

فهرست مطالب

۱	فصل اول.....	
۱	مقدمه.....	
۳	پاتوفیزیولوژی.....	۱-۱
۵	تشکیل سلول های کف آلود.....	۲-۱
۶	ضایعه آترواسکلروتیک.....	۳-۱
۸	تظاهرات بالینی.....	۴-۱
۹	عوامل خطر در بیماری شریان کرونری.....	۵-۱
۹	عوامل خطر قابل اصلاح.....	۱-۵-۱
۹	عوامل خطر غیر قابل اصلاح.....	۲-۵-۱
۱۰	آترواسکلروز: ژن ها و محیط زیست.....	۶-۱
۱۱	ژن های دخیل در متابولیسم لیپید.....	۷-۱
۱۳	ژن ABCA1.....	۱-۷-۱
۱۵	ژن های مرتبط با عملکرد اندوتلیال.....	۸-۱
۱۵	ژن های مرتبط با استرس اکسیداتی.....	۹-۱
۱۶	ژن های مرتبط با التهاب.....	۱۰-۱
۱۷	ژن های مرتبط با remodeling رگی.....	۱۱-۱
۱۸	ژن های مرتبط با ترومبوز شریانی.....	۱۲-۱
۱۹	سایر ژن های تنظیم کننده استعداد به آترواسکلروز.....	۱۳-۱
۲۱	ژن های دخیل در ایجاد بیماری های شریان های کرونری.....	۱۴-۱
۲۳	میتوکندری.....	۱۵-۱
۲۳	میتوکندری در سلول های قلبی.....	۱-۱۵-۱
۲۴	ساختار و عملکرد میتوکندری.....	۲-۱۵-۱
۲۶	ژنوم میتوکندری.....	۳-۱۵-۱
۲۷	تفرق همراه همانندسازی.....	۴-۱۵-۱
۲۸	هموپلاسمی و هتروپلاسمی.....	۵-۱۵-۱
۲۸	وراثت مادری mtDNA.....	۶-۱۵-۱
۲۹	ویژگی های وراثت مادری.....	۷-۱۵-۱
۳۰	نقش استرس های اکسیداتیو در بیماری های میتوکندریایی.....	۸-۱۵-۱
۳۱	جهش های پاتوژن در میتوکندری.....	۹-۱۵-۱
۳۳	جهش هایی که سبب اختلال در میتوکندری می شوند.....	۱۰-۱۵-۱
۳۴	همانندسازی ژنوم میتوکندری.....	۱۱-۱۵-۱

۳۴ سنتز پروتئین در میتوکندری	۱۲-۱۵-۱
۳۶ بیماری‌های میتوکندریایی	۱۳-۱۵-۱
۴۱ درمان بیماری‌های میتوکندریایی	۱۴-۱۵-۱
۴۳ مروری بر تحقیقات گذشته	۱۶-۱
۴۵ آنالیزهای مولکولی جهت مطالعه جهش‌ها در بیماران	
۴۵ واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز	۱۷-۱
۴۶ مراحل اصلی در یک واکنش PCR	۱-۱۷-۱
۴۸ الکتروفورز روی ژل	۱۸-۱
۴۹ پیدا کردن جهش با استفاده از روش SSCP	۱۹-۱
۵۱ تعیین توالی DNA	۲۰-۱
۵۲ تعیین توالی DNA به روش اتوماتیک	۱-۲۰-۱
۵۳ اهداف تحقیق	۲۱-۱
۵۴ فصل دوم	
۵۴ مواد و روش	
۵۵ مواد مورد استفاده	
۵۸ کیت استخراج DNA	۱-۲
۵۹ تکنیک PCR	۲-۲
۵۹ قطعه اول	۱-۲-۲
۶۰ قطعه دوم	۲-۲-۲
۶۰ قطعه سوم	۳-۲-۲
۶۱ الکتروفورز ژل آگارز	۳-۲
۶۱ آنالیز SSCP	۴-۲
۶۱ آماده سازی ژل پلی‌آکریل‌آمید	۱-۴-۲
۶۲ مراحل رنگ آمیزی	۵-۲
۶۴ فصل سوم	
۶۴ نتایج	
۶۵ مشخصات بیماران	۱-۳
۶۶ قطعه اول	۲-۳
۶۸ قطعه دوم	۳-۳
۷۰ قطعه سوم	۴-۳
۷۲ فصل چهارم	
۷۲ بحث و نتیجه گیری	
۷۹ نتیجه گیری	

۸۰	پیشنهادات.....
۸۱	منابع.....

فهرست اشکال:

۳	شکلی از رگ‌های درگیر در آترواسکلروز.....	شکل ۱۱
۵	تصویر میکروسکوپی از رگ‌های درگیر در آترواسکلروز.....	شکل ۲.۱
۶	تشکیل سلول‌های کف آلود در آترواسکلروز.....	شکل ۳.۱
۸	مولکول‌های درگیر در ایجاد آترواسکلروز.....	شکل ۴.۱
۱۰	مولکول‌های عملکردی در ایجاد آترواسکلروز.....	جدول ۱.۱
۱۱	ژن‌های دخیل در متابولیسم لیپید و آترواسکلروز.....	شکل ۵.۱
۱۲	موقعیت کروموزومی LDLRAP1.....	شکل ۶.۱
۱۳	ساختار مولکولی LDLR و LRP.....	شکل ۷.۱
۱۴	ژن‌های مرتبط با متابولیسم لیپید.....	جدول ۲.۱
۱۵	ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو در ایجاد آترواسکلروز.....	شکل ۸.۱
۱۷	نقش مولکول‌های CRP در ایجاد التهاب.....	شکل ۹.۱
۱۸	عملکرد TGF- β 1 در بیماری آترواسکلروز.....	شکل ۱۰.۱
۱۹	نقش ترومبین در بیماری آترواسکلروز.....	شکل ۱۱.۱
۲۰	تنظیم فعالیت PPAR γ	شکل ۱۲.۱
۲۰	سیستم رنین - آنژیوتانسین.....	شکل ۱۳.۱
۲۲	ژن‌های مسئول در بیماری آترواسکلروز.....	جدول ۳.۱
۲۵	تصویر میکروسکوپ الکترونی از میتوکندری.....	شکل ۱۴.۱
۲۷	نقشه ژنوم میتوکندری انسان.....	شکل ۱۵.۱
۳۲	جهش پذیرترین و پلی مورفیک‌ترین <i>tRNA</i>	شکل ۱۶.۱
۳۵	کدهای عمومی.....	شکل ۱۷.۱
۳۶	کدهای میتوکندریایی.....	شکل ۱۸.۱
۴۱،۴۰	بیماری‌های مرتبط با جهش‌های <i>tRNA</i>	جدول ۴.۱
۴۷	واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز.....	شکل ۱۹.۱
۴۸	الکتروفورز.....	شکل ۲۰.۱
۵۰	شکل شماتیک از تکنیک SSCP.....	شکل ۲۱.۱
۵۲	نمایی از تعیین توالی.....	شکل ۲۲.۱
۵۹	شرایط و توالی قطعه اول.....	جدول ۱.۲
۶۰	شرایط و توالی قطعه دوم.....	جدول ۲.۲

