

وضعیت پلی مرفیسم فنیل آلانین => لوسین در موقعیت 206 ژن L- سلکتین در بیماری عروق کرونر قلب مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران، سال 83-1381

علیرضا رفیعی (Ph.D.)** مهرداد حاجیلویی (Ph.D.)**

چکیده

سابقه و هدف: پلی مرفیسم های شناخته شده در ژن های کد کننده برخی از مولکول های چسبان، با شدت بیماری آترواسکلروز مرتبط می باشند. با این وجود اطلاعات اندکی در مورد نقش پلی مرفیسم مولکول L- سلکتین، یکی از اعضای خانواده مولکول های چسبان سلکتینی، در روند التهابی آترواسکلروز وجود دارد. هدف از این مطالعه ارزیابی وضعیت پلی مرفیسم فنیل آلانین /206/ لوسین (Phe206Leu) مولکول L- سلکتین در بیماری عروق کرونر قلب (CAD)، در بیمارانی می باشد که از نظر بالینی و آنژیوگرافی به این بیماری مبتلا بوده اند.

مواد و روش ها: این مطالعه بر روی 149 بیمار (108 مرد و 41 زن) مبتلا به بیماری آترواسکلروز انجام شد. آترواسکلروز بر اساس گرفتگی در یک یا بیش از یک رگ با انجام آنژیوگرافی تأیید گردید. 215 نفر (128 مرد و 87 زن) که بر اساس یافته های آنژیوگرافی فاقد آترواسکلروز بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. ژنوتیپ های حاصل از پلی مرفیسم فنیل آلانین 206 لوسین در تمامی نمونه ها با روش واکنش زنجیره پلی مرایی با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (PCR-SSCP) تعیین گردید. شدت بیماری نیز در بیماران بر اساس تعداد عروق کرونر دارای انسداد 50 درصد بررسی شد.

یافته ها: فراوانی آلل موتان 206Leu در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد دارای شریان طبیعی افزایش معنی داری داشت (25/9 درصد در مقابل 14/6 درصد، $P < 0/05$). فراوانی هموزیگوت مینور (206Leu/Leu) در بیماران مبتلا به CAD نسبت به افراد بدون CAD افزایش چشمگیری نشان داد (10/1 درصد در برابر 5/1 درصد، $P = 0/002$). اما ارتباطی بین پلی مرفیسم Phe206Leu و شدت بیماری مشاهده نشد ($P = 0/35$).

استنتاج: یافته ها نشان داد ژنوتیپ مینور 206Leu/Leu می تواند به عنوان یک فاکتور خطر ژنتیکی برای بیماری عروق کرونر قلب محسوب گردد.

واژه های کلیدی: بیماری عروق کرونر، L- سلکتین، پلی مرفیسم ژنی

* ساری: بلوار خزر، دانشکده پزشکی

* استادیار ایمونولوژی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص ایمونولوژی، مرکز تحقیقات طب مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

E تاریخ دریافت: 84/8/25 تاریخ تصویب: 84/12/3

مقدمه

گزارش شده است (7). وقوع پلی مرفیسم در E-سلکتین با خطر ابتلا به آتراسکلروز، در ICAM-1 با خطر شکست پیوند در نارسایی مزمن کلیه (8) و در PECAM-1 با خطر بیماری پیوند علیه میزبان به دنبال پیوند مغز استخوان ارتباط دارد (9). امروزه حتی معتقدند اشکال پلی مرفیک ICAM-1 و PECAM-1 (7) ممکن است به ترتیب به عنوان آنتی ژن های فرعی سازگاری بافتی در پیوند اعضای و پرو مغز استخوان عمل نمایند (9).

