

## همراهی پلی مورفیسم ژن STAT4(rs3024839) با احتمال ابتلاء به سکنه قلبی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۲۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۱۱

### خلاصه

**مقدمه:** مطالعات نشان می‌دهند که ژن مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی (STATs) نقش مهمی در ایجاد پلاک‌های آترواسکلروز و در نتیجه بروز انفارکتوس میوکارد (myocardial infarction (MI)) ایفا می‌کند. مطالعه حاضر با هدف تعیین رابطه میان پلی مورفیسم ژن STAT4 در موقعیت (rs3024839) با خطر ابتلا به سکنه قلبی در جمعیت ایرانی انجام گردید.

**روش کار:** مطالعه حاضر به صورت مورد-شاهدی انجام شد. رابطه احتمالی بین پلی مورفیسم STAT4 و ابتلا به MI بر روی یک گروه ۲۰۰ نفره شامل بیماران مبتلا به سکنه قلبی و ۲۰۰ فرد سالم به عنوان کنترل بررسی گردید. دو گروه از لحاظ سنی و جنس همسان سازی شدند. پس از استخراج DNA و تکثیر، فراوانی ژنوتیپی و آللی با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (ARMS-PCR)، در دو گروه مورد مطالعه تعیین گردید. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و با تست‌های آماری مربع کای و رگرسیون لجستیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

**نتایج:** یافته‌ها حاکی از اختلاف معنی‌دار در فراوانی ژنوتایپ TC در ژن STAT4 بین دو گروه MI و کنترل بود ( $p=0/03$ ). هیچ اختلاف معنی‌داری بین پلی مورفیسم ژن STAT4 و فاکتورهای خطر MI از جمله جنسیت، فشار خون، چربی خون، دیابت و نوع سکنه قلبی (STEMI و NSTEMI) مشاهده نشد ( $P>0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد احتمالاً پلی مورفیسم T/C rs3024839 ژن STAT4 نقش مهمی در بروز MI ایفا کند. اما با این وجود، مطالعات بیشتر با اندازه نمونه بیشتر برای تأیید نتایج مطالعه حاضر ضروری می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** ژن STAT4، پلی مورفیسم، انفارکتوس میوکارد، rs3024839  
**پی نوشت:** این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

زهرا خسروی‌نژاد<sup>۱</sup>

سیروس نعیمی<sup>۱\*</sup>

محمد مهدی مغنی‌باشی<sup>۱</sup>

خلیل خاشعی ورنامخواستی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران.

\* دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران.

Email: Naeimi801@yahoo.com

## مقدمه

انفارکتوس میوکارد یک بیماری نورولوژیکی شایع و یکی از علل اصلی مرگ و میر در سرتاسر جهان است (۱) که سالانه حدود ۱۲/۶٪ مرگ و میر در جهان را شامل می‌شود (۳،۲). همچنین ۱ نفر از هر ۲۵ بیماری که از بستری شدن اولیه زنده می‌ماند، در اولین سال بعد از سکته قلبی می‌میرد (۴).

انفارکتوس میوکارد یک سندرم پیچیده است که علت آن به طور کامل شناخته نشده است و فاکتورهای متعدد ژنتیکی و محیطی در بروز آن نقش دارند (۵) رایج‌ترین فاکتورهای دخیل در بروز MI شامل: فشار خون، افزایش کلسترول خون، دیابت، چاقی، مصرف سیگار و شیوه زندگی کم تحرک هستند (۶،۱-۸). اگرچه نقش فاکتورهای خطر معمول در بروز MI به خوبی مورد قبول واقع شده است، اما اخیراً مشخص شده است که فاکتورهای ژنتیکی نیز مستقل از فاکتورهای معمول در بروز MI نقش دارند (۲،۹،۱۰).

در سال‌های اخیر مطالعات متعددی در زمینه رابطه بین ژن‌های مختلف و بروز یا پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی در نقاط مختلف در افراد با نژادهای متفاوت انجام شده است. با این وجود، تعیین دقیق ژن یا ژن‌های دخیل در بروز سکته قلبی امکان پذیر نبوده است (۱۱). به نظر می‌رسد که کلیه ژن‌های درگیر در پروسه‌های التهابی می‌توانند کاندیدهای بالقوه علت ایجاد این عارضه باشند زیرا التهاب از طریق پیشرفت آترواسکلروز در بروز حوادث ایسکمیک نقش دارد (۱). ژن مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی (STAT) به دلیل نقش حیاتی در فرآیندهای سلولی اساسی از جمله، پاسخ‌های ایمنی و التهاب از جمله این فاکتورها می‌باشد (۱۲).

