ORIGINAL ARTICLE

Relationship between Sterol Regulatory Element- Binding Protein-*2 Gene Expression Level and Lipid Profile*

Seyed Reza Hosseini-Fard[1],
Asghar Mohammadi[1],
Mohammad Naiafi[2],
Mohammad Shabani[2],
Gholamali Javedan[3]

[1] MSc Student in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Associate Professor, Department of Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Nutrition, School of Medicine, Minimally Invasive Surgery Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received July 20, 2015 ; Accepted July 18, 2016)

Abstract

Background and purpose: Atherosclerosis is a form of arteriosclerosis that is one of the main causes of death in the world. In coronary artery disease, the vessels are stenosed due to lipid aggregation and inflammation. Epidemiologic studies have shown that in addition to demographic factors such as age and sex, blood pressure, smoking, obesity diabetes and genetics are also associated with development of atherosclerosis process. The aim of this study was to examine the relationship between these factors and atherosclerosis.

Materials and methods: One hundred twenty six Iranian subjects (68 males, 58 females) were recruited based on the study's inclusion criteria. Total RNA was extracted from WBC and, the gene expression level was determined by RT-qPCR method.

Results: Significant relationship was found between sex ($P<0.018$) and LDL-C ($P<0.05$) with *Sterol regulatory element-binding* protein-2 gene expression. No correlation was observed between HDL-C, total cholesterol, and age with *Sterol regulatory element-binding* protein-2 gene expression ($P>0.05$).

Conclusion: We found that among factors affecting atherosclerosis, sex and LDL-C could change the *Sterol Regulatory Element-Binding* Protein-2 gene expression.

Keywords: atherosclerosis, lipoproteins, *Sterol regulatory element-binding* protein-2

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(140): 24-32 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۰ شهریور سال ۱۳۹۵ (۳۲-۲۴)

بررسی ارتباط میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول با پروفایل لیپیدی

سیدرضاحسینی فرد[۱]
اصغرمحمدی[۱]
محمد نجفی[۲]
محمدشعبانی[۲]
غلامعلی جاودان[۳]

چکیده

سابقه و هدف: آترواسکلروزیس نوعی بیماری قلبی- عروقی بوده که به عنوان مهم‌ترین عامل مرگ و میر در جهان شناخته شده است. در آترواسکلروز شریان‌ها به دلیل ورود لیپیدها ضخیم ترشده ودچار التهاب می‌شوند. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داده‌اند که علاوه بر فاکتورهای دموگرافیک سن و جنس، کلسترول، سیگار، فشارخون، چاقی، دیابت و عوامل ژنتیکی نیز با پیشرفت آترواسکلروزیس در ارتباط هستند. هستند. کلسترول جریان خون به صورت لیپو پروتئین‌های مختلف حمل می‌شود که در این میان لیپوپروتئین LDL(low density lipoprotein) بیش‌ترین نقش را در انتقال LDL و آترواسکلروزیس دارد. مقدار افزایش یافته‌کلسترول LDL(LDL-C) آغاز و پیشرفت آترواسکلروزیس را تسریع می‌کند. بنابراین با توجه به اهمیت LDL-C در بیماری‌های قلبی عروقی و تنظیم هومئوستاز کلسترول توسط پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول، هدف از این مطالعه بررسی رابطه میان سطح بیان ژنی این پروتئین با پروفایل لیپیدی، سن و جنس بوده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه مقطعی حاضر که در سال ۱۳۹۳ و در مرکزتحقیقات گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد، در مجموع ۱۲۶ نفر از جمعیت ایرانی (۶۸ مرد و ۵۸ زن) براساس معیارهای مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. RNA سلول‌های سفید خون جداسازی شد و میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول به روش RT-qPCR تعیین گردید.

یافته‌ها: بین فاکتورهای جنس ($p<۰/۰۱۸$) و LDL-C ($p<۰/۰۵$) با میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول ارتباط معناداری وجود داشت. تفاوت معناداری بین کلسترول تام، HDL-C و سن با میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول دیده نشد($p>۰/۰۵$).

