Research Paper

Study on Association Between GSTP1 (rs1695) and Late-Onset Alzheimer Disease and Interaction With APOe4

Zahra Jafarian[1], Ali Kowsari[2], Kourosh Kamali[3], *Hamid Reza Khorram Khorshid[1]

1. Genetic Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.
2. Stem Cell Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.
3. Department of Embryology and Stem Cells, Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran.

Citation: Jafarian Z, Kowsari A, Kamali K, Khorram Khorshid HR. [Study on Association Between *GSTP1* (rs1695) and Late-Onset Alzheimer Disease and Interaction With *APOe4* (Persian)]. Iranian Journal of Ageing. 2016; 11(3):440-447. http://dx.doi.org/10.21859/sija-1103440

http://dx.doi.org/10.21859/sija-1103440

Received: 22 Mar. 2016
Accepted: 16 Agu. 2016

Key words:
Alzheimer, Polymorphisms, Late-onset, Free radicals

ABSTRACT

Objectives GSTs are detoxification enzymes that remove excess reactive oxygen species (ROS) from cells. Evidence suggests that oxidative stress plays a role in several stages of the neurodegenarative disease like Alzheimer disease. Free radicals and similar molecules are classified as reactive oxygen species (ROS), which can cause oxidative modifications in the cell. In this study we have investigated the association between GSTP1 (rs1695) and AD risk for genetic variant in Iranian population.

Methods & Materials The patient group consisted of 280 cases for GSTP1 gene investigation, whose Alzheimer disease had been approved by psychologists based on clinical test (DSM-IV). The control group included 168 healthy individuals, satisfying the condition of not having any psychological disorders. Individuals' genotype have been determined by PCR-RFLP method. Statistical analysis was done by logistic regression using OpenEpi 2.3.1 and SPSS 16.

Results Significant association was observed between heterozygote genotype (AG) rs1695 A/G of GSTP1 gene and the risk of Alzheimer disease (P=0.005, OR=0.57[0.38-0.84]).This genotype acts as a protective factor. This observed result was significant in within women group (P=0.02). Significant interaction was also found between heterozygote genotype (AG) rs1695 A/G of GSTP1 gene (protective factor) and absent ε4 allele in our study group (P=0.001).

Conclusion Based on our results, we suggest that heterozygote genotype (AG) rs1695 A/G of GSTP1 gene can act as a protective factor for Alzheimer disease in Iranian population.

* ***Corresponding Author:***
Hamid Reza Khorram Khorshid, PhD
Address: Genetic Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Koodakyar Ave., Daneshjoo Blvd., Evin, Tehran, Iran.
Tel: +98 (21) 22180138
E-mail: hrkk1@uswr.ac.ir

بررسی همراهی ژن (rs1695) *GSTP1* با بیماری آلزایمر دیررس در جمعیت ایرانی و ارتباط این پلی‌مورفیسم در میان‌کنش با *APOE-ε4*

زهرا جعفریان[۱]، علی کوثری[۲]، کوروش کمالی[۳]، *حمیدرضا خرم‌خورشید[۱]

۱- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.
۳- گروه جنین شناسی و سلولهای بنیادی، پژوهشکده بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشگاه فناوری‌های نوین علوم پزشکی ابن‌سینا، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۰۳ فروردین ۱۳۹۵
تاریخ پذیرش: ۲۶ مرداد ۱۳۹۵

چکیده

اهداف گلوتاتیون S-ترانسفرازها آنزیم‌های دتوکسیفیه‌کننده‌ای است که گونه‌های اکسیژن فعال اضافی (ROS) را از سلول حذف می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که در چند مرحله از بیماری‌های نوردجنراتیو مانند بیماری آلزایمر استرس اکسیداتیو نقش دارد. رادیکال‌های آزاد و مولکول‌های مشابه که به‌عنوان گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) طبقه‌بندی شده است، توانایی تغییرات اکسیداتیو را در داخل سلول دارند. در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم ژن (rs1695) *GSTP1* با خطر ابتلا به آلزایمر دیررس و میان‌کنش این پلی‌مورفیسم با ژن APOE بررسی شد. ژن APOE در حفاظت و ترمیم نورون‌ها درگیر است.