اعضای خانواده STAT فاکتورهای رونویسی متصل شونده به DNA هستند که مسیر پیام دهی بسیاری از سیتوکین‌ها را در سلول‌های ایمنی و غیرایمنی تنظیم می‌کنند (۱۳-۱۵). خانواده STAT شامل اعضای بسیار محافظت شده‌ای هستند که هفت نوع مختلف از آنها شناسایی شده و در تنظیم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارند و شامل: STAT1، STAT2، STAT3، STAT4، STAT5A، STAT5B و STAT5C

STAT6 می‌شوند (۱۶). STAT4 نقش مهمی را در تنظیم سلول‌های CD8+، NK، سلول‌های T و عملکرد سلول‌های Th1 ایفا می‌کند و همچنین در تمایز سلول‌های B و سلول‌های تنظیم کننده T (Treg) دخیل است (۱۷).

پلی مورفیسم ژن STAT4 به عنوان یک فاکتور خطر جدید برای بیماری‌های مختلف به ویژه بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس سیستمیک اریتماتوس (SLE)، آرتریت روماتوئید، دیابت نوع یک، کوئیت اولسراتیو، بیماری کرون و بیماری صدف شناسایی شده است (۲۱-۱۸). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که فعال سازی غیرنرمال و یا پلی مورفیسم در ژن‌های STAT می‌تواند از طریق اثر بر سیتوکین‌های التهابی در بروز بسیاری از بیماری‌های انسانی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی نظیر MI نقش داشته باشد. شواهد رو به افزایش نیز از نقش ایمنی با واسطه سلولی را در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی حمایت می‌کند. (۹،۱۲).

پس از بررسی پیشینه تحقیق مشاهده شد که مطالعات محدودی روی پلی مورفیسم ژن‌های STAT در مبتلایان به سکته قلبی انجام شده است و ارتباط بین پلی مورفیسم ژن STAT4 با سکته قلبی در هیچ پژوهشی بررسی نشده است. لذا با توجه به شیوع بالای سکته قلبی در کشور و عوارض و مشکلات ناشی از آن و لزوم شناسایی فاکتورهای خطر ابتلا به این عارضه و همچنین از آنجایی که ارتباط بین STAT4 و بیماری‌های قلبی عروقی همچون MI تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن STAT4 (rs3024829) و ابتلا به سکته قلبی انجام گردید.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به صورت مورد-شاهدی، با هدف تعیین رابطه پلی مورفیسم ژن STAT4 (rs3024839) در بیماران مبتلا به سکته قلبی در سال ۹۷-۱۳۹۶ انجام گردید. در این مطالعه ۲۰۰ فرد مبتلا به سکته قلبی مراجعه کننده به متخصص قلب

لوله حاوی EDTA منتقل شد و تا زمان استخراج در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