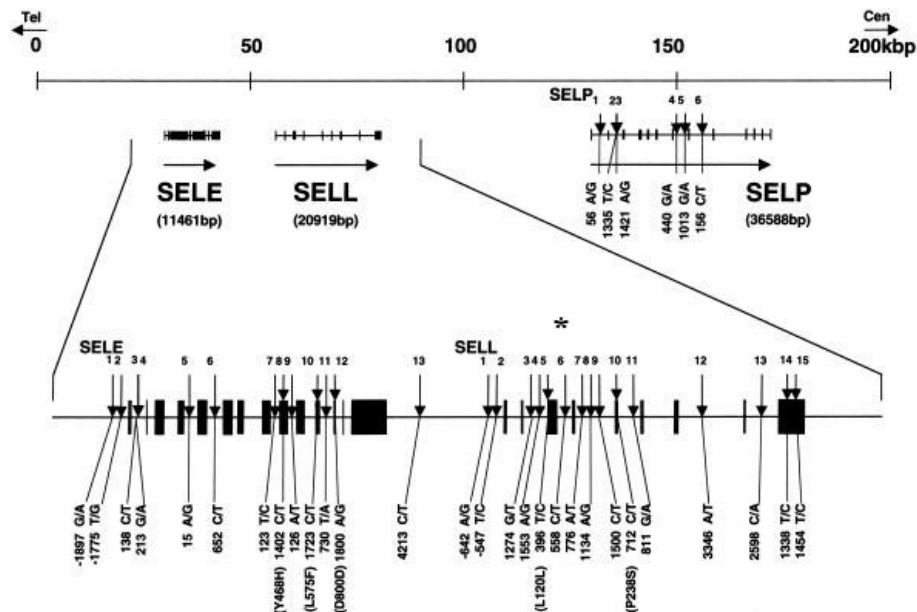
L- سلکتین (CD62L) یکی از اعضای خانواده سلکتین ها می باشد که به صورت مولکول چسبان سلولی در سطح لنفوسیت های محیطی، مونوسیت ها و نوتروفیل ها بارز می شود (10). این مولکول نقش کلیدی در شروع مهاجرت لنفوسیت ها از عروق به داخل بافت های لنفاوی یا نواحی مختلف التهاب موضعی دارد و در طی این فرآیند شکل محلول CD62L به داخل جریان خون آزاد می شود (11). تا کنون در انسان دو موتاسیون در ژن L- سلکتین شناخته شده که باعث تعویض اسید آمینه تروئونین به سرین در موقعیت 49 دومن لکتینی و فنیل آلانین به لوسین در موقعیت 206 دومن شبه فاکتور رشد اپیدرمال (Phe206Leu) می گردد (12).

هدف از این مطالعه ارزیابی فراوانی پلی مرفیسم T668C ژن L- سلکتین (تعویض تیمیدین به سیتوزین در موقعیت 668) می باشد (شکل شماره 1) که موجب جایگزینی اسید آمینه لوسین به جای فنیل آلانین در کدون 206 (Phe206 Leu) در بیماران مبتلا به عروق کرونر می شود.

در سال های اخیر تلاش های فراوانی جهت مشخص نمودن سهم فاکتورهای ژنتیکی در بیماری های انسانی شده است. بیماری آتروسکلروز را می توان نوعی بیماری التهابی مزمن در نظر گرفت (1-2). به طوری که در پاسخ به عوامل آتروژنیک، سلول های تک هسته ای موجود در جریان خون به سطح داخلی شریان ها به ویژه در محل دو شاخه شدن آنها می چسبند. چسبیدن لکوسیت ها به سلول های آندوتلیال مرحله حیاتی در مهاجرت آنها از جریان خون به محل التهاب می باشد (2). فرایند اتصال و سپس مهاجرت از بین سلول های آندوتلیال در محل های مخصوصی از جمله ونول های پس مویرگی در بافت های غیر لنفاوی و ونول های با آندوتلیال بلند در گره های لنفاوی انجام می گیرد (3). واکنش بین سلول های آندوتلیال و لکوسیت ها فرایند فعالی است که توسط مراحل مختلف سلولی تنظیم می گردد که همانند آبخار پی در پی عمل می نمایند (4).

آبخار فرایند اتصال را می توان به مراحل مسلسل وار غلتیدن، اتصال محکم و دیپدز تقسیم نمود که توسط چهار خانواده از مولکول های چسبان سطح سلول به نام سکتین ها، اینتگرین ها، لیگاندهای اینتگرینی و خانواده ایمونوگلوبولین ها انجام می گیرد (5).