مواد و روش‌ها مطالعه حاضر از نوع موردی‌شاهدی بود. در این پژوهش ۲۸۰ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر به‌عنوان حجم نمونه برای ژن *GSTP1* و ۱۶۸ نفر به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های حاصل از پلی‌مورفیسم rs1695 ژن *GSTP1* با بیماری آلزایمر و ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها در میان‌کنش با *APOE-ε4* از روش PCR-RFLP استفاده شد. نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از نسخه شانزدهم نرم‌افزار SPSS و آزمون ناپارامتری خی-۲ و رگرسیون لجستیک تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها نتایج نشان می‌دهد فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت (AG) در جمعیت گروه کنترل درمقایسه‌با بیمار برای rs1695 ژن *GSTP1* بیشتر بوده است [(۰/۸۴-۰/۳۸) RO=۰/۵۷ (P=۰/۰۰۵)]. در توزیع ژنوتیپی هتروزیگوت در بین افراد کنترل و بیمار در جمعیت زنان نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۲). همچنین اثر متقابل بین ژنوتیپ هتروزیگوت (rs1695) *GSTP1* و فقدان آلل *APOE-ε4* در افراد وجود داشت (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری باتوجه‌به نتایج این مطالعه ژنوتیپ هتروزیگوت (rs1696) ژن *GSTP1* دربرابر AD به‌عنوان عامل محافظتی عمل می کند.

کلیدواژه‌ها:
بیماری آلزایمر دیررس، استرس اکسیداتیو، گلوتاتیون S-ترانسفراز، آپولیپوپروتئین ε4، رادیکال‌های آزاد

مقدمه

بیماری آلزایمر بیماری پیشرونده و تحلیل برنده مغز است که باعث اختلال شدید حافظه می‌شود. بیماری آلزایمر شایع‌ترین شکل دمانس محسوب می‌شود و بیماری‌های مرتبط با دمانس عبارت است از: دمانس عروقی، دمانس گیجگاهی‌پیشانی (بیماری پیک)، بیماری کروتزفلد ژاکوب و دمانس لوی بادی [۱]. در جمعیت‌های مختلف بیماری آلزایمر براساس توارث در سه حالت ظهور می‌کند:

۱. نوع اول با شروع دیررس (شروع بعد از ۶۵سالگی) یا تک‌گیر که شایع‌ترین نوع ابتلا به آلزایمر است (۹۰درصد مبتلایان) و می‌تواند ارثی یا حتی غیرارثی باشد؛

۲. نوع دوم با شروع زودرس (شروع قبل از ۶۵سالگی) که گونه نادر بیماری محسوب می‌شود (کمتر از ۱۰درصد مبتلایان)؛

۳. نوع سوم با توارث خانوادگی که کاملاً ارثی و نادر است (کمتر از ۱درصد مبتلایان) و قبل از ۴۰سالگی در افراد نمود می‌یابد. این بیماری در بیش از یک عضو خانواده دیده می‌شود (در بیش از یک نسل) و در خانواده با قابلیت تکرارپذیری بسیار فراوان همراه است [۲].

علائم این بیماری با ازدست‌دادن قدرت حافظه موقت که به‌صورت پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر است، در دوران پیری آغاز می‌شود و به‌تدریج با ازدست دادن قدرت تشخیص زمان، افسردگی، قدرت تکلم، گوشه‌گیری و سرانجام مرگ پساز پنج تا ده سال از بروز علائم بر اثر ناراحتی‌های تنفسی اتفاق می‌افتد [۳].

* نویسنده مسئول:
دکتر حمیدرضا خرم‌خورشید
نشانی: تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک.
تلفن: ۲۲۱۸۰۱۳۸ (۲۱) ۹۸+
پست الکترونیکی: hrkk1@uswr.ac.ir

الگوی وراثتی بیماری آلزایمر زودرس اتوزومال غالب است که از جهش در یکی از این سه ژن ناشی می‌شود: ژن پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و پرسنیلین-۱ و پرسنیلین-۲. بیشترین جهش‌ها در ژن‌های APP و پرسنیلین تولید پروتئینی کوچک به نام βA42 را افزایش می‌دهد. این پروتئین جزو اصلی پلاک‌های پیری است. در مواقعی که بیماری آلزایمر توارث اتوزومی غالب را نشان نمی‌دهد، بیماری آلزایمر اسپورادیک یا تک‌گیر نامیده می‌شود. مطالعه حاضر روی این نوع از آلزایمر انجام شد.