### ارزیابی ژنتیکی

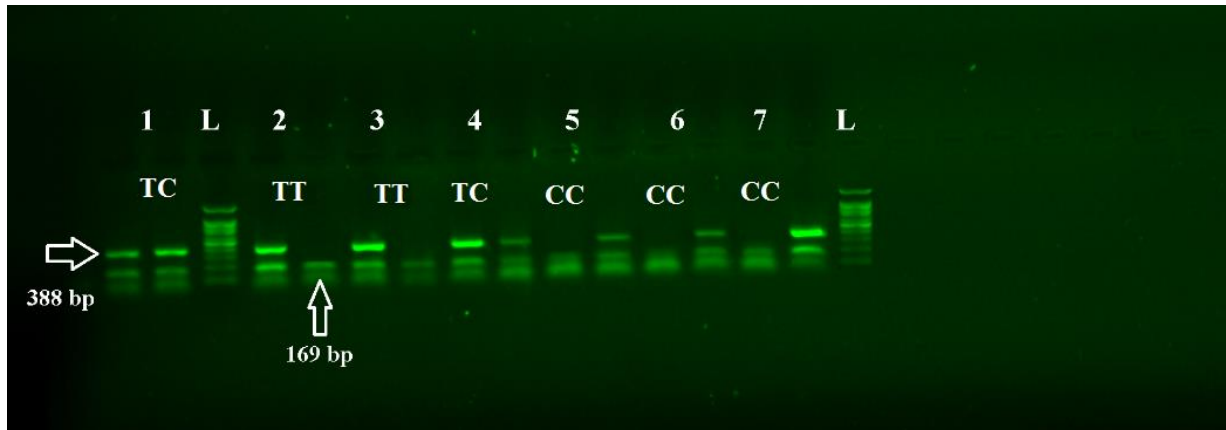
در ابتدا استخراج DNA از خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA (شرکت Genetbio، کره) و به روش Salting out انجام گردید. غلظت و خلوص DNA استخراج شده با اندازه گیری جذب نوری و کیفیت آن با الکتروفورز بر روی ژل آگارز بررسی گردید. در مرحله بعد برای تکثیر و تعیین ژنوتیپ ژن مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی ۴ (STAT4) در ناحیه پلی مورفیسم rs3024839 از روش ARMS-PCR و پرایمرهای اختصاصی که با نرم افزار Oligo9 طراحی شد، استفاده گردید. توالی پرایمرهای طراحی شده به منظور تکثیر ناحیه مورد نظر در جدول ۱ ارائه شده است. برای تفکیک قطعات DNA، محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز شد تا ژنوتیپ افراد (CC / TT / TC) مشخص گردد. الکتروفورز ژنوتیپ‌های STAT4 (rs3024839) در ژل آگاروز ۲ درصد در شکل ۱ نشان داده شده است.

و عروق/ داخلی که بیماری آنها توسط پزشک متخصص تأیید شده بود و ۲۰۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل شرکت داشتند. نمونه گیری مبتنی بر هدف انجام و افراد پس از اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه وارد مطالعه شدند. افراد گروه کنترل (شاهد) شامل افراد سالم و بدون سابقه بیماری زمینه‌ای (دیابت، فشارخون، چربی خون) و یا سابقه مشکلات قلبی بودند که به صورت داوطلبانه انتخاب شدند و از لحاظ سن (بیماران ۵/۸ ± ۵۷/۵ و افراد سالم ۸ ± ۵۷/۸) و جنس با گروه بیمار همسان سازی شدند. در صورت ابتلای فرد یا اعضای خانواده (بستگان درجه ۱) به بیماری‌های خودایمنی و نیز بیمارانی با ناهنجاری‌های کلیوی، کبدی و یا بیماری‌های زمینه‌ای خاص از مطالعه خارج شدند.

در ابتدا اطلاعات دموگرافیک و سابقه پزشکی تمام افراد مورد بررسی شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای (دیابت، فشار خون و چربی خون) و نوع سکتة قلبی شامل STEMI و NSTMI جمع آوری و در پرسشنامه اطلاعات بیمار ثبت گردید. برای بررسی پلی مورفیسم ژن STAT4، از تمام افراد مورد مطالعه حدود ۵ میلی لیتر نمونه خون وریدی گرفته و به

جدول ۱. توالی آغازگرهای PCR-ARMS جهت تعیین ژنوتیپ STAT4 در موقعیت rs3024839

توالی پرایمر	تعداد نوکلئوتید	طول قطعات ایجاد شده
Fordword-PCR-Control: CCTCTGCACTCTTTGGAC	۱۸	۱۶۹ جفت باز
Revers-PCR-Control: TCTGTCTCCAATCCTCG	۱۸	
Fordword -PCR: TGTTTATCGGATCTCTCGTCAA	۲۲	۳۸۸ جفت باز
Fordword G-PCR: TGTTTATCGGATCTCTCGTCTC	۲۲	
Revers -PCR: CACCCTCGTTGGTCTACATG	۲۰	



شکل ۱. الکتروفورز ژنوتیپ‌های STAT4(rs3024839) در ژل آگاروز ۲ درصد. نمونه شماره ۱ و ۴ (ژنوتیپ TC) نمونه شماره ۲ و ۳ (ژنوتیپ TT) نمونه‌های شماره ۵، ۶ و ۷ (ژنوتیپ CC)

### تجزیه و تحلیل آماری

نتایج حاصل از تعیین ژنوتیپ افراد و اطلاعات بدست آمده از پرسشنامه بیماران با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده به وسیله آمار توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد فراوانی بررسی شدند. جهت تحلیل داده‌ها و بررسی تفاوت‌ها و اثر ریسک فاکتورها از آزمون‌های آماری مربع کای و رگرسیون لجستیک استفاده گردید. برای مشخص نمودن اینکه گروه‌های مورد مطالعه از نظر توالی پلی

مورفیک مورد بررسی در تعادل Hordy-Weinberg هستند یا خیر از آزمون کای اسکوار استفاده شد. سطح معنی داری در آزمونها مساوی و کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

نتایج این مطالعه توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم rs3024839 در دو گروه را در تعادل هاردی - واینبرگ نشان داد (p=۰/۳۹) (جدول ۲).

