

The Association between G/A (rs34011) Polymorphism of the FGF1 Gene and Alzheimer's Disease

Mostafa Chashmpoosh¹,
Hossain Babaahmadi²,
Rohallah Mosavidehmordi¹,
Asma Mohammadi¹,
Alireza Kheirollah³

¹ MSc Student in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

² Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

³ Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received July 29, 2015 ; Accepted November 15, 2015)

Abstract

Background and purpose: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder which is the most common cause of dementia in elderly. Fibroblast growth factor 1 (FGF1) selectively protects neurons against neurotoxic effects. This study aimed to evaluate the association between the G/A (rs34011) FGF1 gene polymorphism and Alzheimer's disease in southwest of Iran.

Materials and methods: A case-control study was conducted in which 89 AD patients and 73 healthy subjects enrolled. Genotypes were determined by the PCR–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) technique in two groups.

Results: The AA genotype frequencies were 11% and 4.3% in patients and controls, respectively. The A allele frequencies in AD patients and controls were 38.8% and 30.1% respectively. Significant differences were seen in the frequencies of AA genotypes and A-alleles between the patients and control group (P=0.028 and P=0.015, respectively). Also, when the samples were classified according to gender, significant differences were found in the frequencies of AA genotypes (P=0.033) and A-alleles (P=0.008) between female subjects in patients with AD and controls.

Conclusion: This study suggests that (G/A) (rs34011) FGF1 gene polymorphism could be associated with AD in southwest of Iran. Also, the FGF1 gene AA genotype frequency or A allele frequency might be a genetic risk factor for developing AD.

Keywords: Alzheimer disease, FGF1 gene, single nucleotide polymorphism, Iran

موثر برای بیماری آلزایمر محسوب می شود (۲). فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ به عنوان یکی از اعضای خانواده فاکتور رشد فیبروبلاستی با فرایندهای بیولوژیکی مختلفی در ارتباط می باشد (۹). فاکتور رشد فیبروبلاست ۱ به صورت انتخابی نوروں ها را از اثرات نورو توكسیتی محافظت می کند (۱۰-۱۲). بررسی های ایمنو هیستوشیمیایی از بافت مغز افراد آلزایمری نشان می دهد که فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ به ویژه در آستروسیت های فعال در اطراف پلاک های پیری بیان می شود (۲). برخی مطالعات نشان داده اند که فاکتور رشد فیبروبلاستی ۱ در تنظیم سنتز APOE و تولید HDL در آستروسیت های فعال دخالت دارد و اثراتش را بعد از آسیب سیستم عصبی مرکزی از طریق ترشح APOE اعمال می کند (۱۳، ۱۴). بنابراین هرگونه اختلال در عملکرد این پروتئین می تواند باعث ایجاد بیماری آلزایمر شود. همان طور که ذکر شد، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism) ژن این فاکتور می تواند باعث اختلال در عملکرد این پروتئین و ایجاد بیماری آلزایمر شود. در همین راستا، محققان مطالعات مختلفی در زمینه اثر پلی مورفیسم ژن FGF1 بر روی بیماری آلزایمر انجام داده اند که نتایج متفاوتی حاصل شده است. برای مثال در ژاپن پلی مورفیسم G/A(rs34011) درون پروموتور ژن FGF1 تشخیص داده شده است و گزارش شده است که این پلی مورفیسم و ژنوتیپ G/G به طور معنی داری با افزایش ریسک بیماری آلزایمر مرتبط می باشد (۲). اما در مطالعه دیگری که توسط Tao و همکاران انجام شد، مشخص شد که پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 و ژنوتیپ A/A به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود (۱۵). بنابراین با توجه به نتایج متناقض به دست آمده از مطالعات قبلی در جمعیت های مختلف و اهمیت این پلی مورفیسم در ریسک ابتلاء به بیماری آلزایمر و با توجه به این که این مطالعه در کشور ما تاکنون صورت

بیماری، پلاک های بتا آمیلوئیدی (β -amyloid plaques) و کلافه های نوروفیبریلاری (neurofibrillary tangles) می باشند که به ترتیب از طریق تجمع یافتن پپتید بتا آمیلوئید در خارج نوروں ها و پروتئین tau هیپر فسفریله شده در داخل نوروں ها به وجود می آیند (۱). امروزه بررسی فاکتورهای موثر بر روی ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در جهت تشخیص و درمان می تواند مفید و کمک کننده باشد (۲). محققان با مطالعه بر روی بیماران نشان دادند که هر دو فاکتور ژنتیکی و محیطی بر روی خطر ابتلا به بیماری آلزایمر تاثیر می گذارند (۳). با وجود مطالعات متعددی که در زمینه تشخیص و درمان این بیماری انجام شده است، علت بیماری آلزایمر ناشناخته باقی مانده است (۲). اما همان طور که ذکر شد، فاکتورها و تغییرات ژنتیکی ممکن است بر روی خطر ابتلا به بیماری آلزایمر تاثیر بگذارند. یکی از این عوامل، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism) درون ژن های مربوط به پروتئین های دخیل در بیماری آلزایمر می باشد. به عنوان مثال، پلی مورفیسم (G/C)(rs638405) درون اگزون ۵ ژن BACE1 تشخیص داده شده و گزارش شده که این پلی مورفیسم به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته می شود (۴، ۵). هم چنین پلی مورفیسم های مربوط به ژن های APOE، CYP46A1 و BDNF در کشورهای مختلف مورد بررسی قرار گرفته اند و مشخص شده است که این پلی مورفیسم ها می توانند با ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر مرتبط باشند (۶-۸). علاوه بر این، پلی مورفیسم مربوط به ژن فاکتور رشد فیبروبلاست Fibroblast growth factor 1 (FGF1) نیز می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی موثر برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود. محققان پلی مورفیسم G/A(rs34011) را درون پروموتور ژن FGF1 تشخیص داده اند و گزارش شده است که این پلی مورفیسم به طور معنی داری با افزایش خطر بیماری آلزایمر مرتبط می باشد و به عنوان یک ریسک ژنتیکی

جداسازی DNA و تعیین ژنوتیپ

DNA ژنومیک از نمونه خون افراد بیمار و کنترل با استفاده از کیت (QIAGEN) QIAamp blood جدا شد. DNA استخراج شده توسط تکنیک PCR و با استفاده از پرایمرهای 5'-CTGATCT-TATTGCTTGGTCCTTGGG-3' به عنوان پرایمر مستقیم (forward) و 5'-CTTATGTTCCCAGGCTCTCCCTTG-3' به عنوان پرایمر معکوس (reverse) تکثیر گردید (۲). واکنش PCR با استفاده از ۱ میکروگرم از DNA ژنومی در ۷ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۱۳ میکرولیتر مسترمیکس (Ampliqon) و ۰/۲ میکرومولار از هر پرایمر انجام شد. برنامه زمانی که برای واکنش PCR توسط دستگاه ترموسایکر تنظیم شد، به صورت زیر می باشد: ۵ دقیقه در دمای 95°C ، ۳۰ چرخه شامل ۳۰ ثانیه در دمای 95°C ، ۳۰ ثانیه در دمای 65°C ، ۴۵ ثانیه در دمای 72°C و ۴ دقیقه در دمای 72°C برای گسترش کامل تمام قطعات PCR. با این شرایط اندازه محصول PCR، ۳۵۵ جفت باز بود.

جهت تعیین ژنوتیپ‌های مربوط به پلی مورفیسم G/A(rs34011) درون پروموتور ژن FGF1 که در طی آن نوکلئوتید G با نوکلئوتید A جابه‌جا می‌شود، ابتدا محصول PCR توسط تکنیک (PCR-RFLP) و با استفاده از آنزیم محدودکننده HhaI اختصاصی پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 در ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت برش داده شد. محصولات حاصل از برش آنزیمی توسط الکتروفورز روی ژل آگاروز و رنگ آمیزی با Safe Stain جهت تعیین ژنوتیپ‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. در صورتی که محصول PCR که همان قطعه‌ای از ژن FGF1 حاوی SNP می‌باشد، در اثر مجاورت با آنزیم محدودکننده HhaI برش داده شود و سه قطعه (۱۴۱، ۱۶۱، ۵۳ جفت باز) ایجاد گردد، ناشی از وجود آلل G می‌باشد، و در صورت ایجاد دو قطعه (۳۰۲ و ۵۳ جفت باز) بر روی

نگرفته است، ما تلاش کرده‌ایم که با تعیین فراوانی آلل ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم G/A(rs34011) در بیماران آلزایمری و افراد کنترل، ارتباط این پلی مورفیسم با ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر را در ساکنین جنوب غربی ایران مشخص نماییم.

مواد و روش‌ها

افراد مورد نظر

افراد مورد مطالعه در این پروژه مورد-شاهدی در ۲ گروه به صورت زیر آماده شدند: گروه اول شامل ۸۹ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر (با میانگین سنی $72/4 \pm 10/2$ سال و و محدوده سنی ۵۱ تا ۹۴ سال) و گروه دوم شامل ۷۳ نفر سالم به عنوان گروه کنترل (با میانگین سنی $70/7 \pm 6/1$ سال و محدوده سنی ۶۵ تا ۹۱ سال). برای تشخیص بیماری افراد مورد مطالعه از معیارهای DSM-IV و آزمون‌های نورولوژیکی شامل computed tomography (CT) و یا magnetic resonance imaging (MRI) تست‌های شناختی شامل mini-mental state examination (MMSE) توسط پزشک متخصص اعصاب و روان استفاده شد. هم‌چنین برای تشخیص سالم بودن افراد مورد مطالعه در گروه کنترل از تاریخچه پزشکی و تست‌های شناختی توسط پزشکان متخصص اعصاب و روان استفاده شد، که افراد کنترل، نمره MMSE بیش از ۲۶ داشتند. بیماران آلزایمری از میان بیماران تحت پیگیری زیر نظر متخصص مغز و اعصاب و از بیمارستان‌های گلستان، نفت، و امیرالمومنین شهر اهواز و هم‌چنین آسایشگاه سالمندان اهواز انتخاب شدند و افراد کنترل نیز از شهر اهواز انتخاب شدند. در مورد گروه کنترل، رضایت کامل از افراد گرفته شد. در مورد گروه بیمار با توجه به شرایط بیماران (آلزایمری بودن و عدم هوشیاری کافی در مراحل پیشرفته)، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از قیم آن‌ها گرفته شد که این روش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تایید گردید.

یافته ها

افراد مورد مطالعه شامل ۸۹ نفر بیمار آلزایمری و ۷۳ نفر سالم به عنوان گروه کنترل بودند، که مشخصات کامل آن‌ها شامل فراوانی مردان و زنان، میانگین سن و نمره (MMSE) در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی جنس، میانگین سن و نمره MMSE در بیماران آلزایمری و افراد کنترل

نمره MMSE	میانگین سنی	جنس		فراوانی	افراد مورد مطالعه
		زن	مرد		
متغیر 26 ≤ MMSE	۷۲/۴۰ سال	۵۵	۳۴	۸۹	بیماران
	۷۰/۷۸ سال	۴۱	۳۲	۷۳	کنترل
		۹۶	۶۶	۱۶۲	کل

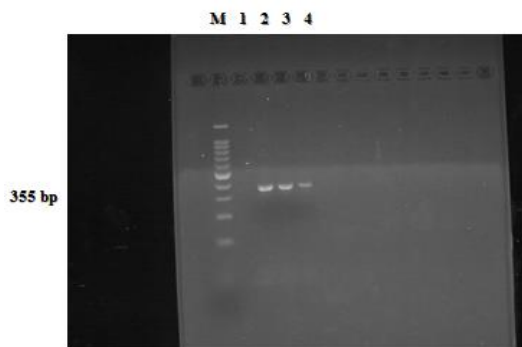
به منظور تعیین ارتباط بین سن و جنس با بیماری آلزایمر به ترتیب آزمون Mann-Whitney و آزمون chi-square انجام شد، که با توجه به $p > 0.05$ مشخص شد که جنسیت و سن یک عامل مخدوش کننده نمی‌باشند. فراوانی آلل و ژنوتیپ‌ها در بیماران آلزایمری و کنترل به طور کامل در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. هم‌چنین فراوانی آلل و ژنوتیپ‌ها در بیماران آلزایمری و کنترل به تفکیک جنسیت به طور کامل در جدول شماره ۳ آورده شده است.

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپ‌ها در بیماران آلزایمری و افراد کنترل

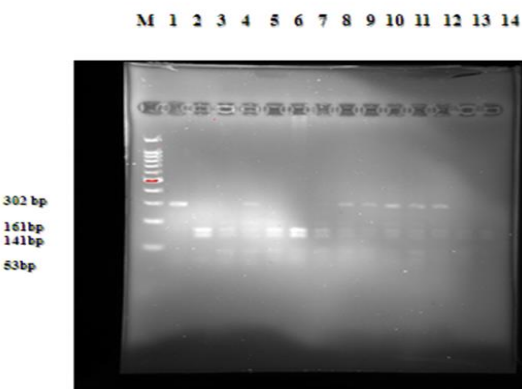
OR (95%CI)	سطح معنی داری	فراوانی کل افراد		ژنوتیپ/آلل
		کنترل	بیماران	
درفنس	۰/۷۲۹	(۳۶)۲/۲۲	(۳۸)۵/۲۳	GG
۰/۴۱(۰/۱۳-۱/۱۹)	۰/۶۱۷	(۳۰)۵/۱۸	(۳۳)۴/۲۰	GA
۰/۲۶(۰/۱-۰/۶۷)	۰/۰۲۸	(۷)۳/۴	(۱۸)۱/۱۱	AA
درفنس	۰/۴۹۴	(۱۰۲)۹/۶۹	(۱۰۹)۲/۶۱	G
۰/۴۶(۰/۲۸-۰/۷۵)	۰/۰۱۵	(۴۴)۱/۳۰	(۶۹)۸/۳۸	A

یافته‌های این مطالعه نشان داد که اختلاف معنی داری در فراوانی ژنوتیپ AA بین بیماران و گروه کنترل وجود دارد ($\chi^2 = 4.840$, $df = 1$, $p = 0.028$). علاوه بر این، تفاوت معنی داری در فراوانی آلل A بین بیماران آلزایمری و افراد کنترل وجود داشت.

ژل الکتروفورز ناشی از وجود آلل A می‌باشد. در تصاویر شماره ۱ و ۲ محصول PCR و قطعات مربوط به برش آنزیم نشان داده شده است.



تصویر شماره ۱: یافته‌های PCR مربوط به پلی مورفیسم M.FGF1 ژن G/A(rs34011). شاخص ۱۰۰ bp



تصویر شماره ۲: یافته‌های PCR-RFLP مربوط به پلی مورفیسم M.FGF1 ژن G/A(rs34011). شاخص ۱۰۰ bp

نمونه ۱: AA

نمونه‌های ۴، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲: GA

نمونه‌های ۲، ۳، ۵، ۶، ۷، ۱۳ و ۱۴: GG

تحلیل آماری: داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از

نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

فراوانی آلل‌ها با استفاده از روش شمارش آلل برآورد

شد. جهت مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها یا آلل‌ها از تست

χ^2 (chi-square) استفاده شد. جهت به دست آوردن

OR از تست χ^2 (chi-square) استفاده شد ($p < 0.05$). به

عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی آلل و ژنوتیپ ها در بیماران آلزایمری و افراد کنترل به تفکیک جنسیت