تفاوت‌های ژنتیکی به‌عنوان عوامل خطر در ابتلا به آلزایمر تک‌گیر عمل می‌کند. مهم‌ترین عامل خطر ژنتیکی شناخته‌شده توارث آلل ε۴ ژن آپولیپوپروتئین APOε۴ است. بین ۴۰ تا ۸۰درصد از بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر حداقل یک آلل ε۴ ژن آپولیپوپروتئین APOε۴ دارند. آلل APOε۴ خطر ابتلا به این بیماری را تا سه برابر در هتروزیگوت‌ها و تا پانزده برابر در هموزیگوت‌ها افزایش می‌دهد [۴]. در دهه‌های اخیر باتوجه‌به بهبود وضعیت زندگی و افزایش طول عمر، بیماری‌های سالمندان ازجمله آلزایمر به‌مراتب شایع‌تر شده است و به مطالعه و بررسی دقیق‌تری نیاز دارد. دانشمندان تخمین زده‌اند در سراسر جهان ۴۶/۸میلیون نفر مبتلا به زوال عقل زندگی می‌کنند و انتظار می‌رود این میزان هر بیست سال دوبرابر افزایش یابد [۵]. همچنین برآورد کرده‌اند تا سال ۲۰۴۰ مبتلایان به ۸۱میلیون نفر برسد [۶]. مسیر استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش اساسی دارد و کلاس ژنی GSTP۱ نقش مهمی در این روند ایفا می‌کند. باتوجه‌به بررسی پژوهش‌های پیشین، در جمعیت ایرانی درباره ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری آلزایمر مطالعه خاصی انجام نشده است؛ ازاین‌رو نیاز به انجام مطالعاتی نظیر این تحقیق احساس می‌شد. محققان به‌تازگی بر نقش استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی در AD به‌دلیل جذب اکسیژن بیشتر و درجه نسبتاً کم از دفاع آنتی‌اکسیدان متمرکز شدند. این موضوع سیستم عصبی مرکزی را به استرس اکسیداتیو حساس می‌کند [۷، ۸]. بنابراین نقش ایزوآنزیم گلوتاتیون S-ترانسفراز به‌عنوان عوامل خطر برای AD می‌تواند مهم باشد. GSTs به‌طورخاص وظیفه سم‌زدایی از محصولاتی را برعهده دارد که آسیب اکسیداتیو به‌طورمعمول تولید می‌کند [۹]. کاهش فعالیت GST در مناطق متعدد مغز و در مایع مغزی نخاعی در کالبدشکافی بیماران AD بلافاصله بعدازمرگ گزارش شده است [۱۰].

GSTs به خانواده‌ای بزرگ از آنزیم‌های مختلف تعلق دارد. این عامل کاتالیز ادغام گلوتاتیون با طیف گسترده‌ای از ترکیبات الکتروفیلی ازجمله گونه‌های اکسیژن فعال و محصولات متابولیسم سلولی را برعهده دارد. به‌علت نقش مهم GSTs در حفاظت سلولی علیه استرس اکسیداتیو در بدن و فراوانی پلی‌مورفیسم‌های این آنزیم مطالعات بسیاری در این زمینه انجام شده است. از بین کلاس‌های ژنی این خانواده کلاس ژنی GSTP۱ از اهمیت بیشتری برخوردار است. کلاس GSTP۱ یک یا دو ژن مجزا با طول سه کیلو باز و هفت اگزون دارد که روی کروموزوم ۱۱q۱۳ قرار گرفته است. چهار واریانت آللی برای ژن GSTP۱ انسانی شناخته شده است: GSTP۱a و GSTP۱d، GSTP۱c، GSTP۱b [۱۱]. آلل GSTP۱b حاصل تغییر نوکلئوتیدی در جایگاه ۳۱۳+ به‌صورت A/G است. این تغییر اسیدآمینه والین را در کدون ۱۰۵ جایگزین ایزولوسین می‌کند و به‌صورت آلل Ala۱۱۴ و GSTP۱ (۵۰۱IaV) نشان می‌دهد. مطالعات مختلف نشان داد جایگزینی والین در کدون ۱۰۵ فعالیت آنزیمی را کاهش می‌دهد [۱۲]. در این مطالعه آلل GSTP۱b بررسی شد.