مطالعات نشان داده که مولکول های چسبان اهمیت بسزایی در پاتوژنز و سرانجام بسیاری از بیماری های التهابی دارند. ژن برخی از این مولکول ها پلی مرفیک می باشد. پلی مرفیسم در آگزون های 2، 4 و 10 مولکول E- سلکتین (2)، در دومن EGF و توالی های تکراری مولکول L- سلکتین و در آگزون های 2، 4 و 6 مولکول ICAM-1 (6) و در کدون 125 مولکول PECAM-1



شکل شماره 1: نقشه ژنتیکی خانواده سلکتینها بر روی قطعه 25-24 بازوی بلند کروموزوم شماره یک. ردیف پایین پلی مرفیسم‌های شناخته شده در L-سلکتین (SELL) را نشان می‌دهد. ستاره بیانگر پلی مرفیسم Phe206Leu در موقیعت +668 می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

نمونه‌های تحقیق 364 (236 مرد و 128 زن) بیمار می‌باشد که در بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران (اسفند 80 تا مرداد 82) مورد آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند. اندیکاسیون‌های آنژیوگرافی شک به بیماری عروق کرونر بوده که به واسطه یافتن آنژین صدری، نفس‌نفس‌زدن، تست ورزش مثبت، داشتن سابقه خانوادگی CAD و وجود عوامل خطر مرسوم در عروق کرونر در بیماران یا غربالگری پیش از عمل جراحی برای CAD در مورد بیماران مبتلا به بیماری دریچه‌های قلب محرز گردید. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از بیماران مبتلا به آنفارکتوس حاد میوکارد، آنژین ناپایدار، عفونت سیستمیک، اختلالات التهابی، جراحی (در دو ماه اخیر) و سابقه انتقال خون. آنژیوگرافی کرونر بر اساس روش استاندارد Judkins

انجام گرفت (13). بیماران براساس یافته‌های آنژیوگرافی به دو گروه تقسیم شدند؛ گروه مبتلا به CDA، چنانچه یک یا بیش از یکی از عروق کرونر دارای گرفتگی برابر یا بیشتر از 50 درصد می‌بود، گروه فاقد CDA اگر انسداد قابل توجهی در هیچ یک از عروق کرونر آنها مشاهده نمی‌شد. شدت آترواسکلروز نیز بر اساس تعداد عروق دارای انسداد قابل توجه در جریان خون کرونر تعیین گردید. تمامی آنژیوگرافی‌ها توسط سه متخصص قلب بدون اطلاع از نتایج هم انجام گردید. پر فشاری خون بر اساس وجود فشار خون سیستولیک بیشتر از 140 و فشار دیاستولیک بیشتر از 90 میلی‌متر جیوه در حالت استراحت تعیین گردید (13). سیگاری به افرادی اطلاق

گردید که حداقل از یک ماه قبل از نمونه گیری سیگار می کشیده اند.

تعیین ژنوتیپ:

خون وریدی از هر فرد به داخل لوله های حاوی EDTA، 50mM اضافه شد و DNA ژنومی از حلقه لکوسیتی خون محیطی (buffy coat) با استفاده از روش استخراج نمک میلر (Miller's salting out) جدا گردید (14).