ژنوتیپ/آلل	فراوانی مردان		سطح معنی داری	OR (95%CI)	فراوانی زنان		سطح معنی داری	OR (95%CI)
	بیماران	کنترل			بیماران	کنترل		
GG	(۱۳) ۷/۱۹	(۱۳) ۷/۱۹	۱/۰۰۰		(۲۵) ۰/۲۶	(۲۳) ۰/۲۴	۰/۶۶۸	رفرنس
GA	(۱۴) ۲/۲۱	(۱۵) ۷/۲۲	۰/۸۵۳	۱/۰۷۰(۰/۳۸-۳/۰۳)	(۱۹) ۸/۱۹	(۱۵) ۶/۱۵	۰/۳۹۸	۰/۷۶(۰/۳۶-۲/۰۵)
AA	(۷) ۶/۱۰	(۴) ۱/۱۶	۰/۳۶۶	۰/۴۱(۰/۱۶-۱/۰۸)	(۱۱) ۵/۱۱	(۳) ۱/۳	۰/۰۳۳	۰/۱۱(۰/۰۳-۰/۳۸)
G	(۴۰) ۸/۵۸	(۴۱) ۱/۶۴	۰/۹۱۲	رفرنس	(۶۹) ۸/۶۲	(۶۱) ۴/۷۴	۰/۳۴۰	رفرنس
A	(۲۸) ۲/۴۱	(۲۳) ۹/۳۵	۰/۴۸۴	۰/۲۵(۰/۵۸-۲/۶۸)	(۴۱) ۲/۳۷	(۲۱) ۶/۲۵	۰/۰۰۸	۰/۲۴(۰/۱۲-۰/۵۱)

هم چنین هنگامی که بیماران و گروه شاهد بر اساس جنسیت طبقه بندی شدند، تفاوت معنی داری در فراوانی ژنوتیپ AA بین بیماران AD و کنترل در زنان مشاهده شد ($p = 0/033$)، $\chi^2 = 4/571$, $df = 1$ ، علاوه بر این، تفاوت معنی داری در فراوانی آلل A بین بیماران آلزایمری و افراد کنترل در زنان مشاهده شد ($p = 0/008$)، $\chi^2 = 6/452$, $df = 1$.

بحث

بیماری آلزایمر یک اختلال از بین برنده نورون‌ها (نورودژنراتیو: neurodegenerative) می باشد که مهم ترین شاخص های پاتولوژیکی این بیماری، پلاک های بتا آمیلوئیدی (β -amyloid plaques) و کلافه های نوروفیبریلاری (neurofibrillary tangles) می باشند (۱). با وجود مطالعات متعددی که در زمینه تشخیص و درمان این بیماری انجام شده است، علت بیماری آلزایمر ناشناخته باقی مانده است (۲). فاکتورها و تغییرات ژنتیکی ممکن است بر روی ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر تاثیر بگذارند. فاکتور رشد فیروبلاستی ۱ (FGF1) می تواند به عنوان یک فاکتور ژنتیکی قوی در بروز بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود. بررسی های ایمونوهیستوشیمی بافت مغز بیماران آلزایمری نشان می دهد که فاکتور رشد فیروبلاستی ۱ به ویژه در آستروسیت های فعال پیرامون پلاک پیری بیان می شود (۲). علاوه بر این، پژوهشگران با مطالعه بر روی بیماران آلزایمری نشان دادند که کاهش FGF1 باعث کاهش کالینیدین (Calbindin)، پروتئین متصل شونده به کلسیم می شود، که این عمل نورون ها را در خطر اثرات نورو توکسیتی

قرار می دهد (۱۶،۱۱). بنابراین برخی از موتاسیون های مرتبط با FGF1 به عنوان یک فاکتور مهم در ایجاد بیماری آلزایمر شناخته شده است و هر عاملی که باعث اختلال در عملکرد این فاکتور شود، باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر می شود. یکی از این عوامل پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism) ژن FGF1 می باشد. ژن مربوط به FGF1 در ژنوم انسان بر روی کروموزوم ۵ (33.2-5q31.3) قرار دارد (۱۸،۱۷). یکی از پلی مورفیسم های مهم مربوط به این فاکتور، پلی مورفیسم G/A(rs34011) درون پروموتور ژن FGF1 می باشد که در طی آن نوکلئوتید G با نوکلئوتید A جای می شود. در همین راستا مطالعات متنوعی در زمینه اثر پلی مورفیسم ژن FGF1 بر روی بیماری آلزایمر انجام شده است، که نتایج متفاوتی حاصل شده است. برای مثال، در مطالعه ای Yamagata و همکاران در سال ۲۰۰۴ نقش پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 در ژاپنی ها را مورد آنالیز قرار دادند و نشان دادند که این پلی مورفیسم و ژنوتیپ G/G یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر می باشد (۲). هم چنین Yao و همکارانش نقش پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 را در چینی ها بررسی کردند و همانند Yamagata نشان دادند که این پلی مورفیسم و ژنوتیپ G/G یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر می باشد (۱۹). اما در مطالعه دیگری Bian و همکاران با مطالعه بر روی پلی مورفیسم G/A(rs34011) ژن FGF1 نشان دادند که این پلی مورفیسم یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر در کشور چین نمی باشد (۲۰). در سال ۲۰۱۴،

