بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه یزد

دانشکده علوم پایه

گروه زیست شناسی

پایان نامه

برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

ژنتیک

شناسایی جهش در ژن آنژیوتانسین بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس مراجعه کننده به بیمارستان افشار یزد

استاد راهنما : دکتر مهری خاتمی

استاد مشاور : دکتر سید محمد مشتاقیون

پژوهش و نگارش : زهرا سقاچی فیروزآبادی

اسفند ماه ۱۳۹۲

تقدیر و تشکر:

تشکر و سپاس بی پایان مخصوص خدایی است که بشر را آفریده و به او قدرت اندیشیدن داده و توانایی‌های بالقوه را در وجود انسان قرار داده و او را امر به تلاش و کوشش نموده و راهنمایانی را برای هدایت بشر فرستاده است.

پس از ارادت خاضعانه به درگاه خداوند بی همتا لازم است از استاد ارجمند سرکار خانم دکتر خاتمی و جناب دکتر سید محمد مشتاقیون و به خاطر سعه صدر و رهنمودهای دلسوزانه که در تهیه این تحقیق مرا مورد لطف خود قرار دادند و راهنمایی های لازم را نمودند تشکر و قدردانی نموده، موفقیت همگان را از درگاه احدیت خواهانم.

چکیده :

آترواسکلروزیس "بیماری اصلی عروق کرونر قلب" بیماری است که بر روی شریان های بزرگ و متوسط بدن تاثیر می گذارد. انواع متفاوتی از سلول ها، اندام ها و شماری از فرآیندهای فیزیولوژیکی در این عارضه درگیر هستند. سیستم RAAS یک سیستم مهم در تنظیم فشارخون، آب و الکترولیت های بدن انسان و سایر موجودات زنده است. مطالعه وسیعی روی واریانت های ژن های کد کنندهٔ این سیستم، که باعث گسترش فشار خون و بیماری آترواسکلروزیس می گردد، صورت گرفته است. ژن AGT نخستین ژنی است که با فشارخون بالا ارتباط دارد و واریانت های این ژن احتمالا با افزایش فشارخون و گسترش آترواسکلروزیس مرتبط هستند.

این مطالعه بر روی دومین اگزون ژن AGT (آنژیوتانسین) بر روی ۷۰ فرد مبتلا به آترواسکلروزیس انجام گرفت. پس از استخراج DNA از نمونه ها و PCR، ژن تکثیر شده با روش SSCP[5] برای یافتن پلی مورفیسم یا تغییرات جدید در ژن، مورد بررسی قرار گرفت. هفت مورد از نمونه های دارای شیفت باندی برای تعیین ماهیت تغییر، تعیین توالی شدند. در این بررسی دو جهش در موقعیت های 4543T>C و 4360C>T مشخص شد، که در جهش اول متیونین موقعیت ۲۶۸ به تروئونین (M268T) و در جهش دوم در کدون ۲۰۷ اسیدآمینه تروئونین به متیونین (T207M) تبدیل می گردد. این تغییرات احتمالا افزایش غلظت های پلاسمایی AGT و افزایش فشارخون را به همراه دارند.

کلمات کلیدی:

