶۲/۳)	ژنوتیپ مرجع	
Null GSTM1	۹۵(٪۴۹/۷)	۷۲(٪۳۷/۷)	۱/۶۴(۱/۰۹–۲/۴۶)	۰/۰۱۸
Non null GSTT1	۱۵۰(٪۷۸/۵)	۱۵۹(٪۸۳/۲)	ژنوتیپ مرجع	
Null GSTT1	۴۱(٪۲۱/۵)	۳۲(٪۱۶/۸)	۱/۳۶(۰/۸۱–۲/۲۷)	۰/۲۴۲

Null: ژنوتیپی که در آن ژن GSTM1 حذف شده است. Non null: ژنوتیپی که در آن ژن GSTM1 حذف نشده است.

جدول ۳- توزیع ژنوتیپی GSTM1 در دو گروه سنی بالای و زیر ٦٠ سال

ژنوتیپ‌های GSTM1	۶۰ سال<گروه سنی		۶۰ سال>گروه سنی	
	شاهد	بیمار	شاهد	بیمار
	n=۸۷	n=۹۱	n=۱۰۴	n=۱۰۰
Non null	۵۵(٪۶۳/۲)	۴۴(٪۴۸/۴)	۶۴(٪۶۱/۵)	۵۲(٪۵۲/۰)
Null	۳۲(٪۳۶/۸)	۴۷(٪۵۱/۶)	۴۰(٪۳۸/۵)	۴۸(٪۴۸/۰)
	P=۰/۰۴۶ *df*=۱ χ2=۳/۹۸ OR=۱/۸۳ ٪۹۵CI(۱/۰۰-۳/۳۴)		P= ۰/۱۶۹ *df*=۱ χ2=۱/۸۹	

df: درجه‌ی آزادی، χ2: کای دو، P: خطای نوع اول
Null: ژنوتیپی که در آن ژن GSTM1 حذف شده است. Non null: ژنوتیپی که در آن ژن GSTM1 حذف نشده است.
OR= نسبت شانس CI= دامنه اطمینان

جدول ٤- توزیع ژنوتیپیGSTT1 در دو گروه سنی بالای و زیر ٦٠ سال

ژنوتیپ‌های GSTT1	۶۰ سال > گروه سنی		۶۰ سال < گروه سنی	
	شاهد (n=۸۷)	بیمار (n=۹۱)	شاهد (n=۱۰۴)	بیمار (n=۱۰۰)
Non null	۷۵(٪۸۶/۲)	۷۳(٪۸۰/۲)	۸۴(٪۸۰/۸)	۷۷(٪۷۷/۰)
Null	۱۲(٪۱۳/۸)	۱۸(٪۱۹/۸)	۲۰(٪۱۹/۲)	۲۳(٪۲۳/۰)
	P=۰/۲۸۶ df=۱ χ2=۱/۱۴		P= ۰/۵۰۹ df=۱ χ2=۰/۴۳۵	

df: درجه‌ی آزادی، χ2: کای دو، P: خطای نوع اول
Null: ژنوتیپی که در آن ژن GSTT1 حذف شده است. Non null: ژنوتیپی که در آن ژن GSTT1 حذف نشده است.

بحث

هدف ما در این مطالعه بررسی چند شکلی GSTT1 و GSTM1 به‌عنوان یک عامل خطر بیماری CAD برای استفاده در تشخیص و درمان بیماران منطقه بود.

خلاصه‌ای از نتایج مطالعه ما به شرح زیر است:

ژنوتیپ null GSTM1 خطر ابتلا به CAD را افزایش می‌دهد.

ژنوتیپ null GSTM1 یک عامل خطر برای CAD دیر رس است.

ژنوتیپ null GSTT1 با خطر CAD ارتباطی نداشت.

آنزیم GST از اجزای سلولی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴). با توجه به شیوع بالای CAD در جهان، تعداد مطالعات در مورد تأثیر چند شکلی GST بر CAD بسیار محدود است. همچنین نتایج متنوع و گاهی متناقض هستند که ممکن است تا حدی به‌دلیل تفاوت‌های قومی در جمعیت‌های مورد مطالعه باشد.

ارتباط ژنوتیپ‌های null GSTM1 و GSTT1 با CAD در کشورهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متفاوتی گزارش شده است. در مطالعه ما، شیوع ژنوتیپ null GSTM1 در گروه شاهد و بیمار به‌ترتیب ۳۷/۷ و ۴۹/۷ درصد بود و بین ژنوتیپ null GSTM1 و بیماری عروق کرونری رابطه معنی‌داری وجود داشت. نتایج برخی از مطالعات با نتایج مطالعه ما (۱۷-۱۵) مطابقت داشت و برخی از آنها (۲۱-۱۸) مطابق نبودند. نتایج ما نزدیک به نتایج گروبیسا و همکاران بود (۲۲). در برخی مطالعات شیوع ژنوتیپ null GSTM1 گروه کنترل بیشتر (۴۶/۵، ۴۶/۷، ۵۰/۹) (۱۸، ۱۹ و ۲۱) و در برخی از مطالعات کمتر (۲۶، ۲۰/۷)از مطالعه ما بود (۲۳ و ۱۷).

