

بررسی ارتباط حضور ال‌های دو پلی‌مورفیسم انتخابی در ژن CRP با سطح سرمی پروتئین التهابی فاز حاد در مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران TCGS

زهرا طاهریان امیری^۱، آسیه زاهدی^۱، مینا جهانگیری^۲، ساجده مسجودی^۱، دکتر مریم زرکش^۱،
دکتر مهدی اکبرزاده^۱، دکتر مهدی هدایتی^۱، دکتر فریدون عزیزی^۳، دکتر مریم السادات دانشپور^۱

۱) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، ۳) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۳، کدپستی: ۱۹۳۹۵۴۷۶۳، دکتر مریم السادات دانشپور: e-mail: daneshpour@sbmu.ac.ir

چکیده

مقدمه: پروتئین واکنشگر C (CRP) پروتئینی فاز حاد است که توسط کبد؛ در پاسخ به التهاب تولید می‌شود و به عنوان یک نشانگر زیستی کلیدی برای التهاب شناخته می‌شود. افزایش سطح CRP در خون نشان‌دهنده بروز واکنش التهابی در بدن است که می‌تواند ناشی از عوامل مختلفی از جمله عفونت، آسیب بافتی، و شرایط التهابی مزمن باشد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی rs1205 و rs3093068 در ژن کد کننده CRP با سطح سرمی آن، در جمعیت بزرگسالان مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران (TCGS) می‌باشد. مواد و روش‌ها: در بررسی مورد-شاهدی حاضر ۶۳۹ نفر از افراد شرکت‌کننده در مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران با میانگین سنی 48 ± 16 و دامنه سنی ۸۷-۲۰ سال انتخاب شدند. نمونه‌ها با تراشه HumanOmniExpress-24-v1-0 تعیین ژنوتیپ شدند. آزمون آماری به کمک نرم‌افزار آماری R انجام شد. یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌ها از تعادل هاردی-واینبرگ تبعیت می‌کرد. فراوانی ژنوتیپ CC هر دو پلی‌مورفیسم بررسی شده به صورت معنی‌داری در گروه افراد دارای نمایه توده بدنی بالاتر از طبیعی، بیشتر بود. همچنین این ژنوتیپ در افرادی که میزان CRP آن‌ها بیش از مقادیر طبیعی بود ($CRP \leq 300$ نانوگرم)، فراوانی بیشتری داشت. نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های این پژوهش بین ژنوتیپ‌های دو پلی‌مورفیسم rs1205 و rs3093068 از ژن CRP، و افزایش سطح سرمی CRP در جمعیت مورد بررسی تهرانی ارتباط وجود دارد.

واژگان کلیدی: پروتئین التهابی فاز حاد، rs1205، rs3093068، CRP

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۴/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۶/۲۴ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۶/۲۸

مقدمه

مختلفی؛ از جمله بروز عفونت، آسیب بافتی، و شرایط التهابی مزمن باشد.^۲ پروتئین CRP یکی از اعضا خانواده پروتئینی پنتراکسین است. در افراد سالم سطح CRP کمتر از ۰/۲ میلی‌گرم در لیتر و در شرایط التهاب و عفونت به بیش‌تر از ۲۰۰ میلی‌گرم در لیتر افزایش می‌یابد (پایین بودن مقادیر آن در خون به معنای عدم التهاب نمی‌باشد).^۳ بیان این ژن تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند سایتوکین‌های التهابی قرار دارد که

پروتئین واکنشگر C (CRP) یکی از پروتئین‌های فاز حاد پاسخ التهابی است که در واکنش به التهاب در بدن تولید می‌شود و به عنوان یک نشانگر زیستی کلیدی برای التهاب شناخته می‌شود.^۱ افزایش سطح CRP در خون نشان‌دهنده یک واکنش التهابی در بدن است که می‌تواند ناشی از شرایط