برای تعیین جایگزینی های مسئول پلی مرفیسم L-سلکتین از روش زنجیره واکنش پلیمرازی با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (PCR-SSCP) استفاده شد. ناحیه حاوی پلی مرفیسم در نوکلئوتید +668 (شکل یک) با استفاده از پرایمرهای پیشرو و پرایمر مشترک عقب تکثیر گردید که به ترتیب دارای توالی 3-ATGGGCCCCAGTGTGTCAGT-5 (اختصاصی آلل T) و 3-ATGGGCCCCAGTGTGTCAGC-5 (اختصاصی آلل C) و 3-CAAGCTCATTAGATCGTGAGC-5 (پرایمر مشترک) بودند. تکثیر ناحیه مورد نظر از DNA با استفاده از دستگاه PCR تکنه فلکسیژن (رش، آلمان) در حجم کل 15 میکرولیتر انجام گردید که حاوی 100ng DNA ژنومی، 1 mol پرایمرهای اختصاصی آلل و پرایمرهای مشترک، 200 mol از هر 10mol.dNTP، 1/5 mM، KCl 50mM، (PH 8 /3)، HCl- تریس و MgCl₂ و 0/5 واحد آنزیم DNA پلیمراز Tag. به عنوان کنترل منفی واکنش PCR بدون DNA الگو انجام شد. PCR در شرایط زیر انجام گردید: دناتوراسیون اولیه به مدت 2 دقیقه در C 94 و به دنبال آن 10 سیکل آمپلی فیکاسیون در C 96 به مدت 20 ثانیه، آنیلینگ در C 60 بمدت 20 ثانیه و گسترش در C 72 بمدت 40 ثانیه و سپس 20 سیکل شامل دناتوراسیون در C 96

بمدت 20 ثانیه، الحاق در C 56 برای 50 ثانیه و گسترش در C 72 به مدت 40 ثانیه و در نهایت دما به C 10 کاهش می یافت. فراورده تکثیر یافته PCR پس

از رنگ آمیزی با 0/5 g/ml برومیداتیوم روی آگارز 2 درصد الکتروفورز گردید و تحت نور ماورای بنفش باندهای تکثیر یافته ظاهر شدند.

آنالیز آماری

آنالیز آماری با نسخه دهم نرم افزار SPSS انجام گردید. برای تعیین چگونگی توزیع متغیرها از تست کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. متغیرهای گسسته با تست مربع کای پیرسون و متغیرهای پیوسته با تست استودنت مقایسه شدند. فراوانی آللی و ژنوتیپی با تست مربع کای بین گروهها مقایسه گردید. جهت تعیین امکان همبستگی عوامل مورد نظر به طور مستقل با بیماری عروق کرونر از آنالیز رگرسیون لجستیک چند گانه استفاده شد. تمامی مقادیر p به صورت دو طرفه محاسبه گشته و مقادیر کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته ها

الف) مقایسه شاخص های بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به CAD و افراد فاقد CAD

در این مطالعه 364 بیمار مشکوک به بیماری عروق کرونر (CAD) تحت آنزوگرافی کرونر قرار گرفتند. بر اساس نتایج آنزوگرافی 149 (41 درصد) نفر مبتلا به CAD و 215 (59 درصد) فاقد CAD تشخیص داده شدند. چنانچه که در جدول یک نشان می دهد تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه از نظر جنس، گروه سنی و کلسترول تام و تری گلیسرید مشاهده شد. بیماران مبتلا به CAD اکثراً مرد (72/5 درصد در مقابل

ج) نقش آلل *Leu 206* در شدت بیماری عروق کرونر در این مطالعه ارتباط وضعیت بالینی پلی مرفیسم *Leu 206 Phe* مولکول *L*-سلکتین با شدت بیماری در بیماران مبتلا به CAD بررسی گردید. به همین منظور

بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر بر اساس وضعیت آنژیوگرافی به سه گروه: دارای گرفتگی $\leq 50\%$ در یک، دو یا سه رگ قلبی تقسیم بندی شدند. چنانچه جدول شماره 3 نشان می دهد گرچه فراوانی آلل موتان در بیماران دارای انسداد در یک رگ بیشتر از سایر گروه ها می باشد ولی نتایج از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/07$). بنابراین آلل 206 لوسین با شدت بیماری CAD در جمعیت مورد مطالعه ارتباط نداشت.