تفاوت شیوع ژنوتیپ null GSTT1 بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج برخی از مطالعات با نتایج مطالعه ما مطابقت داشت (۱۷، ۱۸ و ۱۹) و برخی از مطالعات هم راستا با نتایج ما نبود (۱۵). برخی مطالعات دیگر نیز نقش محافظتی برای GSTT1 گزارش کرده‌اند (۱۶، ۲۰ و ۲۴). شیوع ژنوتیپ null GSTT1 در گروه شاهد به‌ترتیب ۱۶/۸ و ۲۱/۵ درصد بود. نتایج ما نزدیک به نتایج گروبیسا، تسپینار، کادیوگلو و همکاران بود (۱۷، ۱۸، ۲۱ و ۲۲). شیوع ژنوتیپ null GSTT1 در گروه کنترل در برخی از مطالعات بیشتر (۳۵٪) از مطالعه ما بیان شده است (۲۴). در بیماران مراجعه‌کننده به مرکز قلب و عروق شهید رجایی، ژنوتیپ‌های null GSTT1 و GSTM1 خطر CAD را افزایش نداد (۱۹).

نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ null GSTM1 یک عامل خطر برای CAD دیررس است. پیاستینی همکاران گزارش کردند که ژنوتیپ null GSTM1 یک عامل خطر برای شروع دیررس بیماری آلزایمر است (۲۵).

مطالعه ما نشان داد که توزیع ژنوتیپ null GSTM1 فقط در مردان بین گروه بیمار و کنترل متفاوت است. این ممکن است به این دلیل باشد که مردان بیشتر در معرض سموم و خطرات شغلی قرار دارند در نتیجه این عوامل منجر به بروز بیشتر بیماری‌های قلبی- عروقی در مردان می‌شوند و یا ممکن است به‌دلیل تعامل سایر عوامل خطر با ژنوتیپ null GSTM1 باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه کمال تشکر را داریم. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد است و از لحاظ مالی توسط دانشگاه علوم پزشکی زنجان با شماره پایان‌نامه A-12-

130-19 حمایت شده است. کد اخلاق این مطالعه ZUMS.REC. 1398.432 است.

References

1. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. Am J Cardiol 2003;92:10i-8i. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00504-6
2. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation 2017;136:e1-e23. doi: 10.1161/cir.0000000000000510
3. Shukla H, Mason JL, Sabyah A. Identifying genetic markers associated with susceptibility to cardiovascular diseases. Future Sci OA 2019;5:Fso350. doi: 10.4155/fsoa-2018-0031
4. Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:51-88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
5. Lu SC. Glutathione synthesis. Biochim Biophys Acta 2013;1830:3143-53. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008
6. Babu KA, Rao KL, Kanakavalli MK, Suryanarayana VV, Deenadayal M, Singh L. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. Reprod Biomed Online 2004;9:194-200. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62129-3
7. McCord JM. Free radicals and myocardial ischemia: overview and outlook. Free Radic Biol Med 1988;4:9-14. doi: 10.1016/0891-5849(88)90005-6
8. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. Am J Med 2000;109:315-23. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00467-8
9. Niki E. Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density lipoprotein oxidation and vitamin E revisited. J Clin Biochem Nutr 2011;48:3-7. doi: 10.3164/jcbn.11-007FR
10. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. J Hypertens 2000;18:655-73. doi: 10.1097/00004872-200018060-00002
11. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. J Mol Cell Cardiol 2002;34:379-88. doi: 10.1006/jmcc.2002.1526
12. Yu Z, Li Q, An Y, Chen X, Liu Z, Li Z, et al. Role of apoptosis repressor with caspase recruitment domain (ARC) in cancer. Oncol Lett 2019;18:5691-8. doi: 10.3892/ol.2019.10981
13. Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, Ide T, Suematsu N, Satoh S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress. Circ Res 2000;87:392-8. doi: 10.1161/01.res.87.5.392
. Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltanpour MS. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. J Res Med Sci 2017;22:8. doi: 10.4103/1735-1995.199088
15. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, Dzimiri N. T null and M null genotypes of the glutathione S-transferase gene are risk factor for CAD independent of smoking. BMC Med Genet 2006;7:38. doi: 10.1186/1471-2350-7-38
16. Bhatti JS, Vijayvergiya R, Singh B, Bhatti GK. Genetic susceptibility of glutathione S-transferase genes (GSTM1/T1 and P1) to coronary artery disease in Asian Indians. Ann Hum Genet 2018;82:448-56. doi: 10.1111/ahg.12274
17. Mir R, Bhat MA, Javaid J, Shah N, Kumar P, Sharma E, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 (rs4025935 and rs71748309) null genotypes are associated with increased susceptibility to coronary artery disease in Indian populations. Acta Cardiol 2016;71:678-84. doi: 10.2143/ac.71.6.3178186
18. Kadıoğlu E, Taçoy G, Özçağlı E, Okyay K, Akboğa MK, Çengel A, et al. The role of oxidative DNA damage and GSTM1, GSTT1, and hOGG1 gene polymorphisms in coronary artery disease risk. Anatol J Cardiol 2016;16:931-8. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6697
19. Pourkeramati A, Zare Mehrjardi E, Dehghan Tezerjani M, Seifati SM. Association of GSTP1, GSTT1 and GSTM1 Gene Variants with Coronary Artery Disease in Iranian Population: A Case-Control Study. Int J Gen Med 2020;13:249-59. doi: 10.2147/ijgm.S252552
20. Singh N, Sinha N, Kumar S, Pandey CM, Agrawal S. Glutathione S-transferase gene polymorphism as a susceptibility factor for acute myocardial infarction and smoking in the North Indian population. Cardiology 2011;118:16-21. doi: 10.1159/000324066
21. Taspinar M, Aydos S, Sakiragaoglu O, Duzen IV, Yalcinkaya A, Oztuna D, et al. Impact of genetic variations of the CYP1A1, GSTT1, and GSTM1 genes on the risk of coronary artery disease. DNA Cell Biol 2012;31:211-8. doi: 10.1089/dna.2011.1252
22. Grubisa I, Otasevic P, Vucinic N, Milicic B, Jozic T, Krstic S, et al. Combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are strong risk factors for atherogenesis in a Serbian population. Genet Mol Biol 2018;41:35-40. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2017-0034
23. Girisha KM, Gilmour A, Mastana S, Singh VP, Sinha N, Tewari S, et al. T1 and M1 polymorphism in glutathione S-transferase gene and coronary artery disease in North Indian population. Indian J Med Sci2004;58:520-6.
24. Moraes M, e Silva K, Lagares M, Barbosa A, Martins J, Campedelli F, et al. Polymorphism of the genes eNOS, GSTT1 and GSTM1 are significantly associated with atherosclerotic disease in hypertensive patient. Genet Mol Res 2019;18: gmr18089.
25. Piacentini S, Polimanti R, Squitti R, Ventriglia M, Cassetta E, Vernieri F, et al. GSTM1 null genotype as risk factor for late-onset Alzheimer's disease in Italian patients. J Neurol Sci 2012;317:137-40. doi: 10.1016/j.jns.2012.01.026