جدول ۲. بررسی تعادل هاردی واینبرگ ژن STAT4 (rs3024839) در بیماران و گروه کنترل

OR (CI 95%)	P-value	H-WE	ژنوتیپ			گروه
			TT	TC	CC	
			(/۱۰/۰) ۲۰	(/۸۳/۰) ۱۶۶	(/۷/۰) ۱۴	کنترل (۲۰۰ نفر)
۰/۴۵۲ (۵/۲۳۱ - ۰/۲۱۶)	۰/۳۹	۰/۲	(/۵/۰) ۱۰	(/۹۱/۵) ۱۸۳	(/۳/۵) ۷	بیمار (۲۰۰ نفر)
			(/۷/۵) ۳۰	(/۸۷/۲) ۳۴۹	(/۵/۲) ۲۱	تعداد کل

\* مقدار  $p < 0/05$  از نظر آماری معنی دار است (ضریب اطمینان ۹۵٪)

بیشتر از گروه کنترل (افراد سالم) بودند (P=۰/۰۳)؛ OR=۰/۰۴۵ (CI=۰/۰۱۶-۰/۰۵۲). همچنین فراوانی آلل-های T و C بین دو گروه بیمار و کنترل تفاوت آماری معنی داری نداشت (P=۰/۸۳۲)؛ OR=۰/۹۷۰؛ -۱/۲۸۰- (CI=۰/۷۳۵). تاثیر متغیرهای مختلف بر پلی مورفیسم ژن STAT4 در بیماران مبتلا به سکته قلبی در جدول ۴ ارائه شده

مقایسه ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs3024839 بین دو گروه بیمار (سکته قلبی) و کنترل (افراد سالم) در جدول ۳ ارائه شده است. همانطور که مشاهده می شود فراوانی افراد با ژنوتیپ TT و CC در دو گروه اختلاف معنی داری را نشان نداد (p>۰/۰۵). اما افراد حامل ژنوتیپ TC در گروه بیمار (انفارکتوس میوکارد) به طور معنی داری

است. نتایج حاصل نشان داد که فراوانی هیچ یک از ژنوتیپ‌های مشاهده شده ارتباط معنی داری با جنسیت، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای دیابت، فشار خون و چربی خون و نیز نوع سگته قلبی نداشت.

**جدول ۳.** بررسی فراوانی ژنوتیپ و آللی ژن STAT4 (rs3024839) در بیماران و گروه کنترل

ژنوتیپ و آلل	کنترل (۲۰۰ نفر)	بیمار (۲۰۰ نفر)	مجموع	P-value	OR (CI 95%)
TT	(.۱۰/۰) ۲۰	(.۵/۰) ۱۰	(.۷/۵) ۳۰	مرجع	(۰/۰۸۵ - ۰/۱۹۵) ۰/۱
TC	(.۸۳/۰) ۱۶۶	(.۹۱/۵) ۱۸۳	(.۸۷/۲) ۳۴۹	۰/۰۳	(۰/۰۱۶ - ۰/۰۵۲) ۰/۰۴۵
CC	(.۷/۰) ۱۴	(.۳/۵) ۷	(.۵/۲) ۲۱	۰/۱	(۰/۰۹۴ - ۰/۲۸۵) ۰/۲
T	(.۵۰/۸) ۲۰۳	(.۵۱/۵) ۲۰۶	(.۵۱/۱) ۴۰۹	مرجع	(۰/۷۳۵ - ۰/۲۸۰) ۰/۹۷۰
C	(.۴۹/۲) ۱۹۷	(.۴۵/۵) ۱۹۴	(.۴۸/۹) ۳۹۱	۰/۸۳۲	

\* مقدار  $p < ۰/۰۵$  از نظر آماری معنی دار است (ضریب اطمینان ۹۵٪)