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی به عنوان بخشی از یک مطالعه طولی آینده‌نگر؛ با عنوان "مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران" ^{iv} (TCGS) می‌باشد. مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران با مدت زمان بیش از ۱۰ سال از سال ۱۳۹۱ آغاز شده و تاکنون ادامه دارد. این مطالعه با رویکرد آینده‌نگر جهت بررسی عوامل خطر ساز بیماری‌های غیرواگیر در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت ساکنان منطقه ۱۳ تهران انجام شد. این طرح دارای مجوز اخلاقی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1400.058 می‌باشد و از شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی گرفته شده است. برای استفاده از داده‌های موجود در پژوهش‌کده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از مجریان مطالعه TCGS نیز مجوز لازم کسب شده است. جمعیت مورد بررسی در مطالعه حاضر ۸۵۶ نفر می‌باشند که از میان جمعیت مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران به طور تصادفی انتخاب شدند. افرادی که دیابت یا بیماری فشارخون داشتند، همچنین افرادی که داروی فشارخون یا کاهنده سطح چربی مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شدند و در نهایت مطالعه بر روی ۶۳۹ نفر انجام گرفت. گروه شاهد افراد با سطح سرمی $CRP > 3.00$ نانوگرم بر دسی‌لیتر و گروه مورد افراد با سطح سرمی $CRP \leq 3.00$ نانوگرم بر دسی‌لیتر بودند. با استفاده از داده‌های قد افراد بر حسب سانتی‌متر و وزن بر حسب کیلوگرم، نمایه توده بدنی ^v (BMI) با تقسیم وزن بر مجذور قد محاسبه گردید. فشارخون سیستمولیک و دیاستولیک در موقعیت نشسته با یک فشارسنج جیوه‌ای استاندارد روی بازوی چپ پس از حداقل ۱۰ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد. از کلیه افراد مراجعه‌کننده، دونمونه خون محیطی، یکی لخته و دیگری حاوی ضدانعقاد گرفته شد. به کمک کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون، میزان کلسترول تام، تری‌گلیسیرید سرم و قندخون ناشتا به روش رنگ‌سنجی آنزیمی و کلسترول-لیپوپروتئین پرچگال ^{vi} (HDL-C) به روش رسوبی فسفوتنگستات سدیم اندازه‌گیری گردید. میزان کلسترول-

تولید آن را تنظیم می‌کنند. تغییرات ژنتیکی در ناحیه تنظیمی این ژن می‌تواند بر سطح CRP در خون تاثیر بگذارد. ^۱ مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های خاص در ناحیه پروموتور ژن CRP می‌تواند به افزایش بیان این پروتئین منجر شود. ^۲ تغییرات ژنتیک و همچنین عوامل محیطی؛ مثل چاقی، سیگار و هورمون‌ها، تأثیر مثبت یا منفی بر سطح CRP دارند. ^۱ مطالعات اخیر همچنین به بررسی نقش CRP در شرایط التهابی مزمن؛ مانند ابتلا به دیابت نوع ۲، چاقی و بیماری‌های خودایمنی پرداخته‌اند. این تحقیقات نشان داده‌اند که سطح بالای CRP با شدت بیشتر این بیماری‌ها و افزایش خطر بروز عوارض مرتبط با آن‌ها همراه است. ^۷ به طور کلی، شناخت دقیق جایگاه ژنی CRP و تاثیرات ژنتیکی و محیطی بر تنظیم بیان آن، می‌تواند به شناسایی افراد در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و چاقی و همچنین به توسعه راهکارهای پیشگیرانه کمک کند. ^۴ چاقی، به ویژه چاقی شکمی؛ با سطح سرمی نوع با حساسیت بالای CRP ($hs-CRP^i$) ارتباط دارد و میزان این عامل التهابی در افراد با چاقی شکمی بیشتر از افراد با وزن طبیعی است. ^۸ CRP یک عامل موثر در مقاومت به انسولین محسوب می‌شود ^۹ که مسیر پیام‌رسانی آن را مختل می‌کند. ^{۱۰} بسیاری از تغییرات ژنتیکی مرتبط با سطح CRP به ژن‌های متابولیسم لیپید و گلوکز منسوب می‌شوند ^{۱۱} و از فرضیه مسیره‌های بیولوژیکی مشترک بین التهاب و صفات متابولیک حمایت می‌کنند. ^{۱۲} مطالعات گسترده ژنومی (GWAS) ⁱⁱ در مورد سطوح پروتئین CRP، تغییرات ژنتیکی مرتبط با سطوح این پروتئین را شناسایی کرده‌اند که از یک مدل چند ژنی برای این صفت پشتیبانی می‌کنند. ^{۱۳، ۱۴} پلی‌مورفیسم‌های rs1205 و rs3093068 هر دو در ناحیه ترجمه‌نشده انتهای ژن ⁱⁱⁱ CRP بر روی کروموزوم شماره ۱ (جایگاه q21-q23) قرار دارند. ^{۱۵} ال C از پلی‌مورفیسم rs1205 موجب افزایش پایداری mRNA و افزایش بیان ژن CRP می‌شود. ^{۱۶} در یک مطالعه که بر روی قومیت‌های مختلف انجام شد؛ افزایش سطح hs-CRP مرتبط با هر دو rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ دیده شد. ^{۱۷} هدف از انجام این مطالعه، بررسی نقش پلی‌مورفیسم rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ در تنظیم سطح سرمی پروتئین CRP در جمعیت ایرانی می‌باشد.