Journal of Knowledge & Health
in Basic Medical Sciences 2023; Vol 18, No 1

DOI: 10.22100/jkh.v18i1.2766

Orginal Article

Frequency of Glutathione S-Transferees M1 and T1 Null Genotypes in Coronary Artery Patients Compared to the Control Group

Mahsa Eskandari (Ph.D.)[1], Mohammad Soleiman Soltanpour (Ph.D.)[2*], Khalil Mahmoodi (Ph.D.)[3], Koorosh Kamali (Ph.D.)[4], Ali Awsat Mellati (Ph.D.)[5]

1- Dep. of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
2- Dept. of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
3- Dept. of Cardiology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
4- Dept. of Public Health, School of Public Health, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.
5- Zanjan Metabolic Diseases Research Center, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran.

Received: 20 October 2021**, Accepted:** 9 January 2022

Abstract:

Introduction: *Coronary artery disease (CAD) is the most common type of heart disease and so it is important to identify risk factors of CAD. Reactive oxygen species (ROS) contribute to the genesis and the progression of CAD by affecting different pathways. The glutathione S-transferase is an enzyme that reduces ROS in the body. Therefore, polymorphisms that affect the activity of these enzymes must be recognized.*

Methods: *After collecting samples from 191 CAD patients and 191 healthy individuals identified by a cardiologist, the multiplex-polymerase chain reaction (multiplex-PCR) technique was used to diagnose null genotypes of glutathione S transferase T1(GSTT1) and M1(GSTM1). The lipid profile was assessed by the conventional colorimetric method.*

Results: *The results indicated that the frequency of null genotypes of GSTM1 and GSTT1 in patients was 49.7% and 21.5%, respectively. However, in the control group, it was 37.7% and 16.8%, respectively. Only the null genotype of GSTM1 was associated with CAD (P=0.018, OR=1.46). Further analysis confirmed that the GSTM1 null genotype was not a significant risk factor for early-onset CAD (P=0.169).*

Conclusion: *In conclusion, the GSTM1 null genotype is involved in the susceptivity to CAD in the study population.*

Keywords: Multiplex-PCR, CAD, GSTM1, GSTT1.

Conflict of Interest: No

***Corresponding author:** *M. Soleiman Soltanpour*, ***Email**: soltanpourm@zums.ac.ir*

Citation: Eskandari M, Soltanpour MS, Mahmoodi Kh, Kamali K, Awsat Mellati A. Frequency of glutathione S-transferees M1 and T1 null genotypes in coronary artery patients compared to the control group. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;18(1):17-22.