استنتاج: نتایج نشان داد که از میان فاکتورهای موثر در آترواسکلروز، جنس و LDL بر میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول موثر هستند.

واژه های کلیدی: آترواسکلروزیس، لیپوپروتئین ها، پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول ۲

مقدمه

آترواسکلروزیس (Atherosclerosis) یک اختلال التهابی پیش‌رونده مزمن و شایع‌ترین فرآیند ایجادکننده بیماری‌های قلبی عروقی است. آترواسکلروزیس نوعی بیماری قلبی عروقی بوده و به عنوان مهم‌ترین عامل

مولف مسئول: اصغر محمدی- تهران: دانشگاه علوم پزشکی ایران E-mail: asghar68m@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی ومولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. استادیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات جراحی کم تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۴/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۴/۲۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۴/۲۸

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

مرگ و میر در جهان شناخته شده است. در این اختلال پلاک التهابی فیبروزه حاوی کلسترول استریفیه و هسته‌های نکروزه، سلول‌های ماهیچه‌ای صاف ملتهب، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) تغییریافته، سلول‌های اندوتلیال، لکوسیت‌ها و سلول‌های کفی در شریان‌های بزرگ و متوسط شکل می‌گیرند که در نهایت می‌تواند منجر به تنگی و پارگی رگ شود. با وجود این‌که دانش ما در مورد فرآیند آترواسکلروزیس رو به افزایش است، به طور بالقوه افراد دارای شرایط آترواسکلروزیس رو به افزایش بوده است. افزایش وزن، دیابت و فشارخون در کنار عدم تحرک و تمایل به غذاهای ناسالم، سبب شده است که آترواسکلروزیس از جنبه‌های مختلف مانند سیاسی، اقتصادی، علمی و پزشکی یک امر مهم تلقی شود. محققان تخمین زده‌اند که در دهه آینده، آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی و عروقی مرتبط با آن به عنوان علت عمده مشکلات سلامت، اجتماعی و اقتصادی در سراسر جهان خواهدبود. کلسترول به دلیل خاصیت آمفی پاتیک، در ساختمان اکثر غشاهای سلولی شرکت می‌کند و پیش‌ساز اسیدهای صفراوی و هورمون های استروئیدی است(۱). کبد که منبع اصلی سنتز داخل سلولی کلسترول است همراه با روده نقش مرکزی در هومئوستاز کلی کلسترول بدن دارد. کلسترول در کبد به اسیدهای صفراوی تبدیل می‌شود و همراه با کلسترول آزاد به داخل صفرا ترشح می‌شود به‌طوری که امکان دفع کلسترول همراه با صفرا از طریق دستگاه گوارش فراهم می‌شود. بنابراین هومئوستاز کلسترول قویاً توسط تعادل بین سنتز داخل سلولی، برداشت غذایی و ترشح صفراوی تنظیم می‌شود. این تنظیم مهم است زیرا میزان زیاد کلسترول آزاد برای سلامتی می‌تواند تهدیدکننده باشد(۲). کلسترول جریان خون به صورت لیپو پروتئین‌های مختلف حمل می‌شود که در این میان لیپوپروتئین LDL(low density lipoprotein) بیش‌ترین نقش را در انتقال LDL و آترواسکلروزیس دارد. بنابراین مقدار افزایش یافته کلسترول LDL(LDL-C) آغاز و پیشرفت آترواسکلروزیس را تسریع می‌کند(۳،۱). از طرفی کاهش LDL-C خطر بیماری قلبی- عروقی را کاهش می‌دهد(۴).