**جدول ۴.** بررسی ارتباط پلی مورفسم ژن STAT4 (rs3024839) با متغیرهای کلینیکی - پاتولوژیک

OR (CI 95%)	P-value	ژنوتیپ			گروه	متغیر
		TT	TC	CC		
(۰/۸۹۰ - ۰/۵۴۷) ۰/۷۸۰	۰/۶۷۳	(.۶/۷) ۵	(.۹۰/۷) ۶۸	(.۲/۷) ۲	بله	ابتلا به دیابت
		(.۴/۵) ۵	(.۹۱/۰) ۱۰۱	(.۴/۵) ۵	خیر	
(۰/۴۳۸ - ۰/۱۴۵) ۰/۳۵۷	۰/۲۵۹	(.۳/۴) ۳	(.۹۴/۴) ۸۴	(.۲/۲) ۲	بله	ابتلا به فشار خون
		(.۷/۴) ۷	(.۸۷/۴) ۸۳	(.۵/۳) ۵	خیر	
(۰/۸۴۵ - ۰/۵۶۳) ۰/۷۶۵	۰/۶۰۷	(.۵/۷) ۵	(.۹۲/۰) ۸۱	(.۲/۳) ۲	بله	ابتلا به چربی خون
		(.۵/۰) ۵	(.۹۰/۰) ۹۰	(.۵/۰) ۵	خیر	
(۰/۴۸۰ - ۰/۱۹۵) ۰/۳۴۵	۰/۲۶۹	(.۷/۸) ۸	(.۸۸/۳) ۹۱	(.۳/۹) ۴	STEMI	نوع سگته قلبی
		(.۲/۴) ۲	(.۹۴/۰) ۷۸	(.۳/۶) ۳	NSTEMI	

## بحث

عنوان یک مارکر پیش بینی کننده خطر ابتلا به سگته قلبی ، مورد توجه قرار گیرد.

مطالعات بسیار محدودی نقش STAT4 را در بیماری‌های قلبی عروقی از جمله MI بررسی کردند که در همه این مطالعات جامعه بیماران و همچنین نوع پلی مورفسم مورد بررسی با مطالعه حاضر متفاوت بوده است. لذا امکان مقایسه مستقیم نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های سایر مطالعات وجود نداشت. برای مثال Svenungsson و همکاران در مطالعه‌ای نشان داده‌اند پلی مورفسم تک نوکلئوتیدی ژن STAT4 (G, rs10181656) در بیماران لوپوسی با سابقه ناراحتی قلبی

نتایج مطالعه حاضر در بررسی ارتباط بین STAT4 با ابتلا به سگته قلبی نشان داد که توزیع ژنوتیپ‌های STAT4 در تعادل هاردی واینبرگ بود. ژنوتیپ TT در ۱۰ درصد از مبتلایان به انفارکتوس میوکارد، TC در ۸۳ درصد و GG در ۷ درصد مشاهده شد. در این مطالعه آلل‌های C و T توالی تک نوکلئوتیدی rs3024839 بین دو گروه بیمار و کنترل مشابه بود و اختلاف معنی داری مشاهده نشد. نتایج همچنین نشان داد که فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت TC بین دو گروه به طور معنی داری متفاوت بود، لذا با توجه به مقدار OR که کمتر از یک می‌باشد، احتمال دارد که این ژنوتیپ بتواند به