۶۰	شرایط و توالی قطعه سوم.....	جدول ۳.۲
۶۵	تصویری از الکتروفورز محصول PCR.....	شکل ۱.۳
۶۶	تصویری از آنالیز SSCP برای قطعه اول.....	شکل ۲.۳
۶۶	تشخیص هتروپلاسمی 5725T>G.....	شکل ۳.۳
۶۷	هم ردیفی تغییر نوکلئوتیدی 5725T>G.....	شکل ۴.۳
۶۸	موقعیت جهش T5711C.....	شکل ۵.۳
۶۸	تصویری از الکتروفورز محصول PCR.....	شکل ۶.۳
۶۸	تصویری از آنالیز SSCP برای قطعه دوم.....	شکل ۷.۳
۶۹	تشخیص هموپلاسمی A5568G.....	شکل ۸.۳
۶۹	هم ردیفی تغییر نوکلئوتیدی A5568G.....	شکل ۹.۳
۷۰	تصویری از الکتروفورز محصول PCR.....	شکل ۱۰.۳
۷۰	تصویری از آنالیز sscp برای قطعه سوم.....	شکل ۱۱.۳
۷۱	جهش‌های گزارش شده در <i>tRNA</i> لیزین.....	شکل ۱۲.۳
۷۴	مشخصات ساختار <i>tRNA</i> های میتوکندری انسان.....	شکل ۱.۴
۷۷	اثر مولکولی جهش‌های نقطه‌ای بر روی <i>tRNA</i>	جدول ۱.۴

چکیده:

مقدمه: آترواسکلروز، دلیل اولیه بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری است که بر عروق بزرگ و متوسط درون بدن اثر می‌گذارد و دربرگیرنده سلول‌ها و ارگان‌های متعدد و شماری فرایند فیزیولوژیکی است. جهش‌های *tRNA* میتوکندری در ارتباط با بیماری‌های متنوعی گزارش شده است. هدف این بررسی شناسایی جهش‌های ژن‌های میتوکندریایی *tRNA*‌های تریپتوفان، آلانین، آسپارتیک اسید، آسپاراژین، سیستئین، لیزین و تیروزین در بیماران ایرانی مبتلا به آترواسکلروز بود.

روش: در این مطالعه ژن‌های *tRNA* در ۷۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت. DNA از لنفوسیت‌های خون محیطی استخراج شد و قطعه‌های مورد نظر با PCR تکثیر گردید. سپس، غربالگری جهش‌ها با تکنیک SSCP مورد بررسی قرار گرفت و نمونه‌های مثبت جهت تعیین توالی ارسال گردید.

نتایج: برای اولین بار، یک جهش هموپلاسمی جدید در *tRNA* تریپتوفان در موقعیت 5568A>G در ۱ فرد بیمار، جهش هموپلاسمی جدید در *tRNA* آسپاراژین در موقعیت 5711T>C در ۴ فرد بیمار و همچنین یک جهش هتروپلاسمی جدید در *tRNA* آسپاراژین در موقعیت 5725T>G در ۳ فرد بیمار گزارش شد.

بحث: بررسی‌های بیوانفورماتیکی مشخص کرده که جهش در ژن‌های *tRNA* میتوکندری باعث تغییر در سطح پایداری و ساختار *tRNA* می‌شود. با فهم ارتباط بین جهش‌های *tRNA* میتوکندریایی و پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی میتوان استراتژی‌های درمانی مناسب را به کار گرفت.

کلمات کلیدی: آترواسکلروز، *tRNA* میتوکندریایی، جهش، PCR-SSCP

فصل اول

مقدمه

آترواسکلروز^۱ یک بیماری سرخرگی چندکانونی^۲ پیچیده مربوط به سرخرگ‌های بزرگ و متوسط است که از برهمکنش فاکتورهای ژنتیکی و محیطی متعدد ایجاد می‌شود (۱). این بیماری عامل عمده مرگ و ناتوانی در کشورهای پیشرفته می‌باشد؛ در حالیکه شیوع آن در کشورهای در حال توسعه نیز سریعاً رو به افزایش است (۲). آترواسکلروز چندین قلمرو رگی شامل کرونر^۳ (CAD)، عروق محیطی^۴ (PAD)، کاروتید، سلول‌ها و ارگان‌های متعددی را طی فرایندهای فیزیولوژیکی خاصی در بر می‌گیرد (۳،۴). علائم این بیماری عبارت است از: اختلال اندوتلیال، التهاب رگ‌ها و افزایش لیپیدها، کلسترول و کلسیم (۵). آترواسکلروز را می‌توان یک فرم از التهاب مزمن ناشی از برهمکنش بین لیپوپروتئین‌های تغییر یافته، ماکروفاژهای مشتق شده از منوسیت، سلول‌های T و عناصر نرمال سلولی دیواره‌ی رگ‌ها در نظر گرفت (۶).