آترواسکلروزیس، آنژیوتانسینوژن، PCR-SSCP، موتاسیون، آنژیوتانسین ۲، فشار خون بالا

عنوان	فهرست مطالب	صفحه

۱ فصل اول: مقدمه ۱

۱- ۱ بیماری های قلبی ۲

۱-۲ تعریف آترواسکلروزیس ۲

۱-۳ عواملی که در ایجاد آترواسکلروزیس حضور دارند ۳

۱-۳-۱ سلول های درگیر در آترواسکلروزیس ۳

۱-۳-۲ اکسیداسیون و آترواسکلروزیس ۶

۱-۳-۳ التهاب و استرس های اکسیداتیو ۶

۱-۳-۴ شکل گیری پلاک ها ۷

۱-۳-۵ آشفتگی در مکانیسم های حفاظتی ۸

۱-۴ عواملی که خطر بیماری آترواسکلروزیس را افزایش می دهد ۸

۱-۴-۱ کاهش غلظت HDL-C ۸

۱-۴-۱-۱ ژنتیک های HDL – C ۹

۱-۴-۱-۲ نقش های متفاوت HDL – C ۹

۱-۴-۲ افزایش فشارخون ۱۲

۱-۴-۲-۱ سیستم های درگیر در فشارخون ۱۳

۱-۴-۳ سیگارکشیدن ۱۳

۱-۴-۴ ژنتیک و آترواسکلروزیس ۱۳

۱-۴-۴-۱ ژنتیک های Dyslipidemia ۱۳

۱-۴-۴-۲ پلی مورفیسم های ژنتیکی در نیتریک اکسیدسنتاز اندوتلیالی ۱۴

۱-۴-۴- ۳ پلی مورفیسم هادر گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) ۱۴

۱-۴- ۴-۴ پلی مورفیسم های افزایش هموسیستئین ۱۵

۱-۴-۴-۵ پلی مورفیسم هایی در فیبرینوژن ۱۵

۱-۴-۴-۶ واریانت های میتوکندریایی ۱۶

۱-۴-۵ نقش آلودگی ۱۶

۱-۵ عواملی که در آترواسکلروزیس جلوگیری می کند ۱۶

۱-۵-۱ استروژن ها ۱۶

۱-۵- ۲ آنتی اکسیدان ها و عمکرد آنها ۱۷

۱-۵-۳ پرهیزهای غذایی ۱۸

۱-۵-۴ ورزش ۱۸

۱-۶ سیستم RAAS و عملکرد آن ۱۸

۱-۷ طبقه بندی ترکیبات RAAS و ویژگی شان ۱۹

۱-۷-۱ رنین ۱۹

۱-۷-۲ آنژیوتانسینوژن ، آنژیوتانسین ۱ و ۲ ..... ۲۰

۱-۷-۳ آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۱ (ACE) و آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (.ACE2) ۲۰