iv-Tehran Cardiometabolic Genetic Study

v-Body Mass Index

vi-Low Density Lipoprotein Cholesterol

i-High Sensitivity C Reactive protein

ii-Genome-Wide Association

iii-3 Untranslated Region

تحلیل آماری

در این مطالعه جهت توصیف متغیرهای کیفی، شاخص‌هایی همچون فراوانی، درصد فراوانی و برای توصیف متغیرهای کمی، شاخص‌هایی همچون میانگین، انحراف معیار، میانه و دامنه میان چارکی، به کار برده شدند. آزمون شاپیرو-ویلک^x برای بررسی نرمال بودن داده‌ها و برای مقایسه متغیرهای کمی؛ همچون متغیرهای، تن‌سنجی و بیوشیمیایی در بین گروه‌های مورد و شاهد (مورد: $CRP \leq 3000$ نانوگرم بر دسی‌لیتر) و شاهد: $CRP > 3000$ نانوگرم بر دسی‌لیتر)، از آزمون من-ویتنی^{xi} استفاده شد. توزیع فراوانی متغیر جنس، در بین گروه‌های مطالعه با استفاده از آزمون مربع کای^{xii} بررسی شد.

بررسی ارتباط بین نشانگرهای ژنتیکی rs1205 و rs3093068 با وضعیت سطح CRP (افزایش یافته: $CRP \leq 3000$ نانوگرم و طبیعی: $CRP > 3000$ نانوگرم) بدون تعدیل و با تعدیل متغیرهای مستقل همچون جنس، سن و BMI بر اساس چهار مدل ژنتیکی مختلف؛ شامل مدل‌های غالب،^{xiii} مغلوب،^{xiv} افزایشی،^{xv} و فراغالب،^{xvi} با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک دوتایی، انجام گردید. فرض برقراری تعادل هاردی-واینبرگ^{xvii} (HWE) نیز برای نشانگرها بررسی گردید. در این مطالعه، $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد و تجزیه و تحلیل داده‌ها با افزار آماری R انجام گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۳۹ نفر با میانگین سنی $48/12 \pm 15/97$ و دامنه سنی ۲۰ تا ۸۷ سال شرکت داشتند که از میان آن‌ها (۴۰/۸۵٪) ۲۶۱ نفر مرد و (۵۹/۱۵٪) ۳۷۸ نفر زن بودند. در جدول ۱، مشخصات جمعیت‌شناختی، بیوشیمیایی و تن‌سنجی افراد شرکت‌کننده در مطالعه؛ بر حسب گروه مورد و شاهد، نشان داده شده است. با توجه به یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که همه مشخصه‌های کمی افراد شرکت‌کننده غیراز کلسترول، HDL-C و LDL-C در بین گروه‌های

لیپوپروتئین کم چگالⁱ (LDL-C) با استفاده از فرمول فریدوالدⁱⁱ برای نمونه‌هایی که میزان تری‌گلیسیرید آن‌ها کمتر از ۴۰۰ بود محاسبه و افراد با سطح تری‌گلیسیرید بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر از مطالعه حذف شدند. دامنه تغییراتⁱⁱⁱ برای تری‌گلیسیرید، HDL-C، قند خون ناشتا و کلسترول، کمتر از ۵٪ محاسبه گردید. میزان hs-CRP به روش الیزا با استفاده از کیت تشخیصی کمپانی دیاگنوستیک بایوکم^{iv} (ساخت کشور کانادا) سنجیده شد.