شایع‌ترین علت بیماری قلبی عروقی در ایالات متحده آترواسکلروز می‌باشد که تجمع غیر طبیعی از لیپید یا مواد چربی و بافت فیبروز در امتداد دیواره‌های عروق خونی شریانی است. این مواد باعث ایجاد انسداد و باریک شدن مسیر عروق کرونری شده و در نتیجه جریان خون ارسالی به میوکارد کاهش می‌یابد. آترواسکلروز شامل پاسخ التهابی تکرار شونده، صدمه ایجاد شده در دیواره شریان و تغییرات ناشی از آن در خواص بیوشیمیایی و ساختار دیواره شریان می‌باشد. اطلاعات جدید در زمینه چگونگی پیشرفت آترواسکلروز، دانش ما را از درمان و پیشگیری از این فرایند تهدید کننده حیات، افزایش داده است (۷).

آترواسکلروز می‌تواند به طور مستقیم کلیه را گرفتار کند (مثلاً موجب تنگی شریان کلیوی شود) به علاوه، کلیه مکانی شایع برای آتروآمبولی است. حتی در یک بستر شریانی معین، آترواسکلروز تمایل دارد تا به طور کانونی و مشخص در برخی نواحی مستعد ایجاد شود. برای مثال در گردش

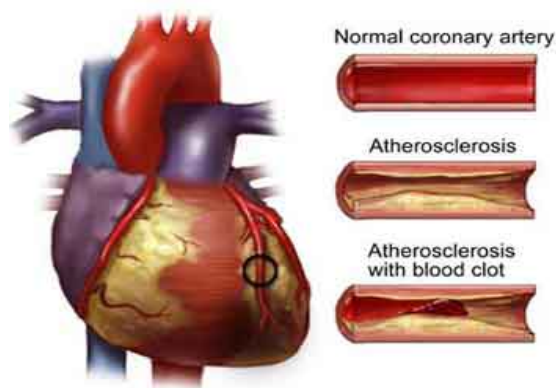
¹. Atherosclerosis

². Multifocal

³. Coronary artery disease

⁴. Peripheral arterial disease

خون کرونر، قسمت پروگزیمال شریان نزولی - قدامی^۱ تمایل خاصی برای بروز بیماری انسدادی آترواسکلروز نشان می‌دهد. به طور مشابهی، تمایل بروز آترواسکلروز در قسمتهای پروگزیمال شریان‌های کلیوی بیشتر است. در واقع، ضایعات آترواسکلروز اغلب در نقاط انشعاب شریان‌ها یعنی محل تلاطم جریان خون تشکیل می‌شوند (۸).



شکل ۱.۱: شمایی از رگ‌های درگیر در آترواسکلروز

۱-۱ پاتوفیزیولوژی:

به نظر می‌رسد که آترواسکلروز از رسوب رشته‌های چربی در لایه اینتیمای (درونی‌ترین لایه رگ‌های متوسط و بزرگ) شریان‌ها منشا می‌گیرد. این ضایعات معمولاً در اوایل زندگی، شاید از دوران کودکی شروع می‌شود. در واقع لایه‌های چربی همیشه منجر به ضایعات پیشرفته‌تر نمی‌شوند. عوامل ژنتیکی و محیطی در گسترش این ضایعات اهمیت دارند. گسترش آترواسکلروز در طول سال‌ها شامل یک پاسخ التهابی است که در اثر صدمه به اندوتلیوم عروقی شروع می‌شود. این صدمه می‌تواند در اثر مصرف سیگار، فشارخون^۲ و عوامل دیگری ایجاد گردد. وجود التهاب اثرات متعددی دارد، مانند: جذب سلول‌های التهابی از جمله منوسیت‌ها (ماکروفاژها) و تحت تاثیر قراردادن دیواره عروق. ماکروفاژها، لیپیدها را می‌بلعند و بصورت سلول‌های کف آلود^۳ در می‌آیند

^۱. Anterior Descending

^۲. Hypertension

^۳. Foam cells

که چربی را به داخل دیواره شریان‌ها منتقل می‌کنند. همچنین ماکروفاژهای فعال شده مواد بیوشیمیایی آزاد می‌کنند که صدمه بیشتری به آندوتلیوم وارد کرده و باعث جذب پلاکت‌ها گردیده و فرایند انعقاد شروع می‌شود (۹).