۱-۷-۴ رسپتورهای ۱ و ۲ ..... ۲۱

۱-۸ التهاب و سیستمRAAS ۲۳

۱-۹ واریانت ها در ژن AGT ۲۴

۱-۱۰ RAAS موضعی ۲۴

۱-۱۰-۱ RAAS موضعی در قلب ۲۴

۱-۱۱ تولید آنژیوتانسین بافتی ۲۴

۱-۱۱- ۱ تولید آنژیوتانسین در جریان درونی (بین شکاف) ۲۵

۱-۱۱-۲ تولید آنژیوتانسین در غشاء سلولی ۲۵

۱-۱۱-۳ تولید آنژیوتانسین در داخل سلول ۲۵

۱-۱۲ تاثیرات RAAS روی سلول های قلبی ۲۶

۱-۱۳ تاثیرات RAAS روی جریان کرونری ۲۷

۱-۱۴ تاثیرات RAAS روی جریان منظم شریان ۲۷

۱-۱۵ جداسازی و خالص سازی DNA ۲۸

۱-۱۶ واکنش زنجیره پلی مراز ۳۰

۱-۱۶-۱ مراحل اصلی در واکنش زنجیرۀ پلی مراز ۳۱

۱-۱۶-۲ طراحی پرایمر ۳۲

۱-۱۶-۳ دمای اتصال پرایمر ۳۲

۱-۱۷ الکتروفورز ۳۳

۱-۱۸ روش آشکارسازی اسیدنوکلئیک ۳۴

۱-۱۹ یافتن جهش ها با روش PCR – SSCP ۳۴

۱-۲۰ تعیین توالی بازهای DNA ۳۶

۱-۲۱ مروری بر مطالعات گذشته ۳۸

۱-۲۲ اهداف تحقیق ۴۱

۲ **فصل دوم : مواد و روش** ها ۴۳

۲-۱ مشخصات بیماران ۴۴

۲-۲ بافرها و محلول ها ۴۴

۲-۲-۱ روش تهیه EDTA ۴۴

۲-۲-۲ روش تهیه الکل ۷۵/ ۴۵

۲-۲-۳ روش تهیه پرایمرها ۴۵

۲-۲-۴ روش تهیه اتیدیوم بروماید ۴۵

۲-۲-۵ روش تهیه بافر TBE 10X ۴۵

۲-۲-۶ روش تهیه بافر TBE ./5X ۴۵

۲-۲-۷ روش تهیه لودینگ بافر PCR ۴۵

۲-۲-۸ روش تهیه لودینگ بافر SSCP ۴۶
۲-۲-۹ روش تهیه محلول NAOH ۴۶
۲-۲-۱۰ روش تهیه آمونیوم پرسولفات ۱۰٪ ۴۶
۲-۳ کیت استخراج DNA ۴۶
۲-۴ تکنیک PCR ۴۷
۲-۴-۱ شرایط تکثیر قطعه مورد نظر ۴۸
۲-۴-۲ مراحل PCR ۴۹
۲-۵ الکتروفورز ژل آگاروز ۴۹
۲-۶ آنالیز ژل SSCP ۴۹
۲-۷ آماده سازی ژل پلی آکریل آمید ۵۰
۲-۸ مراحل رنگ آمیزی ژل SSCP ۵۰
۳ فصل سوم : نتایج ۵۳
۴ فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری ۶۱
۴-۱ نتیجه گیری ۶۵
۴- ۳ پیشنهادات ۶۶
۴-۴ مراجع ۶۷

عنوان	فهرست شکل ها	صفحه

شکل ۱-۱: مکانیسم پیشنهادی در وقوع آترواسکلروزیس ۸

شکل ۱-۲ : خلاصه ای از تاثیرات HDL-C ۱۲

شکل ۱-۳ : کل عملکرد سیستم RAAS ۱۹

شکل ۱-۴ : مسیر کلاسیک و غیر کلاسیک RAAS ۲۲

شکل ۱-۵ : ساختار پروتیین های درگیر در سیستم RAAS ۲۳

شکل ۱-۶ : طرح پیشنهادی تولید آنژیوتانسین ۱ و ۲ درقلب ۲۶

شکل ۱-۷ : تاثیرات آنژیوتانسین ۲ روی قلب ۲۸

شکل ۱-۸ : مراحل زنجیره پلی مراز ۳۱

شکل ۱-۹ : ژل الکتروفورز ۳۴

شکل ۱-۱۰ : روش SSCP ۳۶

شکل ۳-۱ : تصویری از الکتروفورز محصول PCR نمونه های مورد مطالعه بر روی ژل آگاروز ۵۴

شکل ۳-۲ : تصویری از آنالیز SSCP روی ژل پلی آکریل آمید ۵۵

شکل ۳-۳ : تشخیص جهش 4360C>T با استفاده از تکنیک SSCP و تعیین توالی ۵۶

شکل ۳-۴ : تشخیص جهش 4543T>C با استفاده از تکنیک SSCP و تعیین توالی ۵۶

شکل ۳-۵ : هم ردیفی نوکلئوتید برای تغییر4360C>T ۵۷

شکل ۳-۶ : هم ردیفی نوکلئوتید برای تغییر4543T>C ۵۷

شکل ۳-۷ : هم ردیفی پروتیین برای تغییر T207M ۵۸

شکل ۳-۸ : هم ردیفی پروتیین برای تغییر M268T ۵۸

شکل ۳-۹ : نتیجه Blastn برای جهش 4360C> T همولوگ با حیوان pan paniscus..... ۵۹

شکل ۳-۱۰ : نتیجه Blastn برای جهش 4543T> C همولوگ با حیوان pan paniscus..... ۵۹

عنوان	فهرست جداول	صفحه

جدول ۱-۱ : فعالیت های رسپتور نوع یک و دو آنژیوتانسین ۲ ..... ۲۲

جدول ۱-۲ : مواد لازم جهت تهیه ژل SSCP با درصدهای مختلف ۳۶

جدول ۲-۱ : مشخصات بیماران ۴۴

جدول ۲-۲ : مشخصات پرایمر در این مطالعه ۴۸

جدول ۲-۳ : مقدار مواد مورد استفاده در مخلوط PCR در حجم ۲۵µL ۴۸

فصل اول:

مقدمه

۱- ۱ بیماری‌های قلبی:

بر طبق آمار منتشر شده بیماری های قلبی در سال ۲۰۱۲، هر ساله در آمریکا حدود ۷۹۵۰۰۰ نفر با حمله قلبی مجدد (عود کننده) مشاهده می شوند، و در هر ۴۰ ثانیه یک نفر از هر ۱۸ نفر در نتیجه حمله قلبی دچار مرگ می شود. سالانه میلیون ها دلار صرف هزینه های درمان بیماری های قلبی می گردد. اگرچه میزان مرگ و میر در بیماران قلبی کاهش یافته است، اما ظرفیت باقی مانده هنوز هم بالا است (۱).