جدول شماره 2: فراوانی ژنوتیپی پلی مرفیسم فنیل آلانین 206 لوسین از مولکول *L*-سلکتین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر (*CAD+*) و افراد فاقد بیماری عروق کرونر (*CAD-*).

| مقدار P | افراد فاقد CAD n=215 | بیماران مبتلا به CAD n=149 | کل جمعیت n=364 | پلی مرفیسم <i>L</i> -سلکتین |
|---------|-------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| | | | | آلل - تعداد (درصد) |
| | 367 (85/4) | 221 (74/1) | 526 (72/2) | فنیل آلانین (Phe) |
| 0/041 | 63 (14/6) | 77 (25/9) | 202 (27/8) | لوسین (Leu) |
| | | | | ژنوتیپ - تعداد (درصد) |
| | 163 (75/8) | 87 (58/4) | 250 (68/7) | Phe/Phe |
| 0/002 | 41 (19/1) | 47 (31/5) | 88 (24/2) | Phe/Leu |
| | 11 (5/1) | 15 (10/1) | 26 (7/1) | Leu/Leu |

اعداد داخل پرازنر نشان دهنده درصد موارد دارای ژنوتیپ یا آلل خاص می باشد.

جدول شماره 3: ارتباط پلی مرفیسم فنیل آلانین 206 لوسین از مولکول *L*-سلکتین و شدت بیماری عروق کرونر (CAD) در بیماران قلبی مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران، سال 1382-1381.

| مقدار P | بیماران مبتلا به CAD دارای انسداد $\geq 50\%$ در: | بیماران مبتلا به CAD فاقد انسداد $< 50\%$ در: | کل جمعیت n=40 | پلی مرفیسم <i>L</i> -سلکتین |
|---------|---|---|------------------|-----------------------------|
| | سه رگ n=57 | دو رگ n=52 | یک رگ n=40 | یک رگ |
| | | | | دو رگ |
| | | | | سه رگ |

آلل -تعداد (درصد)

27/5 درصد) و در محدود سنی کمتر از 65 و بیشتر یا مساوی 50 سال قرار داشتند. تفاوت قابل توجهی از نظر فشار خون و وضعیت سیگار کشیدن بین دو گروه مشاهده نشد. (به ترتیب $P=0/035$ و $P=0/4$).

جدول شماره 1: بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب و افراد غیرمبتلا مراجعه کننده به بیمارستان شریعتی تهران، سال 1380-1382

| متغیر | بیماران مبتلا به CAD | افراد غیر مبتلا به CAD | مقدار P |
|----------------------------|----------------------|------------------------|---------|
| تعداد | 149 | 215 | |
| جنس (مرد/زن) | 108/41 | 128/87 | 0/01 |
| سن (سال): (درصد) | | | |
| 50 | 19/46 | 60 | |
| 50 سن | 54/36 | 29/77 | 0/0001 |
| 65 | 26/18 | 10/33 | |
| فشار خون سیستولیک (mm Hg) | 132/8 15/6 | 128/5 14/9 | 0/35 |
| فشار خون دیاستولیک (mm Hg) | 82/3 12/7 | 79/3 10/4 | 0/41 |
| کلسترول تام (mmol/l) | 6/8 2/5 | 4/3 1/15 | 0/0001 |
| تری گلیسیرید (mmol/l) | 1/92 0/99 | 1/22 0/68 | 0/01 |
| سیگاری (درصد) | 18/55 | 14/36 | 0/4 |

ب) افزایش فراوانی آلل *Leu 206* مولکول *L*-سلکتین در بیماران مبتلا به CAD

جدول شماره 2 توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپی پلی مرفیسم *Leu 206 Phe* را در بیماران مبتلا به CAD و بدون CAD نشان می دهد. همانطور که مشاهده می شود آلل *Leu 206* در بیماران مبتلا به عروق کرونر فراوان تر از افراد فاقد CAD می باشد (26 درصد در برابر 14/، $P=0/041$). این آلل های پلی مرف ژن *L*-سلکتین در ناحیه ای از بازوی بلند کروموزوم یک واقع شده اند که حاوی سه ژن خانواده سلکتین هاست. هموزیگوزیته برای آلل مینور در بین مبتلایان به CAD شایع تر از افراد فاقد CAD می باشد. آنالیز رگرسیون لجستیک ارتباط معنی داری بین وجود آلل 206 لوسین در بیماران دارای CAD در مقایسه با افراد فاقد CAD نشان داد ($OR=3/46$)، با 95 درصد اطمینان در جمعیت ($P=0/001$ ، $1/91-6/23$).