در افراد مبتلا به ژنوتیپ هموزیگوت (GSTP۱ ۵۰۱IaV) محصول پروتئینی، در مقایسه با فرم هموزیگوت GSTP۱ (Ile۱۰۵) پایداری دمایی کمتر و فعالیت متصل‌کنندگی کمتری دارد [۱۳]. هر نوع تغییر در ژن‌های کدکننده آنزیم گلوتاتیون S-ترانسفراز که به کاهش یا فقدان فعالیت آنزیم منجر شود، می‌تواند برای بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو و بیماران آلزایمری حائزاهمیت باشد.

روش مطالعه

نمونه‌های خون افراد بیمار و سالم از خانه‌های سالمندان فرزانگان، شایستگان، مهرورزان، کهریزک و هاشمی‌نژاد کهریزک و انجمن آلزایمر ایران جمع‌آوری شد. ۲۸۰ فرد مبتلا به بیماری آلزایمر به‌عنوان نمونه پژوهش و ۱۶۸ نفر به‌عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. برای همسانه‌سازی بین دو گروه بین میانگین سن بیماران (SD=۸)۷۸/۲ و میانگین سن افراد سالم (SD=۷/۲)۷۶/۹ از نظر آماری اختلاف معناداری مشاهده نشد. علاوه‌براین سن بیماران حداقل ۶۵ و حداکثر ۹۹ بود؛ درحالی‌که سن افراد سالم حداقل ۶۵ و حداکثر ۹۴ بود. مشخصات دیگر افراد بیمار و سالم شرکت‌کننده در پژوهش ازجمله جنسیت، قومیت، تحصیلات و شغل همسانه‌سازی شدند؛ به این معنی که مقدار P در آزمون مربع خی در هیچ‌یک از سطوح معنادار نبود.

معیار ورود به مطالعه عبارت بود از: تشخیص بیماری با معیار DSM-IV، سن بیشتر از ۶۵ سال و امضای فرم رضایت‌نامه توسط بیمار یا سرپرست وی. همچنین افراد گروه شاهد به‌شرط نداشتن بیماری روانی انتخاب شدند. گفتنی است کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران این پژوهش را تأیید کردند. پس از نمونه‌گیری خون افراد سالم و بیمار، DNA آن‌ها به روش Salting out استخراج شد. واکنش PCR برای تکثیر قطعه مدنظر با استفاده از پرایمرهای طراحی‌شده (به‌کمک برنامه‌های بیوانفورماتیکی) در شرایط اپتیمایزشده برای پلی‌مورفیسم انجام شد. درابتدا محصول PCR برای تأیید عملکرد صحیح PCR با استفاده از روش الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید (PAGE) بررسی شد. سپس محصول PCR با روش RFLP و به‌کمک آنزیم محدودکننده مدنظر بُرش داده و ژنوتیپ نمونه‌ها با الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید

تعیین شد. توالی پرایمرها و آنزیم استفاده‌شده برای پلی‌مورفیسم rs1695 و همچنین طول قطعات حاصل از RFLP در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. برای بررسی اثر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های حاصل از پلی‌مورفیسم با بیماری آلزایمر از نسخه شانزدهم نرم‌افزار SPSS و آزمون غیرپارامتری خی-۲ استفاده شد.

یافته‌ها

در جدول شماره ۲ ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری آلزایمر دیررس مشخص شده است. همان‌طورکه مشخص است بررسی تحلیل آللی بین دو گروه جمعیت بیمار و سالم برای پلی‌مورفیسم rs1695 نشان می‌دهد رابطه آلل G با بیماری معنی‌دار نبوده و ژنوتیپ AG در گروه بیمار درمقایسه‌با گروه افراد سالم اختلاف معناداری از خود نشان داده است (P=۰/۰۰۵). این ژنوتیپ در ایجاد بیماری نقش محافظتی دارد. گفتنی است ۱۰ نفر از بیماران و ۶ نفر از افراد سالم در بررسی ژن GSTP1 جنسیت نامشخصی داشتند.