۱- ۲ تعریف آترواسکلروزیس[1]:

تصلب شرایین یا سختی رگ ها (آترواسکلروزیس)، یک بیماری عروقی است و نوعی از آرتریواسکلروزیس (Arteriosclerosis) است که با رسوب لیپید و مواد دیگر بر روی دیواره داخلی برخی رگ ها مشخص می گردد. نتیجه این فرآیند تشکیل پلاک های فیبری- چربی (آتروما)[2] بوده که با افزایش سن رفته رفته زیاد می شود و موجب تنگی رگ و یا دیگر عواقب می گردد (۲).

تصلب شرایین یکی از دلایل عمده مرگ و میر بزرگسالان در جوامع پیشرفته است، به طوری که در ایالات متحده آمریکا به تنهایی سالانه حدود ۱۱۲ میلیارد دلار هزینه در بر دارد (۳).

آرتریواسکلروز یک اصطلاح کلی برای ضخیم‌شدن و سفتی دیواره شریانی است (تصلب شرایین). یک نوع آرتریواسکلروز، آترواسکلروز است این بیماری در شریانهای بزرگتر ایجاد می‌شود. در این بیماری عروق و رگ‌ها حالت ارتجاعی خود را از دست می‌دهند و قطر عروق تغییر می‌کند. بالا بودن کلسترول خون، فشار خون بالا، عوامل ژنتیک و مصرف سیگار احتمالاً مهم‌ترین عوامل دخیل در ایجاد آترواسکلروز هستند. آترواسکلروز با ایجاد سکته قلبی و مغزی مهم‌ترین عامل مرگ و میر در جوامع غربی است (۳).

[1] Atherosclerosis
[2] Atheroma

آرتریواسکلروز در مردان شایع تر است. افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی از علل اصلی شروع و پیشرفت آرتریواسکلروز محسوب می‌گردد (۳).

۱- ۳ عواملی که در ایجادآترواسکلروزیس[1] نقش دارند:

۱-۳-۱ سلول های درگیر در آترواسکلروزیس:

آترواسکلروزیس یک بیماری چند مرحله ای است که با تجمع اندوتلیال محتوی ApoB[2] شروع می شود (۴و۶).

تغییراتی مثل اکسیداسیون و هیدرولاسیون، فعالیت سلول های اندوتلیال را پیش می برد. این سلول ها مواد جاذب ترشح کرده که کموکاین[3] نامیده می شود که با رسپتور های سطح منوسیت[4] واکنش می دهند (۴و۶). منوسیت ها به تنهایی با اینتگرین[5] ها در سلول های اندوتلیال برهم کنش می دهند. بعد از اتصال، یک مرحله‌ی توقف اتفاق می افتد و سپس منوسیت ها به فضای زیراندوتلیال وارد می گردند (۴و۶).

ورود منوسیت ها به داخل اندوتلیال با ماکروفاژها متفاوت است. این مرحله با واکنش های ماتریکس داخل سلولی و سایتوکاین هایی مثل فاکتور محرک کلونی ماکروفاژی[6] و یکسری فاکتورهای نکروزی توموری[7] صورت می گیرد (۴و۶).