| Leu/Leu | 26 (47/5) | 15 (23/1) | 11 (28/1) |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| فنیل آلانین (Phe) | 86 (75/4) | 84 (80/8) | 51 (63/7) |
| لوسین (Leu) | 28 (24/6) | 20 (19/2) | 29 (36/3) |
| ژنوتیپ - تعداد (درصد) | | | |
| Phe/Phe | 35 (61/4) | 36 (69/2) | 16 (40) |
| Phe/Leu | 6 (10/5) | 4 (7/7) | 5 (12/5) |

اعداد داخل پراکنش نشان دهنده درصد موارد دارای ژنوتیپ یا آلل خاص می باشد.

بحث

و لکتینی شناسایی شده است که به ترتیب کدون 206 و 49 را تغییر می دهند (7، 12). در مطالعات اخیر ارتباط بین پلی مرفیسم Phe206Leu و برخی اختلالات نظیر نفروپاتی ناشی از IgA نشان داده شده است (2). Li و همکاران نشان دادند فراوانی آلل آرژنین در موقعیت 126 مولکول E- سلکتین در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب بیشتر از افراد سالم می باشد (20).

L- سلکتین به طور ذاتی روی لکوسیتها عرضه می شود ولی با فعال شدن سلول L- سلکتین از سطح سلول جدا شده و بفرم ترشچی وارد سرم می گردد (7). بنابراین L- سلکتین برای هدایت پاسخهای ایمنی در سطح سلولهای آندوتلیال آسیب دیده اهمیت به سزایی دارد. به عبارت دیگر از آنجا که دومن EGE در نگهداری ساختمان دوم سلکتینها و در نتیجه واکنشهای سلول- سلول اهمیت دارد (21) وقوع جهش در موقعیت +668 ژن L- سلکتین که منجر به تغییر کدون 206 می گردد بر شدت اتصال این مولکول به لیگاند هایش موثر خواهد بود. بنابراین می توان نتیجه گرفت که تعویض یک اسید آمینه در جایگاه اتصال به لیگاند در مولکول L- سلکتین موجب تغییر شکل فضایی آن جایگاه به گونه ای شده است که میل ترکیبی مولکول L- سلکتین برای لیگاندش افزایش یافته است (22). همین امر موجب افزایش فراخوان لکوسیتی در سطح پلاکهای آترومایی می شود که مقادیر بیشتری از مولکولهای L- سلکتینی را بارز می نمایند. علاوه بر آن مکانیسم دیگر ارتباط بین پلی مرفیسم Phe206Leu مولکول L- سلکتین و بیماری عروق کرونر می تواند مربوط به نقش شناساگری و فعال کنندگی این مولکول در تعاملات بین سلولی موجود در

شواهد رو به افزایشی وجود دارد که مولکولهای چسبان نفس مهمی در پاتوژن آترواسکلروز دارند. چسبیدن سلولهای در گردش به سطح شریانها، یکی از نخستین وقایع قابل شناسایی در آترواسکلروز محسوب می گردد (2). در جمعیت ایرانی مورد مطالعه حاضر، آلل 206 لوسین در بیماران مبتلا به CAD فراوانتر از افراد کنترل بود. Hohda و همکاران نیز نشان دادند فراوانی پلی مرفیسم آرژنین بجای لوسین در موقعیت 128 مولکول E- سلکتین در بیماران مبتلا به حمله قلبی بیش از افراد شاهد می باشد (15). این یافته ها با نقش مولکول L- سلکتین در تکامل التهاب مزمن همراستا می باشد و بازتاب نقش احتمالی آن عوارض آترواسکلروز در افراد است. سلکتینها (E-, P- و L- سلکتین) مولکولهای چسبان بین سلولی هستند که در تعاملات بین سلولهای آندوتلیال و لکوسیتها دخالت دارند (16) که برای خروج لکوسیتها از عروق کرونر به داخل بافتهای آسیب دیده نیاز می باشند. این مولکولها در بخش خارج سلولی دارای یک دومن لکتینی در انتهای آمینی، یک دومن شبه فاکتور رشد اپیدرمال (EGF)، تعدادی دومن دارای توالیهای ثابت تکراری کوتاه، یک دومن داخل غشایی و انتهای سیتوپلاسمی کوتاه هستند (17). L- سلکتین نقش مهمی در فراخوان لکوسیتها به جایگاه التهاب، فعال شدن لکوسیتها و تعاملات بین لکوسیتها و سلولهای آندوتلیال دارد (18). این مولکول بر روی تمامی نوتروفیلها و منوسیتها، اکثر لنفوسیتهای B و T بارز می گردد (19). در انسان ژن L- سلکتین بر روی کروموزوم شماره یک واقع شده است (شکل یک). دو پلی مرفیسم تک بازی (SNP) از این ژن در دومن EGE

