



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی دامانی کرمان

دانشکده پزشکی افضلی پور

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته ژنتیک انسانی

عنوان

بررسی متیلاسیون پروموتور ژن سیرتوئین ۱ در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری

توسط

فاطمه هاشمی

اساتید راهنما

دکتر کلثوم سعیدی | دکتر نصرالله صالح گوهری

سال تحصیلی (شهریور ۹۸)

شماره پایان نامه: ۵۴۴

چکیده

مقدمه و اهداف: بیماری عروق کرونری یکی از عوامل عمده مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشد. گزارشات حاکی از آن است که متیلاسیون DNA، یکی از عوامل مهم درگیر در ایجاد آترواسکلروزیس بوده که بین عوامل محیطی و ژنتیکی این بیماری ارتباط برقرار می‌کند. پژوهش‌هایی با مطالعه متیلاسیون DNA، چندین لوکوس را به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده، شروع و پیشرفت این بیماری پیشنهاد داده‌اند. تحقیقات نشان داده است که مسیرهای التهابی، استرس اکسیداتیو، آتوفازی و مرگ سلولی مرتبط در سلول‌های مونوسیت، اندوتلیال عروق و سلول‌های صاف ماهیچه ای عروقی (VSMCs)، از مسیرهای اصلی درگیر در این بیماری می‌باشند. ژن سیرتوئین که یک هیستون داستیلاز است با تنظیم بیان چندین عنصر اصلی در این مسیرها، نقش‌های ضد پیری، آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی و غیره را ایفا کرده و بنابر این عامل مهم و کلیدی در حفاظت از سیستم قلبی-عروقی می‌باشد. در نتیجه پیدا کردن عواملی که سبب تنظیم بیان این ژن می‌شوند می‌تواند مسیر ساخت داروهای جدید را مشخص کند و سبب بهبود بیماری شود. هدف از این مطالعه بررسی متیلاسیون پروموتور ژن سیرتوئین در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری و افراد سالم می‌باشد.

روش‌ها: از بین افرادی که آنژیوگرافی شده بودند، ۹۰ نفر را بر اساس معیارهای خاصی انتخاب کرده که ۲۸ نفر از آن‌ها نرمال و ۶۲ نفر آن‌ها به این بیماری مبتلا بودند. از نمونه خونی این افراد، مونوسیت‌های خونی به کمک تکنیک MACS جدا شده و DNA آن‌ها استخراج شد و بی‌سولفیته گردید و در نهایت از تکنیک MS-HRM جهت بررسی متیلاسیون استفاده شد.

یافته‌ها: ارتباط بین متیلاسیون پروموتور ژن سیرتوئین و بیماری عروق کرونری با آزمون independent t-test بررسی شد. $P\text{-Value} = 0.799$ نشان داد که بین آن دو ارتباطی وجود ندارد.

بحث و نتیجه گیری: مطالعات نشان داده‌اند که متیلاسیون DNA یکی از عوامل ایجاد و یا پیشرفت بیماری عروق کرونری می‌باشد. ژن سیرتوئین ۱ یکی از مهمترین ژن‌های درگیر در این بیماری است که یکی از عوامل کنترل کننده بیان آن متیلاسیون پروموتور این ژن می‌باشد. طبق آزمایشات ما، به نظر می‌رسد که متیلاسیون

این ژن، ارتباط معناداری با بیماری عروق کرونری نداشته باشد و شاید در این بیماری ژن مذکور توسط عوامل دیگری از جمله میکرو RNAها تنظیم می‌شود.

کلمات کلیدی: سیرتوئین ۱، متیلاسیون، اپیژنتیک، بیماری عروق کرونری، آترواسکلروزیس، MS-HRM

Abstract

Background and Objectives Coronary artery disease is one of the major causes of mortality worldwide. Reports indicate that DNA methylation is one of the important factors involved in the pathogenesis of atherosclerosis, which links environmental and genetic factors. Some Studies on DNA methylation have suggested that several loci(DMR) are as predictors, initiation and progression of the disease. Researches have shown that inflammatory pathways, oxidative stress, autophagy, and programmed cell death in monocytes, endothelial cells(ECs) and vascular smooth muscle cells (VSMCs) are major pathways involved in this disease. The Sirtuin1 gene, a histone deacetylase, plays an anti-aging, antioxidant and anti-inflammatory role by regulating the expression of several key elements in these pathways and is therefore an important factor in protecting the cardiovascular system. As a result, finding the factors that regulate the expression of this gene can determine new strategies for the development of novel drugs and improve the disease. We measured the promoter methylation of Sirtuin1 in people with coronary artery disease and healthy people.

Methods: 62 CAD patients and 28 normal control are selected according to specific criteria. From the blood samples of these individuals, blood monocytes were isolated by MACS technique and their DNA were extracted and was bisulfited. finally the MS-HRM technique was used in order to analyze the DNA methylatin.

Results: The association between sirtuin1 promoter methylation and coronary artery disease was assessed by independent t-test. P-Value = 0.799 showed no relationship between the two.

Discussion and Conclusion: Studies have shown that DNA methylation is a factor in the development or progression of coronary artery disease. Sirtuin 1 gene is one of the most important genes involved in this disease and one of the controlling factors of its expression is promoter methylation of this gene. According to our results, methylation of this gene did not appear to be significantly correlated with coronary artery disease, and this gene may be regulated by other factors, such as microRNAs.

Key words: SIRT1, Methylation, Epigenetics, coronary artery disease, Atherosclerosis, MS-HRM



**Kerman University
of Medical Sciences**

Faculty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree(MSc)

Title

Evaluation of sirtutin1 promoter methylation of patients with coronary artery disease

By

Fatemeh Hashemi

Supervisors

Dr Kolsoum Saeidi | Dr Nasrollah Saleh gohari

Thesis No : 544

Date : (September, 2019)