LDL[8] اکسیده، توسط رسپتورهای لاشخوری نوع A (SRA)[9] و CD36 در ماکروفاژها برداشت می گردد. استرهای کلسترول در ذرات apoB به کلسترول آزاد[10] هیدرولیز می گردد. کلسترول آزاد به داخل شبکه ی آندوپلاسمی رها شده و دوباره با استیل COA استری می گردد

[1] Atherosclerosis
[2] Apolipoprotein B
[3] Chemokines
[4] Monocytes
[5] Integrin
[6] Macrophage Colony – stimulating Factor
[7] Tomor necrosis Factor – alpha (TNF-α)
[8] Oxidized Low – density lipoprotein (OX – LDL)
[9] Type A scavenger receptor (SRA)
[10] Free Cholesterol (FC)

و به صورت استرهای کلسترول انتقال می یابد. انتقال هم توسط ACAT1 [1] در ماکروفاژها صورت صورت می‌گیرد. ACAT1 در شکل گیری سلول های کف آلود[2] در دیواره‌ی شریان و گسترش آترواسکلروزیس شرکت دارد. تشکیل هسته‌های نکروزی و پوشش لیفی مانند[3]، توسط ماکروفاژها باعث آسیب شریان است (۴و۶).

متالوپروتئینازهای ماتریکسی مشتق شده از ماکروفاژها (MMps)[4] یک خانواده از پروتئین ها هستند که تخریب ماتریکس داخل سلولی (ECM)[5]، را بر عهده دارند. که نتیجه‌ی تخریب، جدایی پلاک ها است. البته ماکروفاژها، باعث نازک شدن و افزایش آسیب پذیزی پلاک را از طریق آپوپتوز [6]سلول های ماهیچه ای صاف، که کاهش شمار سلول های ماهیچه ای صاف است است را نشان می دهند (۴و۷).

ماکروفاژها هم چنین آپوپتوز را در سلول های ماهیچه ای صاف با ترشح TNF-α [7] و اکسید نیتریک تشدید می کنند. ماکروفاژها با ترشح TNF-β ممکن است مانع سلول های همسایه SMCs [8]در القاء سنتز کلاژن شوند. حتی بعد از جدایی پلاک، ماکروفاژها یک نقشی در ترشح فاکتور پروتوترومبیک بافتی[9] که شکل گیری پلاک را سریع تر می کند بازی می کنند. هسته های نکروزی تولید شده در ترکیب آپوپتوزی، در افزایش تجمع ماکروفاژها نقش دارد. هسته های نکروزی هم چنین در التهاب و ایجاد لخته، جدایی پلاک ها و استرس های فیزیکی روی پوشش لیفی شکل شرکت دارد (۴و۶).

اکنون پذیرفته شده است که آترواسکلروزیس یک بیماری مزمن دیواره شریان است که هر دو سیستم ایمنی در آن درگیر است. سلول های دندریتیک[10] یک جمعیت متفاوت از سلول ها هستند که از مغز استخوان مشتق شده اند و به طور اختصاصی در به دام انداختن و ارائه آنتی ژن

[1] Acyl – COA: Cholesterol ester transferase (ACAT)
[2] Foam cell
[3] Fibrous
[4] Macrophage – derived matrix metalloproteinases (MMP)
[5] Extracellular matrix (ECM)
[6] Apoptosis
[7] Tomor necrosis Factor – alpha (TNF-α)
[8] Smooth muscle cell (SMC)
[9] Protothrombotic
[10] Dendritic cells (DCs)

به لنفوسیت های T [1] نقش دارند. این سلول ها در از بین بردن آنتی ژن های داخل سلولی که با فاگوسیتوز[2] و اندوسیتوز[3] با واسطه رسپتور وارد می شوند، کارآمد هستند. سپس این سلول ها قطعه ای از آنتی ژن را نشان می دهند که به MHCII [4] باند می شود و به وسیله ی سلول های T با $CD4^+$ شناسایی می گردد. سلول های دندریتیک یکسری پیام های کمک تحریکی مثل B7-1 یا B7-2 که سلول های T با $CD4^+$ را تحریک می کند، تولید می کنند. سلول های T و DCs به طور خوشه ای آرایش می یابند که اصولا در مناطق مستعد پلاک قرار دارند (۴و۵).

۱-۳-۲ اکسیداسیون و آترواسکلروزیس

نتیجه اختلال در عملکرد اندوتلیال، ضخامت دیواره ی رگ، در نتیجه رسوب مواد چربی و پلاک ها است (۲۳).

ارتباطی بین فاکتورهای خطر آترواسکلروزیس (ARFs)[5]و افزایش تولید شریانی ROS [6] وجود دارد. بیشترین اهمیت این فاکتورها این است که موروثی هستند (۲۳).