تحلیل‌های ژنتیکی

ابتدا نمونه‌ها توسط بافر لیز سلولی^v و بافر فسفات سالین^{vi} شسته شد و گویچه‌های قرمز از محیط حذف شد، سپس با روش جوشاندن قلیایی، DNA از گویچه‌های سفیدها استخراج و عصاره سلولی حاصل در ۲۰-درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بررسی‌های کیفی و کمی بر روی DNA استخراجی با کمک الکتروفورز و طیف سنج نوری؛ انجام شد. نمونه‌های ژنومی با تراشه شرکت ایلومینا^{vii} برای نشانگرهای ژنتیکی rs1205 و rs3093068 تعیین ژنوتیپ شدند. افراد بر اساس ژنوتیپ این پلی‌مورفیسم به زیرگروه‌های مختلف تقسیم شدند. تراشه هیومن اومنی-اکسپرس - 24-v1-0 شرکت ایلومینا^{viii} (ساخت کشور آمریکا، کالیفرنیا) یکی از ابزارهای پیشرفته در زمینه تعیین ژنوتیپ و مطالعات ژنتیکی گسترده است. این تراشه به منظور ارائه پوشش گسترده‌ای از پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی^{ix} (SNP) در سراسر ژنوم انسان طراحی شده است، که قادر به تعیین ژنوتیپ حدود ۷۰۰،۰۰۰ تا ۹۰۰،۰۰۰ واریانت ژنتیکی می‌باشد. این واریانت‌ها شامل SNPهای متنوعی هستند که در سراسر ژنوم انسان پراکنده‌اند و برای مطالعات مختلف ژنتیکی از جمله GWAS بسیار مناسب می‌باشند. توضیحات تکمیلی مربوط به تراشه و روش کار آن در نشانی زیر موجود می‌باشد:

<https://support.illumina.com/downloads/humanomniexpress-24-v1-0-product-files.html>

i-High Density Lipoprotein Cholesterol

ii-Friedewald Formula

iii-Coefficient of Variation

iv-Diagnostic Biochem Inc

v-Lysis Buffer

vi-Phosphate-buffered Saline (PBS)

vii-HumanOmniExpress-24- v1-0

viii-Illumina

ix-Single Nucleotid Polymorphism

x-Shapiro-Wilk test

xi-Mann-Whitney test

xii-Chi-Square

xiii-Dominant

xiv-Recessive

xv-Additive

xvi-Over dominant

xvii-Hardy-Weinberg Equilibrium

مطالعه دارای اختلاف آماری معنی‌دار هستند. یافته‌های نمایش داده شده در جدول ۱ نشان می‌دهد که در افراد دارای

جدول ۱- ویژگی‌های بیوشیمیایی و تن‌سنجی افراد

متغیر	گروه شاهد	گروه مورد	P-value
تعداد	۵۰۸	۱۳۱	
سن	۴۶/۶۹ ± ۱۶/۲۱*	۵۳/۶۴ ± ۱۳/۷۰*	< ۰/۰۰۱§
	۴۵ (۲۶) †	۵۴ (۱۹) †	
جنس	۲۸۵ (% ۵۶/۱۰)	۹۳ (% ۷۰/۹۹)	۰/۰۰۲‡
	۲۲۳ (% ۴۳/۹۰)	۳۸ (% ۲۹/۰۱)	
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۱۲ ± ۴/۸۲*	۳۰/۷۰ ± ۵/۵۷*	< ۰/۰۰۱§
	۲۷/۷۰ (۵/۶۳) †	۲۹/۷۵ (۶/۹۹) †	
دور کمر (سانتی‌متر)	۹۳/۸۷ ± ۱۱/۰۶*	۹۹/۳۸ ± ۱۱/۹۹*	< ۰/۰۰۱§
	۹۳ (۱۵) †	۹۸ (۱۷) †	
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۶/۶۶ ± ۹/۸۹*	۷۸/۹۵ ± ۹/۹۳*	۰/۰۱۴§
	۷۶ (۱۲) †	۸۰ (۱۵) †	
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۷/۶۶ ± ۱۹/۰۱*	۱۲۳/۱۳ ± ۲۰/۳۴*	۰/۰۰۱§
	۱۱۵ (۲۱) †	۱۲۰ (۲۵) †	
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۳۹/۵۸ ± ۷۷/۸۲*	۱۵۱/۶۶ ± ۷۳/۹۰*	۰/۰۰۸§
	۱۲۳ (۷۷) †	۱۱۴ (۸۳) †	
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۹۴/۸۵ ± ۴۰/۴۴*	۱۹۴/۶۸ ± ۴۶/۵۳*	۰/۶۷۷§

اعداد به صورت: * میانگین ± انحراف و † میانه (دامنه میان چارکی) بیان شده‌اند. آزمون مربع کای ‡، § آزمون من-ویتنی

جدول ۲- فراوانی اللی در جمعیت مورد بررسی

نشانه‌گر	اللی	درصد فراوانی اللی	اللی فراوان	اللی نادر	فراوانی اللی در جمعیت اروپایی امریکایی*	فراوانی اللی نادر	درصد فقدان خوانش	P-value هاردی واینبرگ
rs۳۰۹۳۰۶۸	G	۰/۸۵	G	C	۰/۱۲۸	۰/۱۴۶	۰/۰۶۶	۰/۸۷۵
	C	۰/۱۵						
rs۱۲۰۵	T	۰/۲۸	C	T	۰/۳۰۴	۰/۲۷۹	۰/۰۲۸	۰/۹۲۳
	C	۰/۷۲						