در جدول شماره ۳ بررسی ژن GSTP۱ در جمعیت زنان بیمار و سالم نشان می‌دهد ژنوتیپ AG اختلاف معناداری با بیماری آلزایمر دارد (P=۰/۰۲). در بررسی حاضر جدول توزیع آلل‌ها و ژنوتیپ برای این پلی‌مورفیسم در بین مردان بیمار و سالم اختلاف معناداری نشان نمی‌دهد. همچنین در این مطالعه پلی‌مورفیسم‌های APOE به‌همراه پلی‌مورفیسم (rs1695) GSTP۱ تحلیل شد. در میان‌کنش پلی‌مورفیسم هتروزیگوت (AG) (rs1695) GSTP1 که اثر محافظتی دارد و فقدان آلل APOE-ε4 اثر متقابلی بین این ژنوتیپ و فقدان آلل ε4 در افراد دیده شد (P=۰/۰۰۱) (جدول شماره ۴).

بحث

مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم ضمن درنظرگرفتن فاصله اطمینان (CI=۹۵٪) و سطح معناداری ۰/۰۵ در ارتباط با پلی‌مورفیسم rs1695 ژن GSTP۱ نشان می‌دهد بین افراد سالم و بیمار اختلاف معنادار آماری وجود ندارد. بااین‌حال در حالت هتروزیگوت (AG) بین افراد سالم و بیمار اختلاف معنادار آماری وجود دارد (P=۰/۰۰۵). این ژنوتیپ دربرابر بیماری آلزایمر به‌عنوان عامل محافظ عمل می‌کند. به‌عبارت‌دیگر افرادی که این پلی‌مورفیسم را دارند، خطر ابتلا به آلزایمر آن‌ها را کمتر تهدید می‌کند. همچنین در توزیع ژنوتیپی هتروزیگوت (AG) در بین افراد کنترل و بیمار در جمعیت زنان تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P=۰/۰۲). درحالت هموزیگوت واریانت (GG) (P=۰/۲۶۰) و همچنین مقایسه آلل G بین افراد سالم و بیمار اختلاف معنادار آماری نشان داده نشد (P=۰/۲۷۴)

جدول ۱. توالی پرایمرها، طول قطعات حاصل از RCP، آنزیم مناسب برای برش پلی‌مورفیسم و قطعات مشاهده‌شده بعد از RFLP برای ژن (rs1695) *GSTP1*.

پلی‌مورفیسم	تغییر نوکلئوتید	توالی پرایمر	اندازه قطعات حاصل از PCR(bp)	آنزیم محدودکننده (دمای انکوباسیون)	اندازه قطعات حاصل از RFLP
Rs1695	A/G	پرایمر روبه‌جلو ۵′– ACCCCAGGGCTCTATGGGAA –۳′ پرایمر معکوس ۵′– TGAGGGCACAAGAAGCCCCT –۳′	۱۷۶	BsmAI (۳۷°c)	A: ۱۷۶ G: ۹۳+۸۳

جدول ۲. بررسی توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و سالم برای پلی‌مورفیسم rs1695.

ژنوتیپ/آلل گروه مطالعه	تعداد بیماران	تعداد کنترل	P-value	OR
ژنوتیپ				
AA	۱۴۳(۵۱/۱٪)	۶۷(۳۹/۹٪)		گروه مرجع
AG	۱۱۵(۴۱/۱٪)	۹۵(۵۶/۵٪)	۰/۰۰۵	۰/۵۷(۰/۳۸–۰/۸۴)
GG	۲۲(۷/۸٪)	۶(۳/۶٪)	۰/۲۶۰	۱/۷۲(۰/۶۶– ۴/۴)
آلل				
A	۴۰۱(۷۱/۶٪)	۲۲۹(۸۶/۲٪)		گروه مرجع
G	۱۵۹(۲۸/۴٪)	۱۰۷(۳۱/۸٪)	۰/۲۷۴*	۰/۸۵(۰/۶۳–۱/۱۴)

*Statistical power=50%

جدول ۳. بررسی همسانی توزیع آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در دو گروه مردان و زنان بیمار و سالم برای rs1695.