پلی مرفیسم Phe206Leu و بیماری عروق کرونر قلب دارد. در حالی که در مطالعات مختلف پلی مرفیسم‌های زیادی در مولکول‌های E-P و سلکتین شناسایی شده اند که با فرآیند آترواسکلروز ارتباط دارند، ولی به لحاظ اینکه مولکول L- سلکتین زودتر از بقیه مولکول‌های چسبان سلکتینی در تعاملات بین سلولی وارد می‌گردد، آلل 206 لوسین قابلیت پیش‌گویی خطر احتمالی ابتلا به CAD را در حاملین داشته و بنابراین می‌تواند در هدایت درمان مفید باشد.

این مطالعه ارتباط قوی بین پلی مرفیسم ژن L- سلکتین و بیماری عروق کرونر را در الگوی وابسته به سن نشان می‌دهد که بیانگر نقش‌های متعدد این مولکول در روند آترواسکلروز می‌باشد.

لایه سطحی آندوتلیال شریان کرونر باشد (22) به طوری که این مولکول‌ها نقش موثری در برقراری سیگنال‌های فعالیت دارند. در مطالعات مقطعی نشان داده شده است که آلل آرژینین 128 مولکول E- سلکتین ارتباط نزدیکی با آترواسکلروز زود رس (23) و بیماری عرق کرونر زود هنگام (24) دارد. L- سلکتین میانجی غلتیدن مونوسیت‌ها در سطح سلول‌های آندوتلیال و رید نافی انسان (25) و اتصال به آندوتلیوم فعال شده شریان آئورت (26) است. همچنین L- سلکتین با نقشی که در اتصال لکوسیت‌ها به همدیگر دارد موجب تسهیل فراخوان لکوسیتی می‌گردد (15). به همین دلیل این مطالعه قصد داشت نشان داد آیا پلی مرفیسم L- سلکتین می‌تواند این عملکرد فیزیولوژی را متاثر نماید و آیا این فعالیت‌ها نقشی در ارتباط بین

فهرست منابع

- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999; 138:S419-20.
- Piro M, Giubilato G, Pinnelli M, Giordano Sciacca P, Biasucci LM. Endothelium and inflammation. *Panminerva Med.* 2005; 47(2):75-80.
- Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med.* 2001; 194(2):205-18.
- Bevilacqua MP, Nelson RM. Endothelial-leukocyte adhesion molecules in inflammation and metastasis. *Thromb Haemost.* 1993; 70(1):152-4.
- Alon R, Fuh Ibrigge RC, Finger EB, Springer TA. Interactions through L-selectin between leukocytes and adherent leukocytes nucleate rolling adhesions on selectins and VCAM-1 in shear flow. *J Cell Biol.* 1996; 135:849-865.
- Vora DK, Rosenbloom CL, Beaudet AL, Cottingham RW. Polymorphisms and linkage analysis for ICAM-1 and the selectin gene cluster. *Genomics.* 1994; 21(3):473-7.
- Wenzel K, Ernst M, Rohde K, Baumann G, Speer A. DNA polymorphisms in adhesion molecule genes--a new risk factor for early atherosclerosis. *Hum Genet.* 1996; 97(1):15-20.
- McLaren AJ, Marshall SE, Haldar NA, Mullighan CG, Fuggle SV, Morris PJ, Welsh KI. Adhesion molecule