عروقی در مقایسه با بیماران لوپوسی بدون این تظاهرات به طور معنی داری بیشتر بود و نتیجه گیری کردند که استعداد ژنتیکی در بروز ناراحتی‌های عروقی در بیماران لوپوسی اهمیت زیادی دارد و خطر ابتلا به ناراحتی عروقی در بیماران لوپوسی دارای آلل خطر STAT4 به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۲۲). این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر ارتباط بین پلی مورفیسم در ژن STAT4 با سکنه قلبی مطابقت دارد. STAT4 فعالیت وابسته به IL12 سلول‌های NK (natural killer) و پولاریزیشن سلول‌های CD4 برای تولید IFN $\gamma$  توسط سلول‌های Th1 (T helper) را تحریک می‌کند (۱۶). سلول‌های Th1 و IFN $\gamma$  که ماکروفاژها را فعال می‌کنند در عروق کاروتید انسانی شایع هستند و بیشتر در نواحی پلاک‌های آترواسکلروز واقع شده‌اند، جایی که آنها می‌توانند به عنوان تشدید کننده‌های التهاب عمل کنند (۲۳). آلل خطر STAT4 می‌تواند با حساسیت به IFN $\gamma$  تداخل کند در نتیجه فعالیت STAT4 می‌تواند خطر آزاد شدن پلاک و ترومبوز را از طریق افزایش پاسخ التهابی محیطی تحریک کند (۲۲). Leonard و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که آلل خطر IL19 (rs17581834) (T) در بیماران SLE و RA با خطر انفارکتوس میوکارد و استروک مرتبط بود، که این نتایج نشان دهنده نقش مسیرهای ایمنی در پاتوژنز CVD در بیماران مبتلا به بیماری‌های روماتوئیدی التهابی می‌باشد (۲۴). در یک مطالعه دیگر، Fu و همکاران (۲۰۱۳) رابطه معنی‌داری را بین پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (rs7574865 و rs11889341) در ژن STAT4 با کاردیومیوپاتی متسع شده (DCM) نشان دادند و فراوانی ژنوتایپ GG در گروه بیمار به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود (۵۵/۸٪ در مقابل ۴۷/۹٪). آلل G در rs11889341 به طور معنی داری در بیماران DCM بیشتر از افراد سالم بود (۷۶/۴٪ در مقابل ۷۰/۷٪) (۲۵). این نتایج نیز تأیید کننده ارتباط بین پلی مورفیسم STAT4 با بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. در یک مطالعه دیگر توسط Dobrian و همکاران (۲۰۱۵) ارتباط بین STAT4 با آترواسکلروز و التهاب بافت چربی که یکی از

فاکتورهای دخیل در بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد در دو گروه موش‌های آزمایشگاهی بررسی شد. نتایج نشان داد نقص ژن STAT4 التهاب واسکولار را محدود می‌کند و منجر به کاهش ایجاد پلاک در آترواسکلروز می‌شود. حذف STAT4 همچنین باعث کاهش توسعه آترواسکلروز گردید که نشان می‌دهد کاهش التهاب پری واسکولار و احشایی ممکن است در نقش حفاظت در برابر آتروما دخالت داشته باشد (۲۶). از طرف دیگر نتایج مطالعه Sperati و همکاران نشان داد پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های STAT4 و STAT6 هیچ رابطه معنی داری با رخداد‌های قلبی در بیماران با شروع درمان دیالیز ندارد. اما دو پلی مورفیسم (rs3212780 و rs3213409) در JAK3 با رخداد‌های قلبی جدید در بیماران دیالیزی مرتبط می‌باشد (۲۷). این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همسو نمی‌باشد. با وجود نتایج قابل توجه در مورد نقش STAT4 در پاتوژنز بیماری‌های کاردیوواسکولار در مقالات گذشته، اما مطالعه Sperati و همکاران هیچ رابطه متقاعد کننده و معنی داری را نشان نداد. دلیل اختلاف در نتایج، تفاوت در جامعه بیماران و پلی مورفیسم مورد مطالعه می‌باشد. اگرچه در این مطالعه دو پلی مورفیسم rs3212780 و rs3213409 در ژن JAK3 با ابتلا به ناراحتی‌های قلبی عروقی جدید در بیماران دیالیزی مرتبط بود. بنابراین در کل می‌توان نتیجه گیری کرد که پلی مورفیسم در مسیر سیگنالینگ Jak-STAT با افزایش خطر بروز ناراحتی کاردیوواسکولار جدید در بیماران دیالیزی مرتبط می‌باشد (۲۷). اختلاف در فراوانی آلل‌ها در جمعیت‌های مختلف می‌تواند باعث تفاوت در نتایج باشد. همچنین رژیم غذایی، تحرک فیزیکی و به طور کلی سبک زندگی نیز در شیوع و استعداد ابتلا به سکنه قلبی موثر هستند. بنابراین اختلاف در جمعیت مورد مطالعه از لحاظ عوامل فوق نیز می‌تواند بر نتایج تأثیر گذار باشد.

در نهایت مطالعه با محدودیت‌هایی از جمله تعداد پایین جمعیت مورد مطالعه و تک مرکزی بودن مطالعه مواجه بود. این مسئله باعث می‌شود تعمیم نتایج به کل جامعه با احتیاط

مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر و طراحی بهتر و با در نظر گرفتن فاکتورهای دخیل در بروز سکتة قلبی (از جمله چاقی، مصرف سیگار و شیوه زندگی کم تحرک) برای تأیید نتایج مطالعه حاضر و نتیجه گیری قطعی در این زمینه ضروری می-باشد.