LDL-C عمدتاً به تعداد گیرنده‌های کبدی LDL (LDL Receptors(LDL-Rs)) بستگی دارد. تعداد زیاد LDL-Rs منجر به برداشت بیش تر ذرات LDL شده و غلظت LDL-C را پایین می آورد.LDL-Rs معمولاً روی تمامی سلول‌های پستانداران وجود دارند ولی کبد بیش‌ترین تعداد LDL-Rs را دارد(۶،۵). جهش‌ها در ژن LDL-R سبب کاتابولیسم ناقص LDL شده و به همین دلیل، جهش در این ژن از دلایل مهم بیماری نسبتا" شایع هیپرکلسترولمی خانوادگی محسوب می‌شود(۷). ژن کدکننده LDL-R روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد وبه لحاظ رونویسی توسط پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول تنظیم می‌شود(۸). زمانی که کلسترول داخل سلولی کاهش می‌یابد پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول فعال می‌شود. مطالعات نشان داده است که درمان با استاتین منجر به رونویسی بیش‌تر ژن LDL-R شده و به دنبال آن سطح LDL-R بالا رفته و در نتیجه کلیرانس LDL-C افزایش می‌یابد. تغییرات سطح کلسترول داخل سلولی می‌تواند LDL-R را در سطح رونویسی توسط پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول تنظیم نماید(۱۰،۹). بیان LDL-R توسط عوامل هورمونی، تغذیه‌ای و دارویی نیز تنظیم می‌شود ولی مکانیسم‌های دقیق آن کم‌تر شناخته شده است(۱۰).

سیستم تنظیمی پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول در غشای آندوپلاسمی قرار گرفته و برای حفظ هومئوستاز کلسترول مهم است.این سیستم تنظیمی زمانی که مقادیر کلسترول داخل سلولی کاهش می‌یابد سبب افزایش سنتز و برداشت بیش‌تر کلسترول شده و زمانی که کلسترول زیاد است، منجر به کاهش تنظیم این فرآیندها می‌شود(۱۱). ارتباط مثبتی بین پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و HMG-COA ردوکتاز، آنزیم محدودکننده سرعت سنتز کلسترول و سطح بیان LDL-MRRNA در کبد انسان، مشاهده شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

است(۱۲). زمانی که محتوای کلسترول پایین است، پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول فعال شده و منجر بـه افـزایش بیـان HMG-COA ردوکتـاز و LDL-R می‌شود(۱۷-۱۱). بنابراین با توجه بـه اهمیـت LDL-C در بیماری‌های قلبی عروقی و تنظیم هومئوستاز کلسترول توسط پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول، هدف از این مطالعه بررسی رابطه میان سطح بیان ژنی این پروتئین با پروفایل لیپیدی، سن و جنس بوده است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت مقطعی (Cross Sectional) در سال ۱۳۹۳ و در مرکزتحقیقات گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی ایران روی ۱۲۶ نفر انجام شد. تمام افرادی که در ایـن مطالعـه قـرار گرفتنـد رضـایت‌نامـه کتبـی را مطالعه و داوطلبانه امضاء نمودند. معیار ورود بـه مطالعـه برای افراد شـامل تعیـین پروفایـل لیپیـد، فقـدان هرگونـه بیمـاری متابولیـک ژنتیکـی مثـل دیابـت، سـکته قلبـی، بیماری‌های کبدی و بیماری‌های التهابی (لوپوس) بود.