پلی‌مورفیسم	تغییر	مرد			زن		
	ژنوتیپ N (٪)	بیمار	کنترل	OR (CI=۹۵٪), P-value	بیمار	کنترل	OR (CI=۹۵٪), P-value
rs1695	AA	۵۶(۵۴/۴٪)	۲۸(۴۶/۷٪)	گروه مرجع	۸۲(۴۹/۱٪)	۳۸(۳۷/۳٪)	گروه مرجع
	AG	۳۸(۳۶/۹٪)	۲۹(۴۸/۳٪)	۰/۶۶(۰/۳۴-۱/۳)، ۰/۲۱۰	۷۲(۱/۴۳٪)	۶۱(۵۹/۸٪)	۰/۵۵(۰/۳۳-۰/۹۱)، ۰/۰۲۰
	GG	۹(۸/۷٪)	۳(۵٪)	۱/۵(۰/۳۸-۶)، ۰/۰۲۰	۱۳(۸/۷٪)	۳(۲/۹٪)	۲(۰/۵۵-۷/۵)، ۰/۲۹۱
	آلل N (٪)						
	A	۱۵۰(۷۲/۸٪)	۸۵(۷۰/۸٪)	گروه مرجع	۲۳۶(۷۰/۷٪)	۱۳۷(۶۷/۲٪)	گروه مرجع
	G	۵۶(۲۷/۲٪)	۳۵(۲۹/۲٪)	۰/۹(۰/۵۵-۱/۵)، ۰/۷۰۰	۹۸(۲۹/۳٪)	۶۷(۳۲/۸٪)	۰/۸۵(۰/۵۸-۱/۲۴)، ۰/۳۹۳

سالمند

جدول ۴. تحلیل بررسی اثر متقابل پلی مورفیسم ژن *GSTP1* و آلل ε4.

APOE-ε4 / ژن	ε4 وجود P-value	ε4 نبود P-value
هموزیگوت *GSTP1*	۰/۹۹۹	۰/۹۴۳
هتروزیگوت *GSTP1*	۰/۳۹۱	۰/۰۰۱

سالمند

در برزیل پینهل و همکارانش (۲۰۰۸) مطالعه‌ای درباره همراهی ژن‌های GST و بیماری آلزایمر انجام دادند. نتایج مطالعه آنان ارتباط معناداری در همراهی (rs1695) GSTP۱ با بیماری آلزایمر نشان داد. همچنین آلل APOE-ε۴ در مطالعه آن‌ها در میان‌کنش با هر دو ژن مدنظر با بیماری آلزایمر معنی‌دار بود [۱۴]. مطالعات متعددی نقش‌های متفاوتی برای پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی GSTP۱ در افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های ریه، مثانه، معده، کلورکتال، پوست، نای، پروستات، خون و پستان نشان داده است [۱۵].

صفاری‌نژاد و همکارانش (۲۰۱۰) در پژوهشی همراهی GSTs با ناباروری ایدیوپاتیک را در مردان ارزیابی و ارتباط معناداری بین (rs1695) GSTP۱ با ناباروری در مردان گزارش کردند [۱۶]. برناردینی و همکارانش (۲۰۰۵) در مطالعه‌شان ارتباط معناداری بین (rs1695) GSTP۱ و بیماران آلزایمر دیررس پیدا کردند. همچنین در این مطالعه آلل APOE-ε۴ در تعامل با (rs1695) GSTP۱ در افزایش خطر ابتلا به LOAD نقش داشت [۱۷].

شواهد نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو در چند مرحله از بیماری‌های نورودجنراتیو نقش دارد. رادیکال‌های آزاد و مولکول‌های مشابه که به‌عنوان گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) طبقه‌بندی شده است، توانایی تغییرات اکسیداتیو در داخل سلول را دارد. ازآنجاکه رادیکال‌های آزاد ناپایدار و بسیار واکنش‌پذیر است، آنزیم‌های دفع سموم آن‌ها را در سطح نسبتاً پایین نگه می‌دارند. گونه‌های اکسیژن فعال محصولی طبیعی از فسفریلاسیون اکسیداتیو مسیرهای متابولیک در طول تنفس سلول است. بااین‌حال گاهی اوقات تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌تواند توانایی سلول در حذف آن‌ها را سرکوب و درنتیجه تعادل‌نداشتن هموستاز اکسیداتیو به استرس اکسیداتیو منجر شود [۱۸, ۱۹]. چندین ژن منتخب در استرس اکسیداتیو نقش دارد؛ به‌ویژه ژن‌های دخیل در پاسخ استرس اکسیداتیو به‌طوربالقوه مستقیم یا غیرمستقیم در بیماری آلزایمر نقش دارد. گلوتاتیون S-ترانسفراز (GSTs) شامل خانواده بزرگی از ژن‌های کدکننده آنزیم است که در نتایج بالینی بیماری‌های مولتی‌فاکتوریال مختلف بسیارمهم است [۱۹-۲۱].