- polymorphisms in chronic renal allograft failure. *Kidney Int.* 1999; 55(5):1977-82.
9. Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL, Grumet FC. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1996; 334(5):286-91.
 10. Walcheck B, Moore KL, McEver RP, Kishimoto TK. Neutrophil-neutrophil interactions under hydrodynamic shear stress involve L-selectin and PSGL-1. A mechanism that amplifies initial leukocyte accumulation of P-selectin in vitro. *J Clin Invest.* 1996; 98:1081-1087.
 11. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J.* 1995; 9:866-873.
 12. Tedder T.F, Isaacs C.M, Ernst T.J, Demetri G.D, Adler D.A, Distech C.M. Isolation and chromosomal localization of cDNAs encoding a novel human lymphocyte cell surface molecule, LAM-1. Homology with the mouse lymphocyte homing receptor and other human adhesion proteins. *J Exp Med.* 1989; 170:123-133.
 13. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology.* 1967; 89(5): 815-24.
 14. Miller SA, Dykes DD, and Poleski HF. Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res.* 1988; 16:1215.
 15. Hohda S, Kimura A, Sasaoka T, et al. Association study of CD14 polymorphism with myocardial infarction in a Japanese population. *Jpn Heart J.* 2003; 44(5):613-22.
 16. Li Y, Wei YS, Wang M, Zhang PA, Jiang XJ, Huang CX. Association between the Ser128Arg variant of the E-selectin and risk of coronary artery disease in the central China. *Int J Cardiol.* 2005; 103(1): 33-6.
 17. Alon R, Chen S, Puri KD, Finger EB, Springer TA. The kinetics of L-selectin tethers and the mechanics of selectin-mediated rolling. *J Cell Biol.* 1997; 138(5): 1169-80.
 18. Smolen JE, Petersen TK, Koch C, O'Keefe SJ, Hanlon WA, Seo S, Pearson D, Fossett MC, Simon SI. L-selectin signaling of neutrophil adhesion and degranulation involves p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2000; 275(21): 15876-84.
 19. Snapp KR, Ding H, Atkins K, Warnke R, Lusinskas FW, Kansas GS. A novel P-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody recognizes an epitope within the tyrosine sulfate motif of human PSGL-1 and blocks recognition of both

- P-and L-selectin. *Blood*. 1998; 91(1): 154-64.
20. Li Y, Wei YS, Wang M, Zhang PA, Jiang XJ, Huang CX. Association between the Ser128Arg variant of the E-selectin and risk of coronary artery disease in the central China. *Int J Cardiol*. 2005; 103(1): 33-36.
21. Kansas GS, Saunders KB, Ley K, Zakrzewicz A, Gibson RM, Furie BC, Furie B, Tedder TF. A role for the epidermal growth factor-like domain of P-selectin in ligand recognition and cell adhesion. *J Cell Biol*. 1994;124(4):609-18.
22. Revelle BM, Scott D, Beck PJ. Single amino acid residues in the E- and P-selectin epidermal growth factor domains can determine carbohydrate binding specificity. *J Biol Chem*. 1996; 271(27):16160-70.
23. Wenzel K, Felix S, Kleber FX et al. E-selectin polymorphism and atherosclerosis: an association study. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1935–1937.
24. Ye SQ, Usher D, Virgil D et al. A PstI polymorphism detects the mutation of serine128 to arginine in CD 62E gene—a risk factor for coronary artery disease. *J Biomed Sci* 1999; 6:18–21.
25. Luscinskas FW, Kansas GS, Ding H, Pizcueta P, Schleiffenbaum BE, Tedder TF, Gimbrone MA Jr. Monocyte rolling, arrest and spreading on IL-4-activated vascular endothelium under flow is mediated via sequential action of L-selectin, beta 1-integrins, and beta 2-integrins. *J Cell Biol*. 1994; 125(6): 1417-27.
26. Giuffre L, Cordey AS, Monai N, Tardy Y, Schapira M, Spertini O. Monocyte adhesion to activated aortic endothelium: role of L-selectin and heparan sulfate proteoglycans. *J Cell Biol*. 1997; 136(4): 945-56.
27. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003; 170(2):191-203.