* پروژه GnomAD

در جدول ۲، درصد فراوانی اللی و حداقل فراوانی اللی^۱ برای دو نشانه‌گر ژنتیکی مورد بررسی در مطالعه (rs ۱۲۰۵ و rs۳۰۹۳۰۶۸) نشان داده شده است و هر دو نشانه‌گر از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کنند. نتیجه بررسی ارتباط بین نشانه‌های ژنتیکی rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ با سطح سرمی CRP (افزایش یافته: CRP ≤ ۳۰۰۰ نانوگرم بر دسی‌لیتر و طبیعی: CRP > ۳۰۰۰ نانوگرم

بر دسی‌لیتر) بدون تعدیل و با تعدیل متغیرهای مستقل همچون جنس، سن و BMI بر اساس چهار مدل ژنتیکی مختلف، با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک دوتایی، در جدول ۳ نشان داده شده است. با توجه به نتایج، دو مدل غالب و افزایشی از میان چهار مدل ژنتیکی به کار رفته برای بررسی ارتباط بین نشانه‌گر rs ۳۰۹۳۰۶۸ و وضعیت سطح CRP، معیار اطلاعات آکائیکⁱⁱ کمتری را نشان دادند و

نشانگر rs1205 با وضعیت سطح CRP، از نتایج دو مدل مغلوب و افزایشی استفاده می‌شود. تحت مدل مغلوب بدون تعدیل و با تعدیل متغیرهای مستقل؛ نشانگر rs1205 ارتباط معناداری با وضعیت سطح CRP نشان می‌دهد ($P=0/026$) و شانس رخداد سطح بالای CRP در افراد با ژنوتیپ TT به طور معنادار کمتر از افراد با ژنوتیپ CC/CT می‌باشد. همچنین بر اساس مدل افزایشی، با افزایش تعداد آلل T، شانس رخداد سطح بالای CRP به طور معنادار کاهش می‌یابد ($P=0/004$) (جدول ۳).

تفسیر نتایج برای این نشانگر، بر اساس این دو مدل انجام می‌شود. با به‌کارگیری مدل غالب، بدون تعدیل و تعدیل متغیرهای مستقل همچون جنس، سن و BMI، نشانگر rs3093068 ارتباط معناداری با وضعیت سطح CRP نشان می‌دهد ($P=0/003$) و شانس رخداد سطح بالای CRP در افراد با ژنوتیپ CC به طور معنادار بیشتر از افراد با ژنوتیپ CG/GG می‌باشد. همچنین بر اساس مدل افزایشی نیز با افزایش تعداد آلل C، شانس رخداد سطح بالای CRP، به طور معنادار افزایش می‌یابد ($P=0/004$). برای بررسی ارتباط بین

جدول ۳- ارتباط بین دو SNP (rs1205 و rs3093068) با وضعیت CRP تحت مدل‌های ژنتیکی مختلف

مغلوب			افزایشی			غالب			متغیرها		
بدون تعدیل											
AIC	P-value	OR (%CI)	AIC	P-value	OR (%CI)	AIC	P-value	OR (%CI)	AIC	P-value	OR (%CI)
606/8	0/007	1/82 (1/18, 2/79)	606/5	0/004	1/75 (1/21, 2/52)	612	0/306	1/94 (0/57, 2/04)	605/2	0/002	1/9 (1/25, 2/89)
640/6	0/505	0/84 (0/57, 1/26)	642/2	0/008	0/65 (0/47, 0/90)	624/9	0/022	0/28 (0/11, 0/89)	627	0/04	0/66 (0/45, 0/98)
با تعدیل سن و جنس											
584/9	0/014	1/75 (1/12, 2/71)	582/1	0/005	1/73 (1/19, 2/52)	589/6	0/242	2/18 (0/72, 2/09)	582/2	0/006	1/85 (1/20, 2/84)
612/5	0/408	0/84 (0/56, 1/27)	606/4	0/009	0/65 (0/46, 0/91)	607	0/012	0/28 (0/11, 0/89)	609/1	0/042	0/66 (0/44, 0/99)
با تعدیل سن و جنس و نمایه توده بدنی											
567	0/007	1/87 (1/19, 2/92)	565/2	0/002	1/82 (1/24, 2/70)	572/9	0/207	2/2 (0/59, 2/15)	562/2	0/002	1/97 (1/27, 2/76)
598/7	0/247	0/82 (0/54, 1/24)	591/5	0/004	0/62 (0/44, 0/87)	592/4	0/007	0/28 (0/09, 0/82)	594/6	0/026	0/62 (0/42, 0/95)

OR: نسبت شانس، CI: فاصله اطمینان، AIC: معیار اطلاعات آکائیک

گزارش شده است. مطالعه حاضر با بررسی ویژگی‌های جمعیت شناختی، بیوشیمیایی و تن‌سنجی ۶۳۹ شرکت‌کننده و تحلیل ارتباط دو نشانگر ژنتیکی rs1205 و rs3093068 با سطح CRP، نتایج مهمی را در مورد تاثیر این پلی مورفیسم‌ها بر التهاب ارائه داده است.

در مطالعات پیشین، نقش مهم چربی بدن و به ویژه چربی احشایی در افزایش سطح CRP گزارش شده است. به عنوان مثال، نتایج یک مطالعه نشان داده است که افزایش بافت چربی، به ویژه چربی احشایی با افزایش سطوح CRP در هر دو جنسیت مرتبط است و شاخص‌هایی مانند BMI، درصد توده چربی و دور کمر به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های قوی سطح CRP مطرح شده‌اند.^{۱۸} نتایج مطالعه حاضر نیز این ارتباط را تأیید کرد و نشان داد که با افزایش BMI، سطح CRP افزایش می‌یابد. مطالعه ما نشان داد که افراد با سطوح hs-CRP ≤ 3000 نانوگرم بر دسی‌لیتر دارای اندازه دور کمر

بحث

در این مطالعه، بین اکثر مشخصه‌های کمی افراد شرکت‌کننده، غیراز کلسترول، HDL-C و LDL-C تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد و شاهد مشاهده شد. نشانگرهای ژنتیکی rs1205 و rs3093068 هر دو از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کردند و مدل‌های غالب و افزایشی برای rs3093068 و مدل‌های مغلوب و افزایشی برای rs1205 نشان دادند که این نشانگرها با سطح CRP ارتباط معناداری دارند. همچنین، افزایش BMI با شانس بالاتر افزایش CRP همراه بود.

نتایج این مطالعه با تحقیقات قبلی که ارتباط بین نشانگرهای ژنتیکی و سطح CRP را بررسی کرده‌اند همخوانی دارد. به ویژه، یافته‌های مشابهی در مورد ارتباط نشانگرهای ژنتیکی با نشانگرهای التهابی در مطالعات قبلی

نتایج این تحقیق می‌تواند به درک بهتر از نقش عوامل ژنتیکی در بیماری‌های التهابی کمک کند و به توسعه راهبردهای درمانی جدید برای کاهش التهاب و پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با آن منجر شود. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محدودیت جغرافیایی نمونه‌ها و اندازه نسبتاً کوچک نمونه‌ها اشاره کرد که ممکن است بر تعمیم‌پذیری نتایج تأثیر بگذارد. همچنین، عوامل محیطی که می‌توانند بر سطح CRP تأثیرگذار باشند در این مطالعه به‌طور کامل بررسی نشده‌اند. تحقیقات آینده می‌تواند بر روی نمونه‌های بزرگ‌تر و متنوع‌تر جغرافیایی تمرکز کند و همچنین عوامل محیطی مانند رژیم غذایی و فعالیت بدنی را نیز در نظر بگیرد. علاوه بر این، بررسی سازوکارهای مولکولی دقیق‌تر برای درک بهتر از نقش این نشانگرهای ژنتیکی در التهاب ضروری است.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این مطالعه نشان‌دهنده ارتباط قوی بین پلی‌مورفیسم‌های rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ ژن CRP و سطح سرمی CRP هستند. این نتایج نشان می‌دهند که دو واریانت ژنتیکی بررسی شده می‌توانند نقش مهمی در تنظیم سطوح سرمی CRP و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های التهابی ایفا کنند. مطالعات بیشتری برای فهم بهتر سازوکارهای دقیق این ارتباط‌ها و تأثیر توزیع چربی بر تولید نشانگرهای التهابی مورد نیاز است. ارتباط معنادار بین نشانگرهای ژنتیکی rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ با سطح سرمی CRP ممکن است به دلیل نقش این ژن‌ها در مسیرهای التهابی باشد. این نشانگرها احتمالاً بر بیان پروتئین‌هایی که در فرآیندهای التهابی نقش دارند، تأثیر می‌گذارند.

سپاس‌گزاری: نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای تامین مالی و امکانات پژوهشی اعلام می‌دارند. همچنین از همکاران واحد ژمیران پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز برای همکاری و حمایتشان عرض سپاس و قدردانی داریم. تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

و BMI بالاتری بودند، که افزایش بافت چربی در این افراد منجر به بالا رفتن سطوح hs-CRP شده بود.^{۱۹} این یافته‌ها نشان می‌دهند که چربی احشایی و توزیع چربی می‌تواند نقش مهمی در تولید نشانگرهای التهابی مانند CRP داشته باشند.

تحقیقات نشان داده‌اند که ناحیه پروموتور ژن CRP دارای جایگاه‌های اتصال برای STAT3ⁱ و c-Relⁱⁱ پروتئین است که تعامل بین این عوامل باعث تثبیت بیشتر اتصال C/EBPⁱⁱⁱ به DNA و افزایش بیان CRP می‌شود.^{۲۰} همچنین، ناحیه ۳' UTR باعث افزایش پایداری mRNA در حاملین آلل rs1205, C و در نتیجه افزایش بیان CRP می‌شود.^{۲۱} نتایج حاضر نیز نشان می‌دهد که حاملین آلل C از هر دو پلی‌مورفیسم rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ سطح سرمی hs-CRP بیشتری داشتند؛ که با یافته‌های مولکولی پژوهش‌های پیشین همخوانی دارد.

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های CRP با سطح سرمی آن مرتبط هستند. در مطالعه‌ای بر روی زنان یائسه، فراوانی آلل C در پلی‌مورفیسم rs ۱۲۰۵ در افرادی با سطح hs-CRP ≥ 3 میلی‌گرم بر لیتر بالاتر گزارش شده و این افراد دارای احتمال بالاتری برای بروز التهاب مزمن برخوردار بودند. نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که حاملین آلل C از هر دو پلی‌مورفیسم rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۳۰۶۸ سطح سرمی hs-CRP بالاتری داشتند.

در مطالعاتی که ارتباط تغییرات ژنتیکی CRP را با سطح CRP بررسی کرده‌اند، نتایج مکرراً نشان داده‌اند که میزان CRP موجود در خون ارتباط معنی‌داری با دارایی ژنتیکی افراد دارد. نه تنها در جمعیت‌های اروپایی، بلکه در جمعیت‌های آسیایی مانند چینی و ژاپنی^{۲۲،۲۳} وراثت‌پذیری ترشح hs-CRP تا ۵۶ درصد تخمین زده شده است.^{۲۴} در جمعیت جوانان فیلیپینی، SNP‌های rs ۱۲۰۵ و rs ۳۰۹۱۲۴۴ در ناحیه ژن CRP ارتباط قوی‌تری با CRP پلاسمایی نشان دادند.^{۲۱} این نتایج مشابه با یافته‌های ما است که فراوانی الل مینور C برای پلی‌مورفیسم rs ۳۰۹۳۰۶۸ و فراوانی الل مینور T برای پلی‌مورفیسم rs ۱۲۰۵ با تغییرات سطح hs-CRP مرتبط بودند.

i-Signal Transducer and Activator of Transcription 3

ii-C-Rel Proto-oncogene Protein










iii-CCAAT/Enhancer Binding Protein

References

1. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-11.
2. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-90.
3. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology. In Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th Edition 2007 (pp. 345-388). Elsevier Science.
4. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozlowski P, Chasman DI, Lazarus R, et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Ann Hum Genet* 2005; 69: 623-38.
5. Carlson CS, Aldred SF, Lee PK, Tracy RP, Schwartz SM, Rieder M, et al. Polymorphisms within the C-reactive protein (CRP) promoter region are associated with plasma CRP levels. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 64-77.
6. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118: 145-56.
7. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Stroes ES. C-reactive protein and atherogenesis: from fatty streak to clinical event. *Atherosclerosis* 2007; 195: e10-8.
8. Belfki H, Ali SB, Bougateg S, Ahmed DB, Haddad N, Jmal A, et al. Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in a Tunisian population. *Eur J Int Med* 2012; 23: e5-e9.
9. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 182-9. PMID: 19369869.
10. D'Alessandris C, Lauro R, Presta I, Sesti G. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser³⁰⁷ and Ser⁶¹² in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia* 2007; 50: 840-9.
11. Koskeridis F, Evangelou E, Said S, Boyle JJ, Elliott P, Dehghan A, et al. Pleiotropic genetic architecture and novel loci for C-reactive protein levels. *Nat Commun* 2022; 13: 6939.
12. Mallat Z, Binder CJ. The why and how of adaptive immune responses in ischemic cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res* 2022; 1: 431-44.
13. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, Bis JC, Eiriksdottir G, Lu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies in > 80 000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation* 2011; 123: 731-8.
14. Tiret L, Poirier O, Nicaud V, Barbaux S, Herrmann S-M, Perret C, et al. Heterogeneity of linkage disequilibrium in human genes has implications for association studies of common diseases. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 419-29.
15. Ridker PM, Pare G, Parker A, Zee RY, Danik JS, Buring JE, et al. Loci related to metabolic-syndrome pathways including LEPR, HNF1A, IL6R, and GCKR associate with plasma C-reactive protein: the Women's Genome Health Study. *Am J Hum Genetics* 2008; 82: 1185-92.
16. Russell AI, Cunningham Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 137-47.
17. Lee CC, You N-cY, Song Y, Hsu Y-H, Manson J, Nathan L, et al. Relation of genetic variation in the gene coding for C-reactive protein with its plasma protein concentrations: findings from the Women's Health Initiative Observational Cohort. *Clin Chem* 2009; 55: 351-60.
18. Andreasen CH, Andersen G. Gene-environment interactions and obesity—Further aspects of genomewide association studies. *Nutrition* 2009; 25: 998-1003.
19. de Santis IP, Lindenau JD-R, Ramos RB, Silva TR, Casanova G, Oppermann K, et al. C-reactive protein gene rs1205 polymorphism is associated with low-grade chronic inflammation in postmenopausal women. *Women's Midlife Health* 2020; 6: 1-10.
20. Kushner I, JIANG SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do Post-transcriptional Mechanisms Participate in Induction of C-reactive Protein and Serum Amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 102-7.
21. Curocichin G, Wu Y, McDade TW, Kuzawa CW, Borja JB, Qin L, et al. Single-nucleotide polymorphisms at five loci are associated with C-reactive protein levels in a cohort of Filipino young adults. *J Hum Genet* 2011; 56: 823-7.
22. Sheu WH-H, Wang W-C, Wu K-D, He C-T, Hwu C-M, Quertermous T, et al. CRP-level-associated polymorphism rs1205 within the CRP gene is associated with 2-hour glucose level: The SAPPHIRe study. *Sci Rep* 2017; 7: 7987.
23. Wörns M, Victor A, Galle P, Höhler T. Genetic and environmental contributions to plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels—a study in twins. *Genes Immun* 2006; 7: 600-5.

Original Article

Association between *CRP* Gene Polymorphisms and Serum CRP Levels: Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS)

Taheryan amiri Z¹ , Zahedi A¹ , Jahangiri M² , Masjoodi S¹ , Zarkesh M¹ , Akbarzadeh M¹ , Hedayati M¹ ,
Azizi F³ , Daneshpour MS¹ 

¹Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ²Department of Biostatistics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ³Research Institute for Endocrine Sciences of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: daneshpour@sbmu.ac.ir

Received: 01/07/2024 Accepted: 18/09/2024

Abstract

Introduction: C-reactive protein (CRP) is an acute-phase protein produced by the liver in response to inflammation and is recognized as a key biomarker for inflammation. Elevated CRP levels in the blood indicate the onset of an inflammatory response in the body, which can result from various factors, including infection, tissue damage, and chronic inflammatory conditions. This study aims to investigate the association between single nucleotide polymorphisms rs1205 and rs3093068 in the CRP gene with serum CRP levels in the Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS) adult population. **Materials and Methods:** In this case-control study, 639 individuals from the Tehran Cardiometabolic Genetic Study, with a mean age of 48±16 years (range: 20-87), were selected. Genotyping was performed using the HumanOmniExpress-24-v1-0 chip. Statistical analysis was carried out using R software. **Results:** The genotype frequencies followed Hardy-Weinberg equilibrium. The frequency of the CC genotype for both studied polymorphisms was significantly higher in individuals with a body mass index (BMI) above normal. Additionally, this genotype was more frequent in individuals with CRP levels above the normal range (CRP≥3000 ng). **Conclusion:** This study's findings suggest an association between the genotypes of the rs1205 and rs3093068 polymorphisms in the CRP gene and elevated serum CRP levels in the Tehran population under investigation.

Keywords: Acute phase inflammatory protein, rs1205, rs3093068, CRP