نمونه‌گیری و تعیین پروفایل لیپید

به منظور بررسی سطح بیان ژن پروتئین متصـل شـونده به عنصر تنظیمـی اسـترول از تمـامی افـراد ۱۰ میلی‌لیتـر خون محیطی در حالت ناشتا گرفته شـد. ۵ میلی‌لیتـر آن به لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جهـت جداسـازی بافی کوت و ۵ میلی‌لیتر دیگر به لوله‌های فاقد ضد انعقاد جهت اندازه‌گیری پروفایل لیپیدی سرم منتقل شد. سپس نمونـه‌هـا بـه مـدت ۱۰ دقیقـه در دور ۳۵۰۰ در دقیقـه سـانتریفیوژ شـد. پـس ازجداسـازی سـرم، پلاسـما و بافی‌کوت هرکدام به میکروتیوب‌هـای جداگانـه منتقـل گردیـد و تـا زمـان انجـام آزمـایش در ۸۰- درجـه سانتی‌گراد نگهـداری شـدند. غلظـت سـرمی LDL-C، HDL-C، تری‌گلیسـیرید(TG)وکلسـترول تـام(TC) بـا استفاده از کیت آزمایشگاهی(پارس آزمـون، ایـران) بـه روش دستی و با اسـتفاده از اسـپکتروفوتومتر کـه اسـاس آن رنگ‌سنجی اسـت، انـدازه‌گیـری شـد. پـس ازتعیـین پروفایل لیپید با روش ذکر شـده،افراد برحسـب LDL-C بـه چهـارگروه شـامل گـروه ۱ (≤۱۰۰mg/dl)،گـروه ۲ (۱۰۰-۱۲۹mg/dl)، گروه ۳(۱۳۰-۱۵۹ mg/dl) و گروه ۴ (۱۶۰-۲۰۰mg/dl) و بر حسب کلسترول تام بـه ۳ گـروه شامل گروه۱(≤۲۰۰mg/dl)، گـروه۲ (۲۰۰-۲۳۹mg/dl) و گروه ۳ (≥۲۴۰mg/dl) دسته‌بندی شدندو سپس آنـالیز داده‌ها بر اساس این دو گروه صورت گرفت. این معیـار طبقه‌بندی برحسب بیوشیمی بالینی تیتز بود(۱۸).

استخراج RNA

RNA تام نمونه‌هـای بـافی‌کـوت بـا حفـظ شـرایط دمایی ۴ درجه سانتی‌گراد وهم چنین فراهم نمودن سـایر شرایط محیطی، با استفاده از کیت (پارس طوس، ایـران) و طبـق پروتکـل آن اسـتخراج شـد. جـذب آن بـا اسپکتروفتومتری در طول موج ۲۶۰ نانومتر اندازه‌گیـری شد و نسبت A260/A280 جهت بررسی خلـوص RNA جداشده محاسبه گردیدکه اگر ایـن نسـبت در محـدوده ۱/۸ تا ۲ بود، نشـان‌دهنـده خلـوص مناسـب RNA جـدا شده بود. جهت اطمینـان از درسـتی روش انجـام کـار و خلـوص RNA، ۱۰ میکرولیتـر از محلـول حـاوی RNA روی ژل آگارز ۲ درصـد حـاوی DNA Green Viewer (Bioran,Germany) و TBE 1X (PH=8 Tris Boric Acid) به مدت ۴۰ دقیقـه در ولتـاژ ثابـت ۱۲۰ ولـت الکتروفـورز گردید و در دستگاه Gel doc مشاهده شد.

سنتز cDNA

cDNA طبـق پروتکـل کیـت سـنتز cDNA (Takara,Japan) سـاخته شـد. در یـک واکـنش ۱۰ میکرولیتری، ۶/۵µL از RNA توتال بـا غلظـت حـداکثر ۵۰۰ نانوگرم بر میکرولیتـر(500ngr/µL)، ۲ µL بـافر و از هـر کـدام از معـرف‌هـای RT ، Primer Oligo dT و Random Primer hexamer به مقـدار ۰/۵µL در یـک میکروتیوب ریخته شد و مخلوط گردید. واکـنش گرهـا

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

به مدت ۱۵ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد گذاشته شدند و سپس به مدت ۵ ثانیه در بن‌ماری ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند.

Real Time qPCR

بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و ژن housekeeping بتااکتین (β-Actin) به روش RealTime qPCR و بر اساس اتصال رنگ آزاد سایبرگرین به DNA دو رشته‌ای و با استفاده از پرایمرهای بالا دست و پایین دست انجام شد. ژن بتااکتین به عنوان ژن housekeeping استفاده شد. پرایمرهای ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و ژن بتااکتین از شرکت فزابیوتک ایران تهیه شدند. سپس طبق پروتکل کیت سنتز cDNA (Qiagen)، cDNA با حجم نهایی ۲۰µL در میکروتیوب‌های جداگانه برای هرژن به شکل زیر ساخته شد: ۵µL از مسترمیکس، ۰/۲µL از پرایمرهای بالا دست و پایین دست از هر دوژن، ۰/۲µL از cDNA، و ۱۲/۶µL آب RNase free در میکروتیوب ریخته و مخلوط شد. واکنش گرها در ترموسایکلر RT-PCR(RG-6000 Rotor-Gene-Corbett) در دمای ۹۵درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه حرارت داده شدند. سپس تعداد ۳۵ سیکل با برنامه ۱۰ ثانیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه ۶۳ درجه سانتی‌گراد انجام شد. تمام آزمایشات RT-PCR به صورت Triplicate انجام شد.

محاسبات آماری

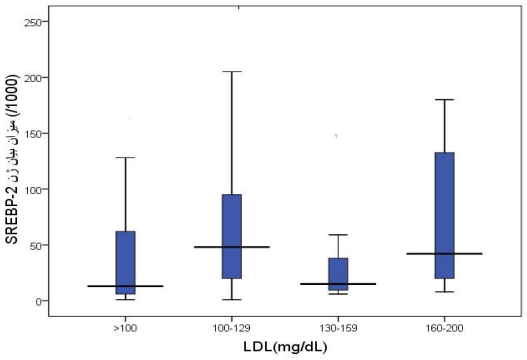
آنالیز آماری بااستفاده از SPSS16 انجام شد. از آزمون One sample Kolmogorov Smirnov جهت نرمال یا غیر نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. در این آنالیز هم‌چنین از آزمون‌های Kruskal Wallis، Mann-Whitney و رگرسیون خطی جهت بررسی روابط میان متغیرها استفاده شد. میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول به صورت نسبی و به روش ΔΔCT تجزیه وتحلیل شد.

یافته ها

اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه به صورت میانگین ± انحراف معیار در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که بین بیان ژن مورد مطالعه و LDL-C ارتباط معنی‌دار وجود دارد (p <۰/۰۵) به‌طوری که با بررسی بیش‌تر مشاهده شد که گروه‌های ۱ و ۴ (p <۰/۰۳)، ۱ و ۲ (p <۰/۰۰۹) و ۲ و ۴ (p <۰/۰۱) از نظر میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول اختلاف معنی‌دار داشتند ولی تفاوت معنی‌داری بین گروه های ۱ و ۳ وجود نداشت (p =۰/۴۱) (نمودار شماره ۱). از طرفی بین جنس و میزان بیان ژن ارتباط معنی‌دار وجود داشت (p <۰/۰۱۸) به طوری که میزان بیان ژن در مردان بیش‌تر از زنان بود (نمودار شماره ۲). با وجود این که ارتباط معنی‌داری بین سطح بیان ژن و میزان کلسترول تام مشاهده نشد (p =۰/۶۲) ولی بررسی‌های بیش‌تر نشان داد که با افزایش میزان کلسترول تام سطح بیان ژن نیز افزایش یافت (نمودار شماره ۳). با این حال میان سن و بیان ژن (p =۰/۱۸) و هم‌چنین HDL با بیان ژن (p =۰/۵۸) رابطه معنی‌داری حاصل نشد.

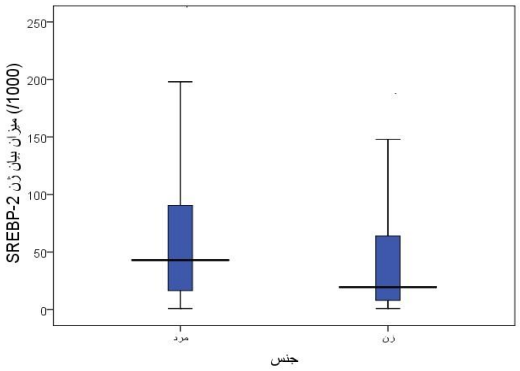
جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک افراد مورد مطالعه