واریانت اللی GSTP۱ می‌تواند هم روی پایداری کمپلکس JNK-GSTP1 که در آپوپتوز نقش دارد و هم روی بازده محصولات استرس اکسیداتیو تأثیر بگذارد. حتی اگر ناحیه cترمینال GSTP۱ برای اتصال JNK ضروری باشد، ممکن است بر جاهای

دیگر مثل جایگاه فعال آنزیم این اتصال تأثیر بگذارد و در فعالیت JNK خلل ایجاد کند. ازاین‌رو واریانت بررسی‌شده ژن GSTP۱ با نقش تنظیمی GSTP۱ روی فعالیت JNK تداخل ایجاد می‌کند و درنهایت با تغییر وضعیت ردوکس سلول به آپوپتوز منجر می‌شود.

پلی‌مورفیسم‌های GSTP۱ می‌تواند روی بازده آنزیم در ترکیب محصولات استرس اکسیداتیو تأثیر بگذارد. باید اشاره کرد این واریانت (rs1695) در نوکلئوتید ۳۱۳ که ATC را به GTC تبدیل می‌کند، می‌تواند تغییراتی در استرس اکسیداتیو ایجاد کند. این تغییر سبب ایجاد جهشِ بدمعنی می‌شود. گفتنی است این کدون در مرکز بخش آب‌گریزِ آنزیم واقع می‌شود و مسئول اتصال به سوبستراهای آب‌گریز است. حالت‌های ممکن در جانشینی‌های آمینواسیدها در ژن GSTP۱ شامل آلانین و ایزولوسین و والین است. تفاوت اصلی بین این سه آمینواسید در اندازه آن‌هاست. افزایش اندازه از آلانین به ایزولوسین و از ایزولوسین به والین باعث محدودشدن دسترسی سوبسترا به بخش آب‌گریز، ترکیب‌شدن مؤثر گلوتاتیون و پایدارشدن کمپلکس می‌شود. ازطرف‌دیگر تغییر در اسیدآمینه‌ها از کوچک به بزرگ تغییراتی در بخش آب‌گریز و پایداری گرمایی آنزیم ایجاد می‌کند. اگرچه جانشینی با بیشترین پایداری هنوز جای بحث و نقد دارد [۱۷].

گفتنی است در تحلیل بررسی اثر متقابل ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژن GSTP1 و آلل ε4 نکته مهم این بود که بین ژنوتیپ هتروزیگوت و غیاب ε4 اثر متقابل وجود دارد. به‌عبارت‌دیگر کسانی که آلل ε4 ندارد، ژنوتیپ هتروزیگوت در پلی‌مورفیسم ژن GSTP1 برای آن‌ها دربرابر بیماری آلزایمر نقشی محافظت‌کننده ایجاد می‌کند (P=۰/۰۰۱). باتوجه‌به نتایج این مطالعه ژنوتیپ هتروزیگوت (rs1696) ژن GSTP1 دربرابر AD به‌عنوان عامل محافظتی عمل می‌کند.

تشکر و قدردانی

نویسنده و همکاران این مقاله از تمامی بیماران به‌دلیل همکاری در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند. این مقاله فاقد حامی مالی بوده است.

References

[1] Araria-Goumidi L, Lambert J, Cottel D, Amouyel P, Chartier-Harlin M. No association of the HLA-A2 allele with Alzheimer's disease. Neuroscience Letters. 2002; 335(2):75-78. doi: 10.1016/s0304-3940(02)01057-1

[2] Naj AC, Beecham GW, Martin ER, Gallins PJ, Powell EH, Konidari I, et al. Dementia revealed: novel chromosome 6 locus for late-onset Alzheimer disease provides genetic evidence for folate-pathway abnormalities. PLOS Genetics. 2010; 6(9):e1001130. doi: 10.1371/journal.pgen.1001130

[3] Szymański P, Markowicz M, Janik A, Ciesielski M, Mikiciuk-Olasik E. Neuroimaging diagnosis in neurodegenerative diseases. Nuclear Medicine Review. 2010; 13(1):23-31. PMID: 21154313

[4] Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, et al. Relationship between atrophy and β-amyloid deposition in Alzheimer disease. Annals of Neurology. 2010; 67(3):317-24. doi: 10.1002/ana.21955.