ROS وRNS[7] باعث آزادسازی سیتوکروم C میتوکندریایی می شود. و مسیرهای مرگ طبیعی را پیش می برند. تولید موضعی RNS ممکن است با آسیب بافت شریانی همراه باشد (۲۳). سطوح بالای ROS در مسیر آپوپتوز طبیعی و آسیب بافتی در وضعیت های پاتوفیزیولوژیکی به عنوان یک قسمت تثبیت کننده پلاک های آترواسکلروزیس به شمار می رود (۲۳).

یک مکانیسم درگیر، در ox- LDL[8] و NOS [9] در رویداد آترواسکلروزیس پیشنهاد شده است:

---

[1] T– lymphocyte
[2] Phagocytosis
[3] Endocytosis
[4] Class II major histocompatibility complex (MHC)
[5] Atherosclerotic risk Factors
[6] Reactive oxygen species (ROS)
[7] Reactive nitrogen species (RNS)
[8] Oxidized Low – density lipoprotein (OX- LDL)
[9] Nitric oxide (NO)

ox-LDL، آزادسازی اینترلوکین ۱ از سلول های اندوتلیال و ماکروفاژها را تحریک می کند به علاوه NO، اتساع عروق[1] و اثرات سایتوکاین ها و ملکول های چسبنده‌ی مرتبط با آترواسکلروزیس آترواسکلروزیس را مهار می کند.

ox- LDL اختلال در عملکرد اندوتلیال را ایجاد می کند. رادیکال های اکسیژن ممکن است به طور غیر مستقیم دلیل اختلال در عملکرد اندوتلیال با کاهش NO می باشد (۸و۲۳).

به طور ویژه، سوپراکسیدها ی تولید شده سریع با NO واکنش داده که نتیجه‌ی آن تشکیل پراکسی نیتریت[2] و از دست رفتن فعالیت زیستی NO است (۸و۲۳).

ROS و پراکسی نیتریت می توانند تتراهیدروبیوپترین که کوفاکتور[3] حساس برای NO سنتاز اندوتلیالی است را اکسید کنند و فعالیت آن را مهار کنند (۸و۲۳).

در رویداد آترواسکلروزیس و ایسکمی قلبی، NO نقش مهمی در جلوگیری از عملکرد نامناسب اندوتلیال بازی می کند و در مقابل رادیکال های اکسیژن محافظت می کند. NO هم چنین از آپوپتوز و اختلال در عملکرد میتوکندریایی جلوگیری می کند (۸و۲۳).

۱-۳-۳ التهاب و استرس های اکسیداتیو:

مطالعات روی سیستم ایمنی و افزایش فشار خون نشان دهنده‌ی یک ارتباط نزدیک بین نفوذ سلول های التهابی و استرس های اکسیداتیو در بافت های قلبی است. در حقیقت یکی از مکانیسم های اصلی در سیستم RAAS که علت بیماری قلبی است، افزایش فشار خون با تولید گونه های اکسیژن فعال است (۲۰و۳۱).

رادیکال های آزاد می توانند با همه ی ملکول های زیستی برهم کنش داشته باشند. شامل لیپیدها، پروتئین ها، نوکلئیک اسید ها، کربوهیدرات ها و اکسید نیتریک (NO) که در رشد وتقسیم سلولی، که ماتریکس سلولی را افزایش می دهد نقش دارد نتایج تولید ROS روی شریان قلبی، آسیب سلولی و اختلال در عملکرد اندوتلیال است (۲۰و۳۱).

[1] Vasodilation
[2] Peroxynitrite
[3] Co – Factor

اخیر مکانیسم هایی که چگونه، RAAS [1] به افزایش ROS کمک می کند مشخص شده است:

Ang2[2] و آلدوسترون هر دو بیان NADPH اکسیداز را القاء می کنند که آنزیم اصلی در تولید سوپراکسید بافت شریانی است. رادیکال های آزاد در حقیقت به عنوان فعال کننده های التهاب عمل می کنند. استرس های اکسیداتیو نفوذپذیری شریان را تحریک می کنند. و باعث افزایش ترشح واسطه های التهابی مثل پروستاگلاندین ها و فاکتورهای رشد اندوتلیالی شریانی (VCAM-1) [3] می گردند (۳۱).

Ang2 بیان ملکول های چسبندگی (VCAM- 1) و ملکول چسبندگی داخل سلولی ۱ (ICAM- 1) [4] و E- سلکتین[5] که در مسیر تولیدات ROS درگیر است را افزایش می دهد. هجوم سلول های التهابی باعث بزرگ شدن دیواره رگ می گردد. که غنی از NADPH اکسیداز و افزایش استرس های اکسیداتیو موضعی است. در مرحله ی پایانی، مکانیسم های ترمیم بافت به وسیله ی استرس های اکسیداتیو ظاهر می گردد (۳۱).

Ang2 و آلدوسترون باعث افزایش فشار خون و هیپرتروفی[6] و آپوپتوز و فیبروس[7] شریانی می شوند. که نتیجه‌ی آن تقسیم سلولی و خروج ماتریکس و کلاژن های اصلی و فیبرونکتین است که با تغییر شریان و افزایش سفتی شریان همراه است (۳۱).

۱-۳- ۴ شکل گیری پلاک ها:

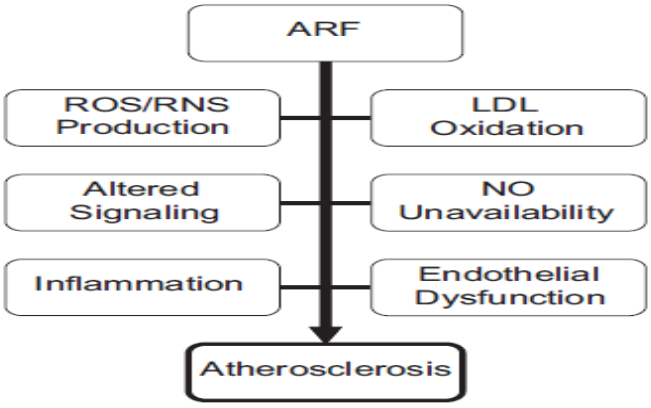
شکل گیری پلاک در منطقه ای دور از استرس های شریان، که تقریبا در شاخه های شریان است اتفاق می افتد. این فرضیه مرتبط با الاستین در این جایگاه و حضور کمپلکس‌های کلاژن - پروتوگلیکان است که مسبب حبس LDL است. جدایی پلاک به طور معمول علت سندرم شریان کرونری است (۲۵).

[1] Renin – angiotensin – aldosterone system (RAAS)
[2] Angiotensin II
[3] Vascular cell adhesion Molecular -1 (VCAM)
[4] Intercellular adhesion molecule –1
[5] E- selectin
[6] Hypertrophy
[7] Fibrosis

۱-۳-۵ آشفتگی در مکانیسم های حفاظتی:

آشفتگی در شناسایی مکانیسم های حفاظتی ذاتی در اندوتلیوم، دلیل تشکیل ترومبین[1] (ماده انعقاد) است (۲۵).

انسداد شریان کرونر، تشکیل لخته خون، جدایی پلاک ها، در ناحیه ای از آترواسکلروزیس، مربوط به ۶۰ تا ۸۰ درصد از موارد سندرم کرونر حاد (ACS)[2] است (۲۵). التهاب ، واسطه ی رگ دار شدن[3] و انتقال خون به داخل پلاک ها، به تنهایی با بافت مردگی[4] در مرکز پلاک همراه است که اغلب ایجاد لخته می کند. مکانیسم کلی ایجاد آترواسکلروزیس در شکل ۱-۱ آمده است (۲۵).



شکل ۱-۱ : مکانیسم پیشنهادی در وقوع آترواسکلروزیس (۲۵).

۱- ۴ عواملی که خطر بیماری آترواسکلروزیس را افزایش می دهد:

۱-۴-۱ کاهش غلظت HDL- C[5]:

کلسترول خالص (HDL- C) بیشترین نشانه برای آترواسکلروزیس است. مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده که سطوح HDL- C پایین ، خطر بیماری CVD را افزایش می دهد.

[1] Tromobin
[2] Acute Cronary syndrome (ACS)
[3] Angiogenesis
[4] Necrosis
[5] Hight density lipoprotein