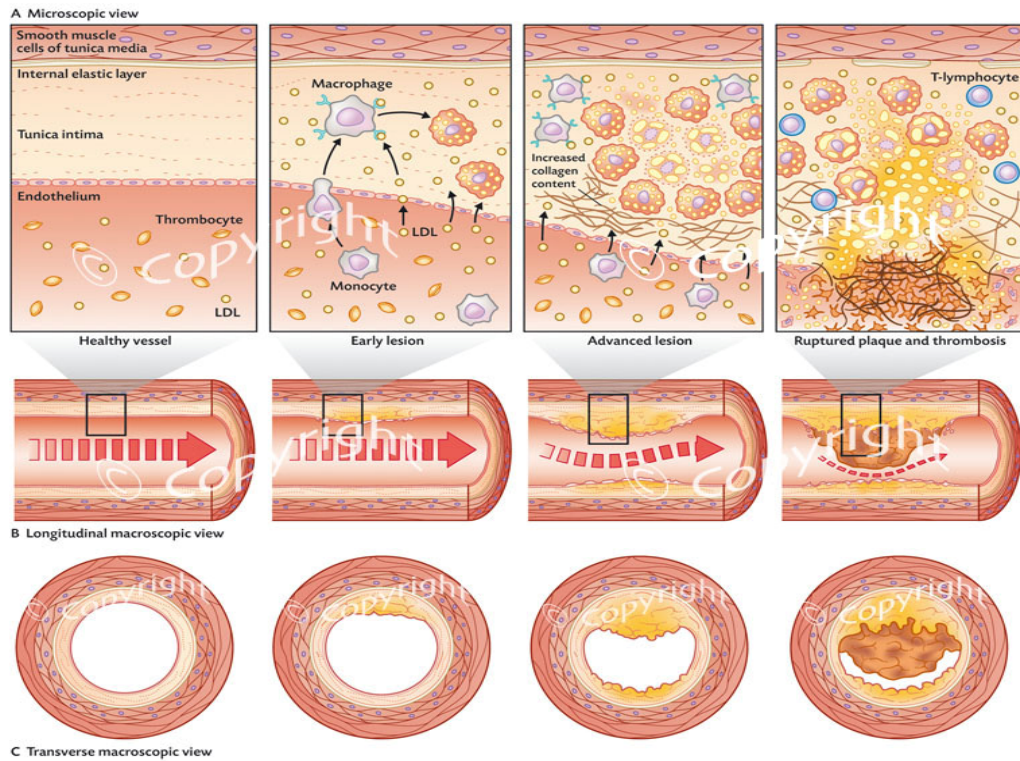
سپس سلول‌های عضله صاف دیواره رگ، به آرامی شروع به تزايد کرده و یک پوشش فیبروزی روی هسته محتوی چربی و ترشحات التهابی ایجاد می‌کنند. این رسوبات به نام آتروم^۱ یا پلاک^۲ نامیده شده که به داخل لومن رگ گسترش یافته و آن را تنگ می‌نماید و در نهایت منجر به انسداد جریان خون می‌شود. پلاک براساس درجه التهاب و ضخامت ایجاد شده در پوشش فیبروزی ممکن است پایدار یا غیرپایدار باشد. اگر پوشش فیبروزی پلاک ضخیم بوده و محتوی چربی آن تا حدودی پایدار باشد، می‌تواند در مقابل فشار جریان خون و حرکت رگ مقاومت نماید. در صورتی که پوشش فیبروزی نازک بوده و فرایند التهاب ادامه داشته باشد، ضایعه پلاک آسیب پذیر^۳ نامیده می‌شود. در این نقطه هسته لیپیدی می‌تواند رشد کند و منجر به پارگی و خونریزی درون پلاک گردد. پلاک پاره شده، منشا تشکیل ترومبوز^۴ است. ترومبوز می‌تواند باعث انسداد جریان خون گردیده و منجر به سندرم حاد کرونری گردد. در صورتیکه این روند سریع باشد، می‌تواند منجر به انفارکتوس حاد میوکارد شود. وقتی انفارکتوس میوکارد اتفاق بیفتد، قسمتی از عضله قلب نکروزه خواهد شد (۱۰). هر چند شایع‌ترین علت بیماری قلبی، آترواسکلروز شریان‌های کرونری است، فرایندهای دیگری نیز می‌توانند جریان خون قلب را کاهش دهند. از جمله وازواسپاسم (تنگ شدن یا انقباض ناگهانی) شریان کرونری، صدمه میوکارد در اثر عوامل داخلی یا خارجی، بیماری‌های ساختاری، ناهنجاری‌های مادرزادی، کاهش اکسیژن در دسترس (مثلا به دلیل خونریزی حاد، آنمی، کاهش فشار خون) و افزایش اکسیژن مورد نیاز (مثلا افزایش ضربان قلب، استفاده از کوکائین) (۱۱).

^۱. Atheroma

^۲. plaque

^۳. Complicated plaque

^۴. Thrombosis



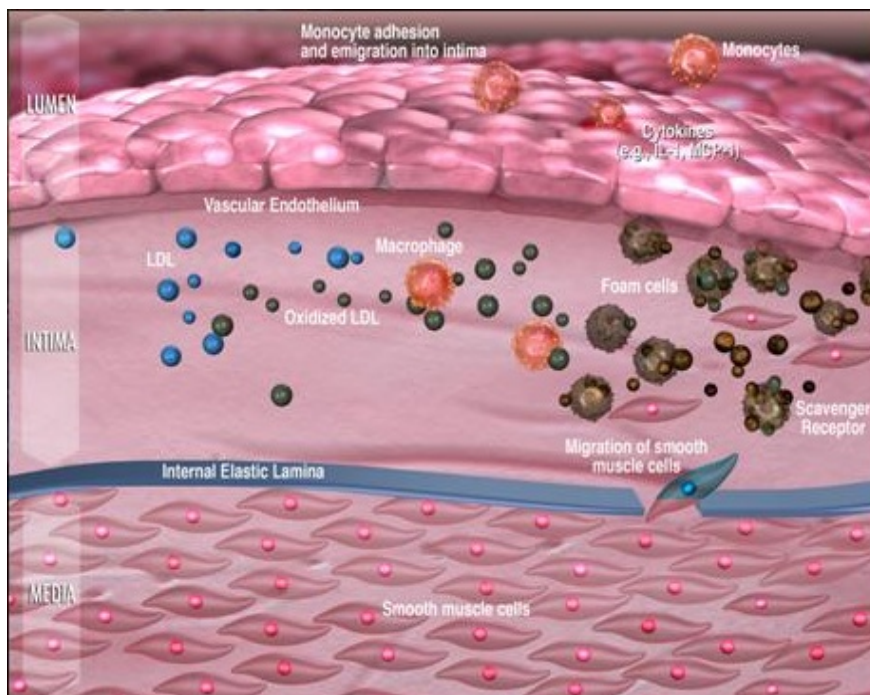
شکل ۲.۱: تصویر شماتیک از رگ‌های درگیر در آترواسکلروز

۲-۱ تشکیل سلولهای کف آلود^۱

بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای پس از مقیم شدن در انتیما به ماکروفاژ تمایز می‌یابند و به سلول‌های کف آلود حاوی لیپید تبدیل می‌شوند. تغییر شکل بیگانه‌خوارهای تک هسته‌ای به سلول‌های کف آلود نیاز به برداشت لیپوپروتئین با اندوسیتوز به واسطه گیرنده دارد. با وجود این‌که، این برداشت لیپید با گیرنده کلاسیک *LDL* میانجیگری می‌شود، با این حال، بیماران و حیوانات فاقد گیرنده‌های کارآمد *LDL* به علل ژنتیکی (مانند مبتلایان به هیپرکلسترولمی فامیلی) دارای ضایعات شریانی فراوان و گزانتوم‌های^۲ خارج شریانی غنی از سلول‌های کف آلود (مشتق از ماکروفاژ) هستند (۱۲).

^۱. Foam Cell Formation

^۲. Xantoma



شکل ۳.۱: تشکیل سلول‌های کف آلود در آترواسکلروز

۳-۱ ضایعه آترواسکلروتیک:

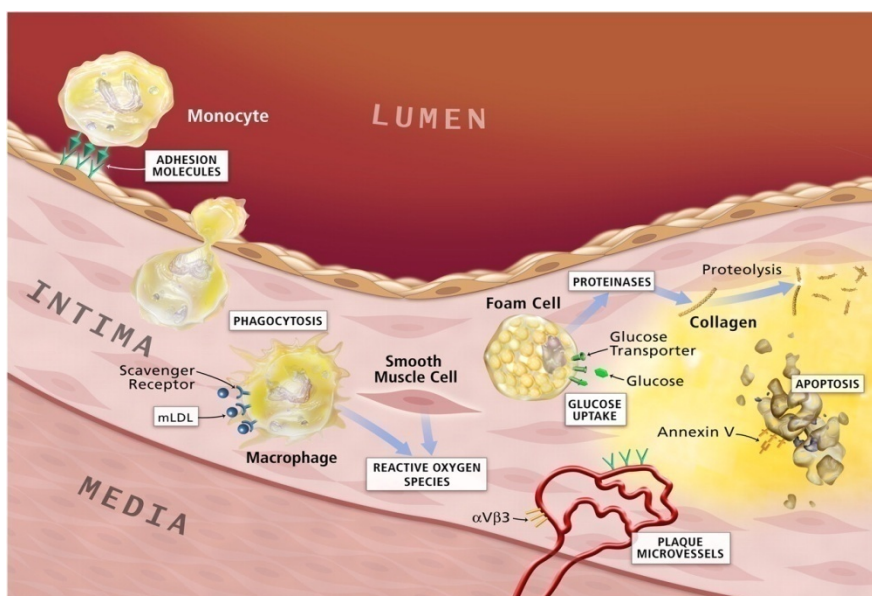
این ضایعه از سلول‌ها، عناصر موجود در بافت همبند، چربی و مواد حاصل از تخریب سلولی تشکیل شده است. سلول‌های التهابی و ایمنی که از خون وارد این ضایعه می‌شوند، یکی از بخش‌های اصلی این ضایعه را تشکیل می‌دهند. باقی سلول‌هایی که در ساختار این ضایعه دیده می‌شوند عبارتند از سلول‌های اندوتلیوم و عضلات صاف. سلول‌هایی با ظاهر حباب دار و کف آلود همراه با قطرات چربی آزاد خارج سلولی، در مرکز ضایعه آترومی دیده می‌شوند که توسط یک سرپوش متشکل از سلول‌های عضلانی و یک ماده زمینه‌ای پر از کلاژن محدود شده‌اند. سلول‌های لنفوسیت T، ماکروفاژها و ماست سل‌ها به این ضایعه نفوذ نموده و به ویژه در کناره‌های ضایعه که برجستگی آن به شکل یک لبه به بخش سالم درونی رگ می‌پیوندد (حالت شانه ماندی در اطراف ضایعه به وجود می‌آورد) به تعداد زیاد دیده می‌شوند. از این محل شانه مانند است که ضایعه آترومی

گسترش می‌یابد. علائم حاکی از فعالیت التهابی در بسیاری از سلول‌های ایمنی موجود در آتروم دیده شده و سیتوکین‌های بسیاری توسط این سلول‌ها تولید می‌گردد (۱۳).

به نظر می‌رسد هیپرکلسترولمی موجب فعال شدن موضعی سلول‌های اندوتلیوم در شریان‌های بزرگ و متوسط گشته و احتباس لیپوپروتئین‌ها، به ویژه با جرم حجمی کم (*LDL*)، در لایه انتیما، عامل اصلی در شروع روند تشکیل آتروم باشد. اکسیداسیون این لیپوپروتئین‌ها توسط رادیکال‌های آزاد که توسط ماکروفاژها تولید می‌گردد و تغییر آنزیمی آن‌ها در انتیما، موجب تولید لیپیدهایی می‌شود که از نظر حیاتی فعال می‌باشند. سلول‌های اندوتلیوم و عضلانی صاف موجود در محیط آتروم ممکن است دارای نقش مهمی نیز در این روند باشند. این لیپوپروتئین‌های اکسید شده باعث آزاد شدن فسفولیپیدهایی می‌شوند که سلول‌های اندوتلیوم را به ویژه در محل‌هایی از رگ که تحت فشار همودینامیک است فعال می‌سازند. *LDL*‌های اکسیده شده، خود محرک واکنش‌های التهابی بوده و موجب جذب مونوسیت‌های خون، بسیج و تکثیر ماکروفاژهای حاصل از مونوسیت‌های جذب شده می‌گردد. این واکنش‌های التهابی برای از بین بردن *LDL*‌های اکسیده شده پدید می‌آید. در این مسیر، چربی‌های اکسیده شده ماکروفاژها را بیشتر فعال کرده و پدیده اکسیداسیون خود را تشدید می‌کنند. در حضور هیپرکلسترولمی، پاسخ‌های التهابی که برای خنثی کردن اثر *LDL*‌های اکسیده شده آغاز می‌شوند نمی‌توانند عملکرد خود را کامل کنند و در عوض چرخه التهاب، اکسیده شدن لیپوپروتئین‌ها و بروز التهاب بیشتر در انتیما باقی می‌ماند (۱۴).

لنفوسیت‌های T از مراحل اولیه در ضایعه آترواسکلروتیک حضور دارند و واکنش‌های التهابی را به صورت یک چرخه معیوب تشدید می‌کنند. سلول‌های ماکروفاژ و عضلات صاف با ولع لیپوپروتئین‌های اکسیده را می‌بلعند و سیتوپلاسم آن‌ها از قطرات حاوی استرهای کلستریل پر شده و به آن‌ها ظاهر حباب دار و کف آلود می‌دهد. هم چنین جریان خون در محل‌هایی از رگ که مستعد ابتلا به آترواسکلروز است (محل دو شاخه شدن شریان) به گونه‌ای است که سلول‌های

اندوتلیوم را تحت فشار قرار می‌دهد. این امر موجب افزایش مولکول‌های چسبنده^۱ در سطح سلول اندوتلیوم می‌شود که قدرت چسبیدن این سلول‌ها را به محیط و سلول‌های دیگر افزایش می‌دهند. همچنین مولکول‌های التهابی در این محیط پر فشار توسط سلول‌های اندوتلیوم بیشتر تولید می‌گردد. به این ترتیب، فشارهای همودینامیک و افزایش لیپوپروتئین‌های خون موجب فعال شدن روند التهاب در دیواره شریان می‌شوند (۱۵).



شکل ۴.۱: مولکول‌های درگیر در ایجاد آترواسکلروز

۴-۱ تظاهرات بالینی:

آترواسکلروز کرونری علائم و عوارضی ایجاد می‌کند که بر حسب محل و درجه باریک شدن قطر شریان، نوع ترومبوز ایجاد شده و انسداد جریان خون میوکارد، متفاوت است. مقاومت در برابر جریان خون معمولاً پیشرونده است که باعث عدم دسترسی کافی به خون شده و در نتیجه

^۱. Adhesion

سلول‌های عضله قلب را از اکسیژن حیاتی مورد نیاز محروم می‌کند. این وضعیت تحت عنوان ایسکمی^۱ شناخته می‌شود.

۵-۱ عوامل خطر در بیماری شریان کرونری :

عوامل خطر قابل درمان، موردی است که قابل کنترل است مانند تغییر الگوی زندگی یا عادت شخصی و یا استفاده از دارو. عوامل خطر غیر قابل درمان شرایطی است که فرد قادر به کنترل آن نیست مثل سن یا وراثت. عامل خطرزا ممکن است مستقل بوده و یا با عوامل دیگر همراه باشد. هر چه عوامل خطر بیشتر باشد، احتمال ابتلا به بیماری شریان کرونری بیشتر است. به افراد در معرض خطر توصیه می‌شود که مراجعات پزشکی منظم و رفتارهای سالم قلبی داشته باشند (۱۶).

۱-۵-۱ عوامل خطر غیرقابل درمان :

سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری قلبی کرونری، افزایش سن (بیشتر از ۴۵ سال برای مردان و بیشتر از ۵۵ سال برای زنان)، جنس (مردان نسبت به زنان در سن پایین تری به CAD مبتلا می‌شوند) و نژاد (در سیاه پوستان نسبت به سفید پوستان میزان بروز بیشتری از بیماری قلبی وجود دارد).

۲-۵-۱ عوامل خطر قابل درمان :

هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار و دخانیات، هیپرتانسیون، دیابت شیرین، سندرم متابولیک، چاقی و عدم فعالیت فیزیکی (۱۷).

^۱. Ischemia

۱-۶ آترواسکلروز: ژن‌ها و محیط زیست

مشخص شده است که سابقه فامیلی از CAD با افزایش خطر ایجاد CAD و نتایج بالینی آن در ارتباط است (۱۲). به هر حال مکانیسم‌هایی که از طریق آن سابقه فامیلی CAD، خطر ابتلا را افزایش می‌دهد، هنوز به خوبی شناخته شده نیست. آترواسکلروز یک بیماری چندعاملی^۱ با فاکتورهای محیطی مشخص و همچنین مبنای ژنتیکی مستحکم و اجتناب‌ناپذیر است. در بسیاری از موارد، فرایند آترواسکلروتیک در نتیجه برهمکنش بین محیط و ترکیب ژنتیکی فرد است. بنابراین، باید هم بر علیه فاکتورهای خطر محیطی و هم ژنتیکی مداخله صورت گیرد. در حالی که نقش فاکتورهای خطر محیطی برای آترواسکلروز از قبیل سیگار، چاقی یا عدم ورزش شناخته شده است، تنها تعداد کمی از فاکتورهای خطر ژنتیکی مشخص شده‌اند. با توجه به آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی عروقی، مشخص شده است تنظیم فشارخون، متابولیسم لیپوپروتئین و هموسیستئین نقش مهمی را در روند ایجاد و پیشرفت بیماری‌های قلبی ایفا می‌کنند (۱۸).

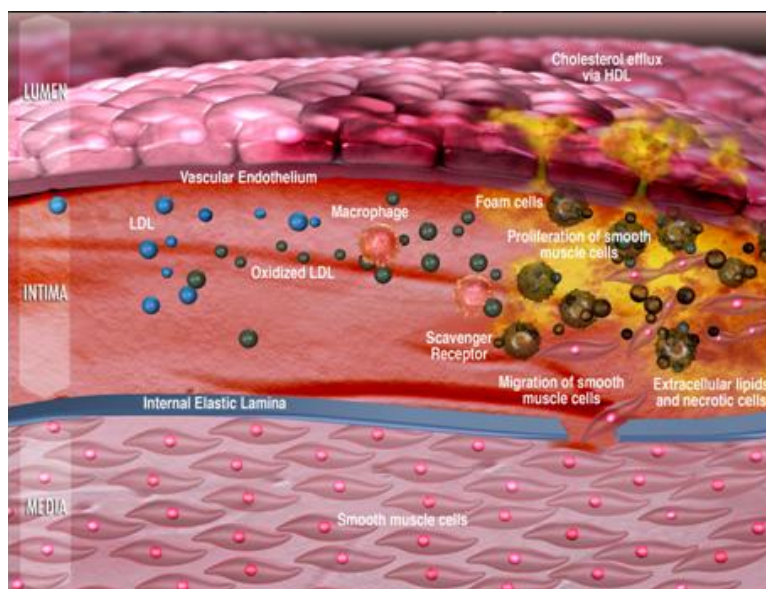
جدول ۱.۱: مولکول‌های عملکردی در ایجاد آترواسکلروز

TABLE 1. Functional Imaging Targets in Atherosclerosis	
Target	Examples
Endothelial activation	Adhesion molecules, class II histocompatibility molecules
Accumulation and activation of cells	White blood cells (especially monocytes), smooth muscle cells
Visualization of inflammatory mediators	Fractalkine, chemokine receptors
Metabolic activity of cells within atherosclerotic plaque	Glucose transport
Apoptosis within atherosclerotic plaque	Phosphatidyl serine
Plaque procoagulant activity	Tissue factor, factor XIII
Proteolytic enzymes	Cathepsin K, matrix-metalloproteinases: gelatinases and collagenases
Reactive oxygen species	Superoxide anion (O_2^-), hypochlorous acid
Angiogenesis markers	Integrin $\alpha_v\beta_3$

¹. Multifactorial

۷-۱ ژن‌های دخیل در متابولیسم لیپید

سطح لیپوپروتئین در خون و برخی اختلالات متابولیسم لیپید به میزان زیادی با شروع و پیشرفت آترواسکلروز در ارتباط هستند. شناسایی اختلالات ژنتیکی که سطح پلاسمایی کلسترول را تحت تاثیر قرار می‌دهند، منجر به شناخت عملکرد آپولیپوپروتئین‌ها و رسپتور *LDL* شده و اهمیت آن‌ها را در تنظیم متابولیسم لیپوپروتئین پلاسمایی مشخص می‌کند. علاوه بر اختلالات تک ژنی، ارتباط بین پلی‌مورفیسم در چندین گروه از ژن‌های دخیل در متابولیسم لیپید و آترواسکلروز مشخص شده است (۱۹).



شکل ۵.۱: ژن‌های دخیل در متابولیسم لیپید و آترواسکلروز

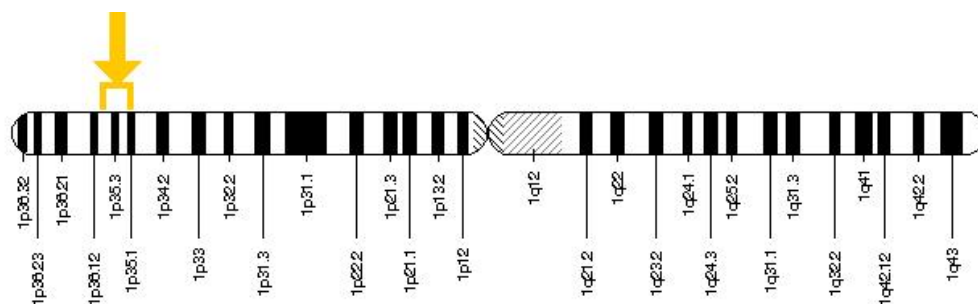
خانواده‌ی ژنی رسپتور لیپوپروتئین با چگالی کم^۱ (*LDLR*) شامل *LDLR*، رسپتور لیپوپروتئین با چگالی بسیار پائین (*VLDLR*)، پروتئین وابسته به رسپتور *LDL*^۲، *LRP1b*، *megalin/LRP2*، *LRP5*، *LRP6* و رسپتور آپولیپوپروتئین *LRP8/۲E*^۳ است (۲۰).

^۱. Low-density lipoprotein receptor

^۲. LDL receptor-related protein

^۳. Apolipoprotein E receptor 2 (apoER2)/LRP8

هایپرکلسترولمی خانوادگی^۱ (FH) یک اختلال اتوزومال غالب است که با کمبود یا عملکرد ناقص *LDLR* همراه است. FH احتمالاً بهترین نمونه از اختلالات تک‌ژنی است که منجر به آترواسکلروز می‌شود. شکل هتروزیگوت آن ۱ از هر ۵۰۰ نفر را در سرتاسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. جهش در ژن‌های *LDLR* منجر به جذب و پردازش ناقص *LDL* می‌شود، که منجر به سطوح بالای *LDL-C* و استعداد بیشتر در تسریع روند آترواسکلروز می‌شود. ژن *LDLR* روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹ واقع شده است و ۵/۳ Kb mRNA را می‌سازد که به یک پروتئین دارای ۸۳۹ اسیدآمینو ترجمه می‌شود. هم‌اکنون بیش از ۱۰۰۰ واریانت از *LDLR* از بیماران مبتلا به FH لیست شده‌اند و این جهش‌ها در همه‌ی دومین‌های عملکردی پروتئین *LDLR* یافت شده‌اند (۱۵). جهش‌ها عملکرد رسپتور *LDL* را از طریق انواعی از مکانیسم‌هایی مختل می‌کنند که شامل تاثیر بر روی سنتز، انتقال، ورود و بازیافت رسپتور است (۱۸). بروز فنوتیپی FH شامل توسعه و شدت آترواسکلروز با توجه به پیشینه‌ی ژنتیکی، رژیم غذایی، جهش در ژن‌های تعدیل‌کننده^۲ و فاکتورهای محیطی و اپی‌ژنتیکی متفاوت است.



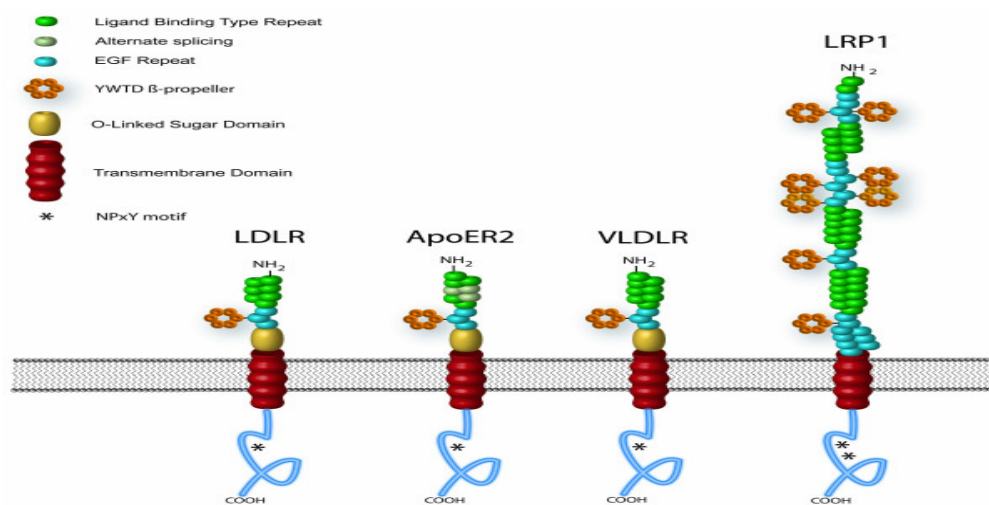
شکل ۶.۱: موقعیت کروموزومی ژن *LDLRAP1*

LRP یک رسپتور چندعملکردی است که در چندین فرایند بیولوژیکی وابسته به آترواسکلروز دخالت دارد. پلی‌مورفیسم‌های ژن *LRP* به خصوص اگزون نسبتاً شایع ۲۲، پلی‌مورفیسم C200T به طور مشخص در ارتباط با خطر زودرس CAD در سفیدپوستان است.

^۱. Familial Hypercholesterolemia

^۲. Modifier

اخیرا در یک مطالعه پیوستگی در یک خانواده با CAD اتوزومال غالب اولیه، یک جهش بدمعنی در *LRP6* که یک co-receptor در مسیر سیگنال دهی Wnt را کد می کند شناسایی شد و مشخص شد با CAD مرتبط است. جهشی که سیستئین را با آرژنین در یک موقعیت شدیداً حفاظت شده‌ی دومین شبه فاکتور رشد اپیدرمال^۱ جایگزین می کند سیگنال دهی Wnt را مختل می کند (۲۱).



شکل ۱.۷: ساختار مولکولی LDLR و LRP

مطالعات اپیدمیولوژیکی زیادی مشخص کرده‌اند که افزایش سطح کلسترول پلاسما به خصوص کلسترول حمل شده در LDL در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی است (۲۰). آپولیپوپروتئین B (apoB) یک گلیکوپروتئین کلیدی در گیر در متابولیسم لیپوپروتئین است. ژن apoB با سایت‌های پلی مورفیک متعدد مشخص می‌شود. جهش در ژن *apoB-100* که آپولیپوپروتئین *B-100* را کد می کند موجب کاهش اتصال آپولیپوپروتئین *B-100* به LDL پلاسمایی می شود (۲۲).

۱-۷-۱ ژن *ABCA1*

افزایش *HDL-C* رابطه معکوس با بروز بیماری های قلبی عروقی دارد، این عمل پیشگیرانه *HDL* بر اثر نقش آن در فرآیند انتقال معکوس کلسترول (RCT) رخ می دهد. این فرآیند شامل

^۱. Epidermal growth factor-like domain

جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی و بازگرداندن آن به کبد جهت تشکیل صفراست. RCT شامل خروج کلسترول و فسفولیپید از سلول ناقل، تشکیل ذرات پری بتا و استریفه شدن کلسترول توسط آنزیم LCAT جهت تشکیل ذرات بالغ HDL است. بدین ترتیب احتمالاً شناخت فعال‌کننده‌های ژن *ABCA1* و مراحل اصلی RCT می‌توانند تاثیر مفیدی بر پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی داشته باشد (۲۳، ۲۴).

جدول ۲.۱: ژن‌های مرتبط با متابولیسم لیپید

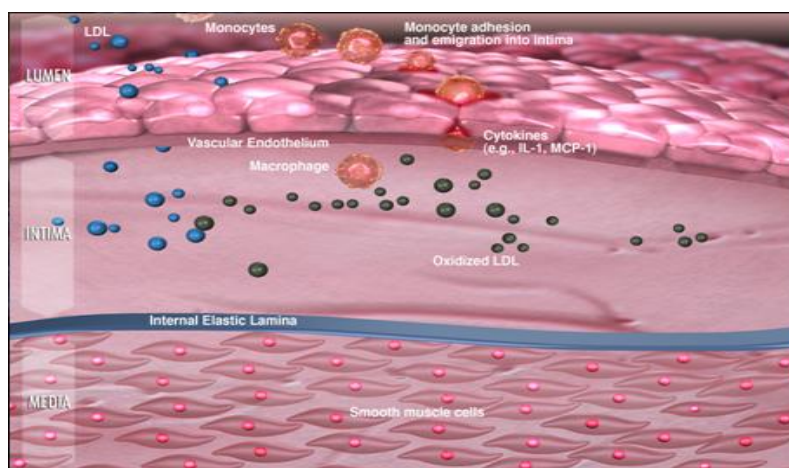
Gene	Disease	Mode of inheritance and biochemical/clinical presentations
LDLR	Familial hypercholesterolemia	Autosomal dominant, high LDL
APOB	Familial ligand-defective apoB-100	Autosomal dominant, high LDL
LDLRAP1	Familial hypercholesterolemia	Autosomal dominant, high LDL
LCAT	Familial LCAT deficiency	Rare, autosomal recessive, low HDL; hypertriglyceridemia, early atherosclerosis presentation is uncommon
ABCA1	Tangier disease	Autosomal codominant, absent or very low HDL
APOA1	Familial apolipoprotein A-I deficiency	Autosomal recessive, very low HDL-C level in the presence of normal VLDL cholesterol and LDL-C levels
LRP6	Familial CAD	Rare, autosomal dominant, hyperlipidemia, hypertension, and diabetes, osteoporosis

۸-۱ ژن‌های مرتبط با عملکرد اندوتلیال

اختلال اندوتلیال نقش مهمی در پیشرفت و توسعه آترواسکلروز ایفا می‌کند. کاهش میزان در دسترس بودن حیاتی^۱ نیتریک اکسید (NO) تولید شده از NO سنتاز اندوتلیالی (eNOS) موجب آسیب به عضلات می‌شود. NO همچنین از تجمع پلاکت‌ها، اتصال لکوسیت به اندوتلیوم و رشد سلول ماهیچه‌ای صاف رگی^۲ (VSMC) جلوگیری می‌کند (۲۵).

۹-۱ ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو

گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) به طور پیچیده‌ای در توسعه آترواسکلروز دخالت دارند. سیستم NADH/NADPH اکسیداز که یک منبع کلیدی آنیون‌های سوپراکسید در عروق خونی است، بر پراکسیداسیون لیپید و آترواسکلروز اثر می‌گذارد. ژن *CYBA*، *p22phox* را که یک ترکیب NADPH اکسیداز است را کد می‌کند. پلی‌مورفیسم C242T ژن *CYBA* تولید سوپراکسید را تنظیم می‌کند و آلل T در ارتباط با کاهش فعالیت NADPH اکسیداز و تولید ROS است. بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم C242T در ژن *p22phox* با آترواسکلروز نتایج متناقضی داشته است (۲۶، ۲۷).



شکل ۸.۱: تصویر محل قرارگیری محصول ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو

^۱. Bioavailability

^۲. Vascular smooth muscle cell