آلزایمر در نظر گرفته شود، که البته این تفاوت‌ها ممکن است به دلیل تنوع نژادی و اختلاف در تعداد افراد مورد مطالعه باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که یافته‌های مربوط به این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم $G/A(rs34011)$ درون پروموتور ژن $FGF1$ می‌تواند با ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در ساکنین جنوب غربی ایران مرتبط باشد، علاوه بر این، ژنوتیپ AA و آلل A ممکن است در بیان ژن $FGF1$ اختلال ایجاد بکنند و به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی مهم برای ابتلا به بیماری آلزایمر باشند. با توجه به تنوع قومیتی و عدم انجام این مطالعه در ایران، بررسی‌های بیش‌تر در جمعیت‌هایی با تعداد بیش‌تر جهت دستیابی به نتایج مطمئن‌تر توصیه می‌شود. علاوه بر این، مطالعات بیش‌تری در جمعیت‌هایی با اقوام مختلف برای نشان دادن ارتباط این پلی‌مورفیسم با جنبه‌هایی مانند بیان ژن $FGF1$ در بیماران آلزایمری مورد نیاز می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله به عنوان بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی آقای مصطفی چشم پوش (CMRC-124) استخراج گردید که با مجوز و حمایت مالی معاونت توسعه پژوهش و فناوری تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز در گروه بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد.

References

1. De Strooper B, Annaert W. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *J Cell Sci* 2000; 113(pt 11): 1857-1870.
2. Yamagata H, Chen Y, Akatsu H, Kamino K, Ito J, Yokoyama S, et al. Promoter polymorphism in fibroblast growth factor 1 gene increases risk of definite Alzheimer's

Tao و همکارانش پلی‌مورفیسم $G/A(rs34011)$ در کشور چین را مورد آنالیز قرار دادند و نتیجه گرفتند که این پلی‌مورفیسم و ژنوتیپ A/A یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری آلزایمر می‌باشد (۱۵). این اختلافات موجود در نتایج مربوط به مطالعات می‌تواند ناشی از تنوع نژادی در جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. با توجه به نتایج متناقض به دست آمده از مطالعات قبلی در جمعیت‌های مختلف و اهمیت این پلی‌مورفیسم در ریسک ابتلاء به بیماری آلزایمر و با توجه به این که این مطالعه در کشور ما تاکنون صورت نگرفته است، ما پلی‌مورفیسم $G/A(rs34011)$ ژن $FGF1$ را برای اولین بار در ساکنین واقع در جنوب غربی ایران را مورد آنالیز قرار دادیم. نتایج مربوط به این مطالعه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA و آلل A بین بیماران و گروه کنترل وجود دارد، هم‌چنین هنگامی که بیماران و گروه شاهد بر اساس جنسیت طبقه‌بندی شدند، تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA و آلل A بین بیماران AD و کنترل در زنان مشاهده شد. بنابراین این مطالعه همانند مطالعه‌ای که توسط Tao در کشور چین انجام شد (۱۵)، نشان می‌دهد که ژنوتیپ AA ممکن است در بیان ژن $FGF1$ اختلال ایجاد کند و به عنوان یک ریسک ژنتیکی مهم برای بروز بیماری آلزایمر در نظر گرفته شود. اما همان‌طور که ذکر شد در مطالعاتی که توسط Yamagata و Yao انجام شد (۲۰، ۲) مشخص شد که ژنوتیپ G/G می‌تواند به عنوان یک ریسک ژنتیکی مهم برای بیماری

disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321(2): 320-323.

3. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 1998; 6(2 Suppl 1): S3-18.

4. Jo SA, Ahn K, Kim E, Kim HS, Jo I, Kim DK, et al. Association of BACE1 gene polymorphism with Alzheimer's disease in Asian populations: meta-analysis including Korean samples. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(2): 165-169.
5. Tsai A, Huang CC, Yang AC, Liu ME, Tu PC, Hong CJ, et al. Association of BACE1 gene polymorphism with cerebellar volume but not cognitive function in normal individuals. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012; 2(1): 632-637.
6. Raygani AV, Zahrai M, Raygani AV, Doosti M, Javadi E, Rezaei M, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer disease in Tehran, Iran. *Neurosci Lett* 2005; 375(1): 1-6.
7. He Xm, Zhang Zx, Zhang Jw, Zhou Yt, Wu Cb, Tang Mn, et al. An intronic CYP46A1 polymorphism is associated with Alzheimer disease in a Chinese Han population. *J Mol Neuro Sci* 2012; 47(3): 514-518.
8. Bian JT, Zhang JW, Zhang ZX, Zhao HL. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene 196 A/G polymorphism with Alzheimer's disease (AD) in mainland Chinese. *Neurosci Lett* 2005; 387(1): 11-16.
9. Eckenstien FP. Fibroblast growth factors in the nervous system. *J Neurobiol* 1994; 25(11): 1467-1480.
10. Guo ZH, Mattson MP. Neurotrophic factors protect cortical synaptic terminals against amyloid and oxidative stress-induced impairment of glucose transport, glutamate transport and mitochondrial function. *Cereb Cortex* 2000; 10(1): 50-57.
11. Thorns V, Masliah E. Evidence for neuroprotective effects of acidic fibroblast growth factor in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58(3): 296-306.
12. Overall IP, Trillo-Pazos G, Bell C, Mallory M, Sanders V, Masliah E. Amelioration of neurotoxic effects of HIV envelope protein gp120 by fibroblast growth factor: a strategy for neuroprotection. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60(3): 293-301.
13. Ueno S, Ito J, Nagayasu Y, Furukawa T, Yokoyama S. An acidic fibroblast growth factor-like factor secreted into the brain cell culture medium upregulates apoE synthesis, HDL secretion and cholesterol metabolism in rat astrocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1589(3): 261-272.
14. Tada T, Ito J, Asai M, Yokoyama S. Fibroblast growth factor 1 is produced prior to apolipoprotein E in the astrocytes after cryo-injury of mouse brain. *Neurochem Int* 2004; 45(1): 23-30.
15. Tao QQ, Sun YM, Liu ZJ, Ni W, Yang P, Li HL, et al. A variant within FGF1 is associated with Alzheimer's disease in the Han Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165(2): 131-136.
16. Thorns V, Licastro F, Masliah E. Locally reduced levels of acidic FGF lead to decreased expression of 28kDa calbindin and contribute to the selective vulnerability of the neurons in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2001; 21(3): 203-211.
17. Jaye M, Howk R, Burgess W, Ricca GA, Chiu IM, Ravera MW, et al. Human endothelial cell growth factor: cloning, nucleotide sequence, and chromosome localization. *Science* 1986; 233(4763): 541-545.

18. Huebner K, Nagarajan L, Besa E, Angert E, Lange BJ, Cannizzaro LA, et al. Order of genes on human chromosome 5q with respect to 5q interstitial deletions. *Am J Hum Genet* 1990; 46(1): 26-36.
19. Yao L, Li K, Zhang Li. Analysis of the interaction of the-1385A/G polymorphisms of FGF1 gene promoter and ApoE gene in Alzheimer's disease. *Chinese Journal of Neurology* 2006; 39(2): 89-91.
20. Bian JT, Zhao HL, Zhang ZX, Bi XH, Zhang JW. No association of the C>T polymorphism that is located 1385 upstream from initial code of fibroblast growth factor 1 gene with Alzheimer's disease in Chinese. *Brain Res* 2010; 1328: 113-117.