پارامتر	انحراف معیار±میانگین(n)
جنس(زن/مرد)	۶۸/۵۸
سن(سال)	۴۴±۱۱
LDL-C(mg/dL)	۱۲۰±۲۷
HDL-C(mg/dL)	۵۴±۱۰
کلسترول تام(mg/dL)	۱۸۳±۵۲
تری گلیسرید(mg/dL)	۲۰۰±۱۲۲
شاخص توده بدن(متر/کیلوگرم^2)	۳۰±۴

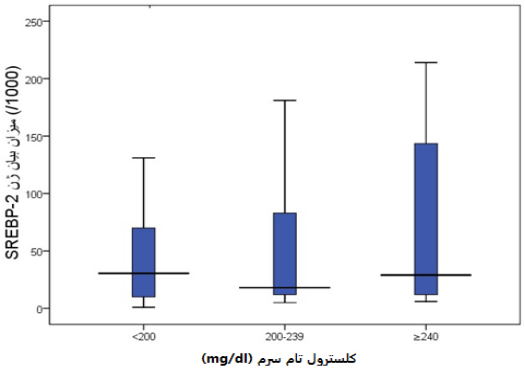


نمودار شماره ۱: رابطه میان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و LDL-C سرم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]



نمودارشماره ۲: رابطه میان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و جنس



نمودار شماره ۳: رابطه میان سطح بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و کلسترول تام سرم

بحث

آترواسکلروزیس یک اختلال التهابی پیش‌رونده مزمن و شایع‌ترین فرآیند ایجادکننده بیماری‌های قلبی و عروقی (CVD) است.این بیماری می‌تواند حاصل ریسک فاکتورهای محیطی، ژنتیکی یا برهمکنشی از آن‌ها می‌باشد(۲۰،۱۹). سن، جنسیت، چاقی، افزایش میزان کلسترول و چربی خون، افزایش فشار خون، دیابت، سابقه فامیلی و مصرف سیگار از عوامل ایجاد کننده آن می‌باشند. از میان این‌ها نقش LDL نسبت به سایر موارد برجسته‌تر جلوه داده شده است(۲۱). امروزه تمرکز اصلی وعمده برای درمان بیماری آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی روی متابولیسم کلسترول می‌باشد(۲۳،۲۲).

سیستم تنظیمی سطح کلسترول خون در غشاء شبکه آندوپلاسمی قرار گرفته که برای حفظ هومئوستاز کلسترول مهم است. در واقع این سیستم تنظیمی در پاسخ به مقادیر کلسترول داخل سلولی و در سطح رونویسی عمل می‌کند به‌طوری که به هنگام کاهش کلسترول داخل سلولی میزان بیان ژن افزایش یافته و این به نوبه خود سبب افزایش بیان سه ژن LDL-R،HMG-COA ردوکتاز و PCSK-9 می‌شود(۱۵-۱۱). افزایش بیان LDL-R سبب برداشت بیش‌تر کلسترول پلاسما شده و در نتیجه کلیرانس LDL-C را افزایش می‌دهد و بیان بیش‌تر HMG-COA ردوکتاز سبب افزایش سنتز کلسترول داخل سلولی می‌شود ولی افزایش سنتز PCSK-9 سبب تجزیه LDL-R و درنتیجه کاهش کلیرانس LDL-C و افزایش LDL-C می‌شود(۱۶،۱۳،۱۰). عمل اخیر با دو مکانیسم بالایی در تضاد است به طوری که عملکرد PCSK-9 بر عملکرد LDL-R فایق شده و در کل سبب افزایش LDL-C می‌شود. این موضوع را می‌توان با آزمایشاتی که با استاتین به عنوان داروهای کاهنده کلسترول صورت گرفته است، نشان داد. این مکانیسم توضیح می‌دهد که چرا بسیاری از بیماران قلبی- عروقی با مقادیر بالای LDL-C، تنها با درمان دارویی استاتین به اهداف درمانی نمی‌رسند(۲۴). بنابراین باتوجه به مطالب فوق‌الذکر می‌توان گفت که افزایش بیان پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول در نهایت منجر به افزایش LDL-C می‌شود. مطالعات Bin Dong و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نشان داد که درمان با دوز بالای استاتین منجر به افزایش بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول، LDL-R و PCSK-9 شده و بین افزایش بیان ژن و کلسترول تام ارتباط معنی‌دار وجود داشت. در این مطالعه گرچه ارتباطی بین ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و LDL-C مشاهده نشد ولی با افزایش ۱۸درصدی LDL-C همراه بود اما برخلاف کلسترول تام و LDL-C، تری گلیسرید شدیداً کاهش یافت درحالی که تغییری در میزان HDL حاصل نشد(۲۵).

در راستای مطالعات قبلی صورت گرفته نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز نشان داد که بین بیان ژن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و LDL-C رابطه معنی‌دار وجود داشت به طوری که با افزایش بیان ژن مقدار LDL-C نیز افزایش یافت. این درحالی است که ارتباط معنی‌داری بین بیان ژن و کلسترول حاصل نشد ولی با افزایش میزان کلسترول بیان ژن نیز افزایش یافت. بدین ترتیب می‌توان گفت که به نوعی یافته‌های مطالعه حاضر در رابطه با کلسترول و LDL-C با نتایج مطالعات Bin Dong و همکارانش(۲۵) مطابقت داشت. ولی با این وجود تفاوت‌هایی هم حاصل شد ازجمله این که در مطالعه Bin Dong و همکاران(۲۵) رابطه معنی‌دار بیش‌تر در مقدار کلسترول تام بود درحالی که در مطالعه حاضر این رابطه بیش‌تر در مقدار عامل اصلی آترواسکلروزیس یعنی LDL-C حاصل شدکه شاید این تفاوت مربوط به نمونه‌های مورد مطالعه، عوامل تغذیه‌ای، هورمونی و دارویی باشد چرا که مطالعه Bin Dong و همکاران(۲۵) درموش وتحت شرایط مصرف دارو صورت گرفته است ولی مطالعه حاضر در نمونه‌های انسانی و بدون هیچ‌گونه مداخله دارویی انجام شد.

در حالی که سن به عنوان ریسک فاکتور آترواسکلروزیس شناخته شده است به طوری که هم در انسان و هم در موش با افزایش سن میزان LDL-C افزایش و HDL-C کاهش می‌یابد(۲۴)، در مطالعه حاضر رابطه معنی‌داری بین افزایش بیان ژن و افزایش سن مشاهده نشد. جنس نیز به عنوان ریسک فاکتور آترواسکلروزیس مطرح است که در این رابطه معمولاً مردان LDL-C بالاتر و HDL-C پایین‌تری نسبت به زنان دارند(۲۶). نتایج مطالعه حاضر نیز هم سو با این واقعیت بود به طوری که بین بیان ژن و جنس رابطه معناداری حاصل شد به این صورت که در مردان افزایش بیان ژن بیش‌تر از زنان بودکه به نظر می‌رسد عوامل هورمونی نقش به سزایی در تغییرات مقدار کلسترول بین دو جنس داشته باشند. از طرفی همانند مطالعه Bin Dong و همکاران(۲۵) هیچ رابطه معناداری بین بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و مقدارHDL-C مشاهده نشد. شاید این نتایج گویای این مطلب است که تغییرات HDL-C تاثیری بر میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول و در نتیجه مقدار LDL-C ندارد. با این وجود مطالعات مختلف در رابطه با آترواسکلروزیس نشان داده است که افراد دارای مقادیر HDL-C پایین در معرض خطر بیماری‌های قلبی- عروقی قرار دارند(۲۸،۲۷).

در پایان می توان نتیجه‌گیری کرد که در جمعیت مورد مطالعه ایرانی از میان ریسک فاکتورهای مورد مطالعه در آترواسکلروزیس، LDL-C سرم و جنس بیش‌ترین نقش را در تغییرات میزان بیان ژن پروتئین متصل شونده به عنصر تنظیمی استرول داشته است.

References

1. Ibsen H. DSAM's clinical guidelines for prevention of ischemic heart disease2007. Ugeskr Laeger 2007; 169(21): 2039.
2. Maeba R, Shimasaki H. Cholesterol (free cholesterol, esterified cholesterol). Nihon Rinsho 2001; 59(Suppl 2): 14-20.
3. Davis NE. Atherosclerosis an inflammatory process. J Insur Med 2005; 37(1): 72-75.
4. Duncan EM, Edward R. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19): 2486-2497.
5. Auger A, Truong TQ, Rhainds D, Lapointe J, Letarte F, Brissette L. Low and high density lipoprotein metabolism in primary cultures of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

hepatic cells from normal and apolipoprotein E knockout mice. Eur J Biochem 2001; 268(8): 2322-2330.

6. Gwynne JT, Strauss JF. Ther ole of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. Endocr Rev 1982; 3(3): 299-329.
7. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, Pederiva C, Martini S, Abello F, et al. The type of LDLR gene mutation predicts cardiovascular risk in children with familial hypercholesterolemia. J Pediatr 2009; 155(2): 199-204.e2.
8. Field FJ, Born E, Murthy S, Mathur SN. Gene expression of sterol regulatory element-binding proteins in hamster small intestine. J Lipid Res 2001; 42(1): 1-8.
9. Zhang L, Reue K, Fong LG, Young SG, Tontonoz P. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32(11): 2541-2546.
10. Scotti E, Hong C, Yoshinaga Y, Zelcer N, Boyadjian R, de Jong PJ, et al. Targeted disruption of the idol gene alters cellular regulation of the low-density lipoprotein receptor by sterols and liver x receptor agonists. Mol Cell Biol 2011; 31(9): 1885-1893.
11. Hampton RY. Proteolysis and sterol regulation. Annu Rev Cell Dev Biol 2002; 18: 345-378.
12. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(24): 9820-9825.
13. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, Anderson NN, Park SW, Brown MS, Goldstein JL. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(21): 12027-12032.
14. Maxwell KN, Soccio RE, DuncanEM, Sehayek E, Breslow JL. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. J Lipid Res 2003; 44(11): 2109-2119.
15. Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. Arch Biochem Biophys 2010; 501(2): 177-181.
16. McPherson R, Gauthier A. Molecular regulation of SREBP function: the Insig-SCAP connection and isoform-specific modulation of lipid synthesis. Biochem Cell Biol 2004; 82(1): 201-211.
17. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest 2002; 109(9): 1125-1131.
18. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Lipids, Apolipoproteins and other risk factors for cardiovascular. In: Barbara G. Sawyer, editor. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2014; 565-568.
19. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu Rev Immunol 2009; 27: 165-197.
20. Goldstein LB. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]

Circulation 2006; 113(24): 873-923.

21. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97(18): 1837-1847.
22. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. Ann Intern Med 2005; 142(6): 393-402.
23. Castanho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, Oliveira HC, de Faria EC. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. BMC Public Health 2001; 110(9): 663-666.
24. Jung D, Kullak-Ublick GA. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha: a key mediator of the effect of bile acids on gene expression. Hepatology 2003; 37(3): 622-631.
25. Bin Dong, Minhao Wu, Hai Li, Fredric B. Kraemer, Khosrow Adeli, Nabil G. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1α and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. J Lipid Res 2010; 51(6): 1486-1495.
26. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. Endocrine Reviews 1993; 14(1): 20-39.
27. Cameron SJ, Morrell CN, Bao C, Swaim AF, Rodriguez A, Lowenstein CJ. A Novel Anti-Inflammatory Effect for High Density Lipoprotein. PLoS One 2015; 10(12): e0144372.
28. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation 2002; 106(25): 3143-3421.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-17]