[5] Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & Dementia. 2013; 9(1):63-75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007

[6] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2006; 366(9503):2112-117. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0

[7] Castellani RJ, Moreira PI, Liu G, Dobson J, Perry G, Smith MA, et al. Iron: the Redox-active center of oxidative stress in Alzheimer disease. Neurochemical Research. 2007; 32(10):1640-645. doi: 10.1007/s11064-007-9360-7

[8] Millucci L, Ghezzi L, Bernardini G, Santucci A. Conformations and biological activities of amyloid beta peptide 25-35. Current Protein & Peptide Science. 2010; 11(1):54-67. PMID: 20201807

[9] Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2005; 45:51-88. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857

[10] Lovell M, Xie C, Markesbery W. Decreased glutathione transferase activity in brain and ventricular fluid in Alzheimer's disease. Neurology. 1998; 51(6):1562-566. PMID: 9855502

[11] Watson MA, Stewart RK, Smith G, Massey TE, Bell DA. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution. Carcinogenesis. 1998; 19(2):275-80. PMID: 9498276

[12] Federici L, Lo Sterzo C, Pezzola S, Di Matteo A, Scaloni F, Federici G, et al. Structural basis for the binding of the anticancer compound 6-(7-nitro-2, 1, 3-benzoxadiazol-4-ylthio) hexanol to human glutathione s-transferases. Cancer Research. 2009; 69(20):8025-034. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1314

[13] Kagita Sailaja D, Rao DN, Rao DR, Vishnupriya S. Association of the GSTP1 gene (Ile105Val) polymorphism with chronic myeloid leukemia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2010; 11(2):461-64. PMID: 20843134

[14] Pinhel MA, Nakazone MA, Cacao JC, Piteri RC, Dantas RT, Godoy MF, et al. Glutathione S-transferase variants increase susceptibility for late-onset Alzheimer's disease: association study and relationship with apolipoprotein E ε4 allele. Clinical Chemistry & Laboratory Medicine. 2008; 46(4):439-45. doi: 10.1515/CCLM.2008.102

[15] Saadat I, Saadat M. The glutathione S-transferase mu polymorphism and susceptibility to acute lymphocytic leukemia. Cancer Letters. 2000; 158(1):43-45. doi: 10.1016/s0304-3835(00)00504-8

[16] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. The association of glutathione-S-transferase gene polymorphisms (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*) with idiopathic male infertility. Journal of Human Genetics. 2010; 55(9):565-70. doi: 10.1038/jhg.2010.59

[17] Bernardini S, Bellincampi L, Ballerini S, Federici G, Iori R, Trequattrini A, et al. Glutathione S-transferase P1 *C allelic variant increases susceptibility for late-onset Alzheimer disease: association study and relationship with apolipoprotein E ε4 allele. Clinical Chemistry. 2005; 51(6):944-51. doi: 10.1373/clinchem.2004.045955

[18] Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. Journal of Cellular Physiology. 2002; 192(1):1-15. doi: 10.1002/jcp.10119

[19] Polimanti R, Piacentini S, De Angelis F, De Stefano GF, Fuciarelli M. Human GST loci as markers of evolutionary forces: GSTO1* E155del and GSTO1* E208K polymorphisms may be under natural selection induced by environmental arsenic. Disease Markers. 2011; 31(4):231-39. doi: 10.3233/DMA-2011-0821

[20] Fuciarelli M, Caccuri A, De Francesca M, Ferazzoli F, Piacentini S, Porreca F. Modulation of the GSTT1 activity by the GSTM1 phenotype in a sample of Italian farm-workers. Archives of Toxicology. 2009; 83(2):115-20. doi: s00204-008-0334-6

[21] Bolt H, Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases *GSTT1* and *GSTM1* in pharmacology and toxicology. Current Drug Metabolism. 2006; 7(6):613-28. PMID: 16918316