**کد اخلاق:** IR.IAU.KAU.REC.1398.045

### تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول تحت عنوان بررسی پلی مورفیسم ژن STAT4 (rs3024839) در بیماران مبتلا به سکتة قلبی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون می باشد که در مرکز تحقیقات ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون به انجام رسیده است. بدین وسیله مراتب تقدیر و تشکر از معاون محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه آزاد واحد کازرون به عمل می آید.

**تضاد منافع:** هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

انجام شود و همچنین اندازه نمونه نسبتاً کم باعث محدود شدن قدرت آماری مطالعه حاضر در تعیین اختلاف بین دو گروه می شود. عدم در نظر گرفتن عوامل دخیل در بروز سکتة قلبی (از جمله مصرف سیگار، چاقی، رژیم غذایی و تحرک فیزیکی)، عدم بررسی سابقه خانوادگی ابتلا به سکتة قلبی از دیگر محدودیت های این مطالعه می باشند. برخی تداخلات بین پلی مورفیسم ژن STAT4 و فاکتورهای محیطی ممکن است وجود داشته باشد، اما ما در این مطالعه این روابط را بررسی نکردیم. بنابراین مطالعات بیشتر با اندازه نمونه بیشتر و با رفع محدودیت های ذکر شده، برای تأیید رابطه بین پلی مورفیسم ژن STAT4 و بروز MI لازم به نظر می رسد.

نتایج مطالعه حاضر رابطه معنی داری را بین پلی مورفیسم T/C ژن STAT4 با ابتلا به انفارکتوس میوکارد نشان داد. لذا این پلی مورفیسم می تواند پیش بینی کننده خطر ابتلا به سکتة قلبی باشد. اما از آنجایی که مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی این ارتباط ژنتیکی پرداخته است، بنابراین انجام

### منابع

1. Wang S, Dai YX, Chen LL, Jiang T, Zheng MQ, Li CG, et al. Effect of IL-1 $\beta$ , IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. *Genet Mol Res*. 2015; 14(4): 12016-12021.
2. Kaur R, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. Genetic polymorphisms, Biochemical Factors, and Conventional Risk Factors in Young and Elderly North Indian Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Mar;22(2):178-83.
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2011.
4. Venkateshwarlu M, Gayathri C. Study of significance of estimation of lipid profile in patient with acute myocardial infarction. *Int J Inf Res Rev*. 2015; 2:1028-1030.
5. Wang Y-L, Sun L-M, Zhang L, et al. Association between Apolipoprotein E polymorphism and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio*. 2015; 5:852-858.
6. Rodríguez-Pérez JM, Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, ZTCal-Jiménez TX, Ortíz-Alarcón R, Valente-Acosta B, et al. rs3918242 MMP9 gene polymorphism is associated with myocardial infarction in Mexican patients. *Genet Mol Res*. 2016 Mar 4;15(1):1501776.
7. Rathore V, Singh N, Mahat RK. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction. *EJMI*. 2018;2(1):1-7. doi: 10.14744/ejmi.2018.76486
8. Huma S, Tariq R, Amin F, Mahmood KT. Modifiable and non-modifiable predisposing risk factors of myocardial infarction -A review. *J Pharm Sci Res*. 2012; 4:1649-1653.
9. Dogra RK, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. Prothrombotic gene polymorphisms and plasma factors in young north Indian survivors of acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(2):276-282.
10. Kaur R, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. Synergistic effect of angiotensin II type-1 receptor 1166A/C with angiotensin-converting enzyme polymorphism on risk of acute myocardial infarction in north Indians. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(4):440-445.

11. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2016; 8(1): 1-23 Available from doi: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v8.i1.1>
12. SzelTC M, Piaszyk-Borychowska A, Plens-Galaska M, Wesoly J, Bluysen HAR. Targeted inhibition of STATs and IRFs as a potential treatment strategy in cardiovascular disease. *Oncotarget.* 2016;7(30):48788-48812.
13. Dąbrowska-Żamojcin E, Dziedziejko V, Safranow K, Domański L, Śluczanaowska-Głabowska S, Pawlik A. STAT4 gene polymorphism in patients after renal allograft transplantation. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3):255-259.
14. Kishore R, Verma SK. Roles of STATs signaling in cardiovascular diseases. *JAK-STAT.* 2012;1(2):118-124.
15. Levy DE, Darnell JE Jr. STATs: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002; 3:651-662.
16. Kaplan MH. STAT4: a critical regulator of inflammation in vivo. *Immunol Res.* 2005; 31: 231-242.
17. O'Malley JT, Sehra S, Thieu VT, et al. Signal transducer and activator of transcription 4 limits the development of adaptive regulatory T cells. *Immunology.* 2009; 127: 587-595.
18. Salmaninejad A, Mahmoudi M, Aslani S, Poursani S, Ziaee V, Rezaei N. Association of STAT4 gene single nucleotide polymorphisms with Iranian juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Turk J Pediatr.* 2017;59(2):144-149.
19. Bi C, Li B, Cheng Z, Hu Y, Fang Z, Zhai A. Association study of STAT4 polymorphisms and type 1 diabetes in Northeastern Chinese Han population. *Tissue Antigens.* 2013 Mar;81(3):137-40.
20. Zhao Y, Liu X, Liu X, Li Y, Zhang X, Zhu L, et al. Association of STAT4 gene polymorphism with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in a northern Chinese Han subpopulation. *Int J Rheum Dis.* 2013; 16:178-184.
21. Liu QF, Li Y, Zhao QH, et al. Association of STAT4 rs7574865 polymorphism with susceptibility to inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39: 627-636.
22. Svenungsson E, Gustafsson J, Leonard D, et al. A STAT4 risk allele is associated with ischaemic cerebrovascular events and anti-phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:834-40.
23. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352:1685-95.
24. Leonard D, Svenungsson E, Dahlqvist J, Alexsson A, Ärlestig L, Taylor KE, et al. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jul;77(7):1063-1069.
25. Fu K, Peng Y, Li YJ, Xie Q, Yang H, Zhou B, Rao L. Signal transducer and activator of transcription 4 gene polymorphisms associated with dilated cardiomyopathy in Chinese Han population. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013 Jul;44(4):558-62.
26. Dobrian AD, Hatcher MA, Brotman JJ, Galkina EV, TTChavie-Moghadam P, Pei H, et al. STAT4 contributes to adipose tissue inflammation and atherosclerosis. *J Endocrinol.* 2015 Oct;227(1):13-24.
27. Sperati CJ, Parekh RS, Berthier-Schaad Y, Jaar BG, Plantinga L, Fink N, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in JAK3, STAT4, and STAT6 with new cardiovascular events in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009 May;53(5):845-55. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.025. Epub 2009 Mar 12.



## Original Article

# Correlation of STAT4 gene Polymorphism (rs3024839) with risk of myocardial infarction (MI)

Received: 20/12/2021 - Accepted: 02/03/2022

Zahra Khosravi Nezhad<sup>1</sup>  
Siros Naeimi<sup>1\*</sup>

Mohammad Mahdi Moghanibashi<sup>1</sup>  
Khalil Khashei Varnamkhasti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Genetics, Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.

\* Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.

Email: Naeimi801@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** The studies have demonstrated that Signal transduction and activation of transcription (STATs) play a major role in atherosclerotic plaque disruption and lead to myocardial infarction (MI). The present study was done to investigate the association between the STAT4 gene polymorphism in site of rs3024839 with the risk of developing MI in an Iranian population.

**Materials and Methods:** This is a case-control study. The possible association between STAT4 polymorphism (SLC6A4) with the development of MI was investigated in a group of 200 patients with a history of MI and 200 healthy controls. The two groups were matched in terms of TCe and sex. After DNA extraction and replication, Genotypes and alleles frequency were determined in two groups using polymerase chain reaction (PCR-ARMS). The results were analyzed by SPSS software using Chi-square and logistic regression tests.

**Results:** The result showed a significant difference in the rates of TC STAT4 genotype between MI and control groups ( $p=0.03$ ). There was not any significant relationship between STAT4 gene polymorphisms and risk factor of MI such as sex, hypertension, dyslipidemia, diabetes, type of MI (STEMI or NSTEMI) ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** The results of presented study reveal that the rs3024839 T/C polymorphism of the STAT4 gene probably plays a specific role in the risk of developing MI in Iranian population. But, further well-designed studies with large sample sizes are required to confirm our results.

**Key words:** STAT4 gene, polymorphism, Myocardial infarction, rs3024839

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest