IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۰، دوره ۵، پیاپی ۱۵، صفحه ۲۱۳-۲۰۷

مقاله پژوهشی

مطالعه ارتباط بین پلی مورفیسم ژن سیستاتین C و بیماری آلزایمر با شروع دیررس در یک جمعیت از بیماران ایرانی

زهرا عزیزی*، سمیرا چوپانی، ناهید مجلسی

بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

دریافت: ۱۹ مهر ۱۴۰۰ پذیرش: ۲۴ آذر ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر شایعترین بیماری نورودژنراتیو است که ژنتیک در ایجاد آن نقش دارد. یکی از ژن‌های مطرح به عنوان ریسک فاکتور، سیستاتین ث (*CST3*) می باشد. پروتئین این ژن با اتصال به بتاآمیلوئید محلول و ممانعت از تجمع و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی، نوعی عامل بازدارنده در برابر سمیت القاشده توسط بتاآمیلوئید می‌باشد. همچنین کاهش ترشح *CST3* با پلی مورفیسم *rs1064039* در ژن این پروتئین مرتبط است. در این مطالعه، ارتباط بین پلی‌مرفیسم *CST3* و بیماری آلزایمر با شروع دیررس در بیماران ایرانی بررسی شد.

روش‌ها: برای تعیین ارتباط احتمالی پلی مورفیسم *rs1064039* در ژن *CST3* با بیماری آلزایمر با شروع دیررس، ما یک مطالعه مورد شاهدی شامل یک گروه با ۱۶۰ بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر و ۱۶۷ فرد کنترل در همان محدوده سنی انجام دادیم. پس از خونگیری، DNA استخراج و ژنوتیپ هر فرد با استفاده از تکنیک PCR-RFLP تعیین شد. فراوانی آلل‌ها در گروه‌های سالم و بیمار با آزمون آماری χ^2 (مجذور کای) مقایسه شد.

یافته‌ها: در گروه بیماران فراوانی هوموزیگوت‌های G/G کمتر و فراوانی ژنوتیپ G/A بیشتر از گروه کنترل بود ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که پلی‌مرفیسم *rs1064039* در ژن *CST3* می‌تواند با بروز بیماری آلزایمر با شروع دیررس در جمعیت ایرانی مرتبط باشد. باتوجه‌به حداقل سطح معنی‌داری ژنوتیپ G/A، به‌نظرمی‌رسد این پلی‌مورفیسم تأثیرات جزئی در پیشرفت بیماری آلزایمر داشته و یا احتمالا با سایر عوامل خطرساز تداخل دارد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، پلی‌مورفیسم، ریسک فاکتور، سیستاتین C (*CST3*)

مقدمه

بیماری آلزایمر شایعترین بیماری نورودژنراتیو و یکی از مهمترین علل زوال عقل در سالمندان است که عوامل مختلفی ازجمله ژنتیک در ایجاد آن نقش دارند. تحقیقات انجام شده در زمینه ژنتیک ملکولی بیماری آلزایمر نشان داده‌اند که بیش از ۲۵۰ ژن در پاتوژنز بیماری آلزایمر دخالت دارند که این ژن‌ها با جنبه‌های مختلف پاتوفیزیولوژی بیماری از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب نورونی و به‌ویژه تجمع بتاآمیلوئید مرتبط می‌باشند. درمیان عوامل ژنتیکی، تاکنون ارتباط بین پلی‌مرفیسم ژن آپولیپوپروتئینE[1] و این بیماری مشخص شده است و تلاش برای یافتن سایر ژنهای مرتبط ادامه دارد [۲، ۱]. باتوجه‌به نقش التهاب نورونی در پاتوژنز بیماری آلزایمر و دخالت نیتریک اکساید در این روند، ما قبلا ارتباط بین پلی‌مرفیسم ژن نیتریک اکساید سنتاز آندوتلیومی *NOS3*[2] و بیماری آلزایمر در جمعیت ایرانی را بررسی کردیم. نتایج بررسی پلی مرفیسم G894T ژن *NOS3* در ۱۰۰ بیمار مبتلا به آلزایمر نشان داد که ژنوتیپ G/G (٦٧٪) در مقایسه با ژنوتیپ G/T (۳۰٪) اختلاف معنی‌دار داشت. بنابراین احتمالا این

[1] *APOE*

[2] Nitric oxide synthase 3

* نویسنده مسئول مکاتبات: zahra121@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0001-5094-1333)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

پلی‌مورفیسم می‌تواند با بروز بیماری آلزایمر با شروع دیررس مرتبط باشد [۳]. ژن دیگری که به‌عنوان ریسک فاکتور برای بیماری آلزایمر مطرح است، ژن سیستاتین C[۳] می‌باشد. *CST3* یک مهارکننده خارج‌سلولی سیستئین پروتئاز است که تقریبا در همه نقاط بدن یافت می‌شود. این پروتئین قادر است با اتصال به بتاآمیلوئید محلول و ممانعت از تجمع و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی، نوعی عامل بازدارنده در برابر ابتلا به آلزایمر باشد [۴، ۵]. کاهش ترشح *CST3* با پلی مورفیسم *rs1064039* در ژن این پروتئین واقع بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۰[۴] مرتبط است [۶]. مطالعات زیادی به‌منظور بررسی پلی‌مورفیسم این ژن و ارتباط آن با بیماری آلزایمر در کشورهای مختلف انجام شده است و در برخی از آن‌ها این ارتباط تأیید و در برخی رد شده است.

باتوجه به‌این‌که در ایران هیچ مطالعه ای در این زمینه انجام نشده است و از طرفی شناسایی ریسک فاکتورهای ژنتیکی و تاثیر متقابل عوامل ژنتیکی و محیطی در بیماری آلزایمر جهت شناخت هر چه بیشتر پاتوفیزیولوژی بیماری ضروری است [۱]، بر آن شدیم به بررسی توزیع پلی‌مورفیسم ژن *CST3* در نمونه‌ای از افراد مبتلا به بیماری آلزایمر با شروع دیررس بپردازیم.

مواد و روش‌ها

خونگیری و انتخاب بیماران

در این مطالعه از بیماران مراجعه کننده به کلینیک حافظه بیمارستان روزبه یا به انجمن آلزایمر ایران مراجعه استفاده شد. پس از انجام آزمایشات کامل، سی تی اسکن و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مغز، تشخیص بیماری آلزایمر با شروع دیررس مطابق معیار NINCDS-ADRDA [۵] توسط متخصص نورولوژیست محرز می‌گردید [۷]. در مواردی هم بیمارانی که قبلاً در این مراکز پرونده داشتند و دسترسی به ایشان میسر بود انتخاب شدند. محدوده سنی بیماران ۶۵ تا ۹۱ سال و با میانگین سنی ۵/۹ ± ۷۳/۸ و محدوده سنی گروه کنترل سالم ۶۵ تا ۸۹ سال و با میانگین سنی ۶/۹ ± ۷۲/۶ بودند. این مطالعه مطابق با بیانیه هلسینکی[۶] و کمیته اخلاق انستیتو پاستور ایران انجام شد و از همه افراد و یا مراقبین آن‌ها رضایت کتبی اخذ گردید. تعداد نمونه بر اساس فرمول زیر و با استفاده از نتایج مطالعات قبلی محاسبه شده است[۸].

$$n = z^2 p (1-p)/d^2$$
$$n = (۱/۹۶)^۲ (۰/۸۸۳\times۰/۱۱۷)/(۰/۰۵)^۲$$
$$n = ۱۵۸/۷۵$$

خونگیری از افراد به میزان ۳ تا ۵ میلی‌لیتر توسط فرد متخصص و زیر نظر پزشک انجام شد. نمونه‌های خون در لوله‌های محتوی EDTA جمع‌آوری شده و تا هنگام استخراج DNA در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری گردید.

استخراج DNA

استخراج DNA از خون با روش نمک اشباع[۷] انجام شد [۳].کمیت نمونه‌ها توسط دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۶۰ نانومتر وخلوص آن‌ها با بررسی نسبت ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۳۰/۲۶۰ مورد سنجش قرار گرفت.

تکثیر ژن سیستاتین C

با استفاده از مطالعات قبلی [۹] و همچنین نرم افزار BLAST موجود در سایت NCBI، ابتدا پرایمرهای مناسب جهت تکثیر قطعه دارای پلی‌مورفیسم در ژنCST3 انتخاب گردیدند. این پرایمرها اختصاصی ژن *CST3* و در برگیرنده پلی‌مورفیسم *rs1064039* بودند (جدول ۱). سپس با استفاده از این جفت پرایمرها و واکنش زنجیره ای پلی مراز[۸] (PCR) تکثیر DNAها در دستگاه گرادیانت حرارتی شرکت بیوراد[۹] آمریکا انجام شد (جدول ۲). قطعه حاصل توالی به طول ۵۰۰ جفت باز[۱۰] بود که قبل از هضم آنزیمی، وجود این قطعه با استفاده از ژل آگارز و انجام الکتروفورز ارزیابی گردید [۹].

تعیین ژنوتیپ سیستاتین C بیماران و گروه کنترل

هضم آنزیمی محصولات PCR با استفاده از آنزیم آندونوکلئاز محدودکننده SstII ساخت شرکت

[3] *CST3*
[4] 20p11.2
[5] National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

[6] Helsinki
[7] Salting out
[8] Polymerase chain reaction
[9] Biorad
[10] Base pairs

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

جدول ۱- پرایمرهای مورد استفاده جهت انجام PCR ژن سیستاتین C

پرایمر پیشرو	5'-GCGGGTCCTCTCTATCTAGC-3'
پرایمر معکوس	5'-ACTCAGGGCATTCCCGGACA-3'

جدول ۲- اجزای واکنش و مراحل انجام PCR ژن CST3

(الف)

DNA ژنومی	۵۰ نانو گرم
یک جفت پرایمر	۲۰ پیکومولار
dNTP MIX	۲۰۰ میکرومولار
Tris-Hcl	۱۰ میلی‌مولار
KCl	۵۰ میلی‌مولار
$Mgcl_2$	۱/۵ میلی‌مولار
DMSO	۱۰٪
Taq DNA polymerase	۱/۵ واحد

(ب)

مراحل PCR	درجه (سانتیگراد)	زمان	سیکل
۱) مرحله جدا شدن[11] DNA	۹۴	۵ دقیقه	۱
۲) مرحله اتصال[12] پرایمر			۳۵
-جدا شدن DNA	۹۴	۳۰ ثانیه	
-اتصال پرایمر	۵۵	۳۰ ثانیه	
-طویل شدن[13]	۷۲	۳۰ ثانیه	
۳) مرحله طویل شدن نهایی	۷۲	۵ دقیقه	۱

فرمنتا[14] کشور کانادا در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به‌مدت ۸ ساعت انجام شد. سپس با استفاده از ژل آگارز ۲/۵٪ حاوی اتیدیوم برماید، الکتروفورز محصولات هضم آنزیمی انجام شد. به منظور ارزیابی وضعیت برش محصولات PCR، در کنار نمونه های مورد بررسی از DNA Ladder شرکت فرمنتا استفاده شد. پس از الکتروفورز، ژل آگارز را زیر نور ماوراء بنفش[15] برده و قطعات ایجاد شده بررسی شد. به‌این‌ترتیب که در صورت وجود آلل A هیچ عمل هضمی بر روی قطعه ۵۰۰ جفت باز انجام نگرفت و در صورت وجود آلل G توسط آنزیم SstII دو قطعه با اندازه‌های ۳۵۷ و ۱۴۳ جفت باز ایجاد شد و به این ترتیب ژنوتیپ هرفرد تعیین گردید (جدول ۳ و تصویر ۱) [۹].

تجزیه و تحلیل آماری

جهت مقایسه ژنوتیپ‌های *CST3* فراوانی آلل‌ها در گروه‌های سالم و بیمار از آزمون آماری χ^2 استفاده شد. نسبت شانس‌ها[16] و فاصله اطمینان[17] ٪۹۵ آن‌ها محاسبه شده و ارتباط یا عدم‌ارتباط ژنوتیپ مورد نظر با بیماری آلزایمر، با استفاده از مقادیر χ^2 بدست آمده مشخص گردید. $p < ۰/۰۵$ به‌عنوان معیار معنی‌داربودن اختلاف درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

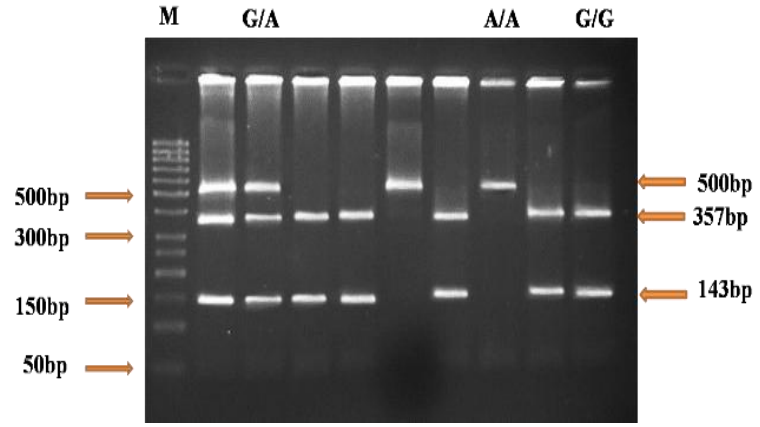
جدول ۴ ژنوتیپ و توزیع آلل G73A در ۱۶۰ بیمار مبتلا به آلزایمر (۹۰ زن و ۷۰ مرد) و ۱۶۷ فرد سالم (۸۷ زن و ۸۰ مرد) درهمان محدوده سنی را نشان می‌دهد. آزمون χ^2 نشان داد که فراوانی ژنوتیپ G/G در جمعیت بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر به طور معنی‌داری کمتر از افراد کنترل است (۴۵٪ در برابر ۵۹٪؛ $\chi^2 = ۵/۵۹۳$، $df^{18} = ۱$، OR=۰/۵۷۶۱، ٪۹۵ CI: ۰/۸۹۲۸ تا ۰/۳۷۱۷). تفاوت معنی داری بین دو گروه بیمار و سالم از نظر فراوانی جنس مذکر و مونث مشاهده نگردید.

جدول ۳- طول محصول PCR و قطعات حاصل از هضم محصول PCR توسط آنزیم SstII

نوع ژنوتیپ	اندازه (جفت باز) و تعداد قطعات حاصل
-	۵۰۰ (محصول PCR)
G/G	۳۵۷ و ۱۴۳
G/A	۵۰۰ و ۳۵۷ و ۱۴۳
A/A	۵۰۰

[11] Denaturation
[12] Annealing
[13] Extension
[14] Fermentas
[15] Ultraviolet
[16] Odds ratio
[17] confidence interval
[18] Degree of freedom

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]



تصویر ۱- تصویر ژل محصول PCR پس از هضم آنزیمی SstII. G/A برش‌خورده با طول‌های ۳۵۷، ۱۴۳ و برش‌نخورده با طول ۵۰۰ جفت باز، A/A برش‌نخورده با طول ۵۰۰ جفت باز، G/G برش‌خورده با طول‌های ۳۵۷ و ۱۴۳ جفت باز، M: مارکر یا نشانگر.

بحث

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو پیش‌رونده با پاتوژنز پیچیده است. عوامل مختلفی از جمله سن، جنس، سموم، تروما، بیماری‌های عروقی، التهاب، ضایعات متابولیک، عوامل عفونی و ژنتیک در بروز بیماری آلزایمر نقش دارند [۲، ۱]. بیماری آلزایمر به دو صورت با شروع زودرس[19] و با شروع دیررس[20] بروز می‌کند که سه ژن پری سینایلین ۱[21]، پری سینایلین ۲[22] و پروتئین پیش ساز بتاآمیلوئید[23] در ارتباط با نوع شروع زودرس می‌باشند [۱۰]. در میان عوامل ژنتیکی که در ایجاد بیماری آلزایمر با شروع دیررس سهم دارند، پلی‌مورفیسم ژن *APOE* واقع بر کروموزوم ۱۹ از اهمیت بیشتری برخوردار است. مشخص شده است که توارث آلل ε4 این ژن همراه با افزایش خطر ابتلا به بیماری با شروع دیررس است [۲]. این ارتباط ابتدا در سال ۱۹۹۳ گزارش شد و پس از آن در بیش از ۵۰ آزمایشگاه در سرتاسر دنیا مورد تأیید قرار گرفته است. بااین‌وجود، ژنوتیپ *APOE* حساسیت و ویژگی کافی به‌عنوان تنها عامل ژنتیکی برای بیماری آلزایمر را دارا نمی‌باشد [۱۱] . این امر باعث شده تلاش برای شناسایی سایر عوامل ژنتیکی مرتبط با این بیماری ادامه یابد. بسیاری از ژن‌های مورد بررسی، با روندهایی که به نظر می‌رسد نقشی کلیدی در ایجاد و پیشرفت بیماری بازی کنند، از جمله استرس اکسیداتیو، التهاب نورونی و به‌ویژه تجمع بتاآمیلوئید مرتبط هستند. دراین‌راستا، ما قبلا وجود ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *NOS3* با بیماری آلزایمر در در جمعیت ایرانی را نشان داده‌ایم [۳].

ژن دیگری که به عنوان ریسک فاکتور برای بیماری آلزایمر با شروع دیررس مطرح است، ژن *CST3* می‌باشد. پلاک‌های آمیلوئیدی یکی از شاخص‌ترین علائم نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر بوده و بتاآمیلوئید جزء اصلی این پلاک‌ها را تشکیل می‌دهد [۱]. مطالعات ایمونوهیستوشیمی وجود پپتید سیستاتین C به‌همراه بتاآمیلوئید در داخل دیواره سرخرگ‌های مغز بیماران مبتلا به آلزایمر را نشان داده‌اند [۱۲].

جدول ٤- میزان فراوانی آلل G73A و ژنوتیپ‌های تعیین‌شده در بیماران مبتلا به آلزایمر و کنترل سالم

	گروه بیمار تعداد (درصد)	گروه کنترل سالم تعداد (درصد)
آلل		
G	(۷۰) ۲۲۳	(۷۵) ۲۵۱
A	(۳۰) ۹۷	(۲۵) ۸۳
ژنوتیپ		
G/G	*(۴۵) ۷۲	(۵۹) ۹۸
G/A	(۴۹) ۷۹	(۳۳) ۵۵
A/A	(۶) ۹	(۸) ۱۴

*: نتایج با $p < ۰/۰۵$ قابل اعتماد می باشند.

[19] Early-onset
[20] Late-onset
[21] Presenilin-1
[22] Presenilin-2
[23] Amyloid-beta precursor protein (APP)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

نشان داده شده است که پروتئین *CST3* آندوژن به بتاآمیلوئید محلول متصل شده و الیگومریزاسیون بتاآمیلوئید و در نتیجه تشکیل پلاک را مهار می‌کند و از این طریق مغز را در برابر سمیت ناشی از بتاآمیلوئید محافظت می نماید [۱۳، ۴]. بنابراین کاهش سطح پروتئین *CST3* در بدن نوعی عامل خطر برای ابتلا به آلزایمر محسوب می شود [۱۴].

پلی‌مورفیسم شایعی که با کاهش ترشح *CST3* مرتبط است با تغییر باز گوانین به آدنین[۲۴] و جایگزینی اسیدآمینه ترئونین به آلانین[۲۵] در پپتید ایجاد می‌شود. این پلی‌مورفیسم موجب بروز سه نوع ژنوتیپ G/G, A/G, A/A می‌گردد [۹]. ارتباط بین پلی‌مورفیسم *CST3* و بیماری آلزایمر با شروع دیررس، در مطالعات مختلف گزارش شده است. در سال ۲۰۰۰ فینچ[۲۶] و همکارانش ارتباط بین پلی‌مورفیسم G/A *CST3* و بیماری آلزایمر را در جمعیت آلمانی بررسی نموده و گزارش کردند که فراوانی ژنوتیپ G/G در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر با شروع دیررس به میزان قابل‌توجهی بیشتر است [۱۵]. در همان سال در آمریکا کرافورد[۲۷] و همکارانش ارتباط بین آلل 73G+ و بیماری آلزایمر را گزارش کردند [۱۶]. پس از آن مجددا در مطالعات دیگری در این کشور و سایر کشورها از جمله اسپانیا و تایوان ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و بیماری آلزایمر مشاهده گردید [۱۷، ۱۳، ۸]. درصورتی‌که در تحقیقاتی که موناسترو[۲۸] و ناسمیاس[۲۹] به همراه همکارانشان در ایتالیا انجام دادند، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن فوق و بیماری آلزایمر مشاهده نکردند [۱۹، ۱۸]. در تحقیقات دیگری که در کشورهای آمریکا، فنلاند، چین و ژاپن انجام شده است نیز نتیجه مشابهی گرفته‌اند [۲۱، ۲۰، ۱۴، ۱۲].

در مطالعه حاضر ارتباط بین پلی مرفیسم *rs1064039* ژن *CST3* و بیماری آلزایمر با شروع دیررس در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که فراوانی هوموزیگوت‌های G/G ژن *CST3* در گروه بیماران به طور معنی داری کمتر از از گروه کنترل است. نتیجه حاصل از این مطالعه هماهنگ با نتیجه متا آنالیزی هوآ[۳۰] و همکارانش در سال ۲۰۱۲ می‌باشد که در ۲۴۱۰ نمونه بیمار و ۲۵۳۹ کنترل انجام دادند. آن‌ها نتیجه گرفتند که بین پلی‌مرفیسم *rs1064039* ژن *CST3* و بیماری آلزایمر در نژاد هند و اروپایی ارتباط معنی‌داری وجود دارد [۶].

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد ژنوتیپ G/G پلی مرفیسم *rs1064039* ژن *CST3* یکی از عوامل مستعدکننده در بروز بیماری آلزایمر با شروع دیررس است. ازآنجاکه شناسایی ریسک‌فاکتورهای ژنتیکی و تاثیر متقابل عوامل ژنتیکی و محیطی در بیماری آلزایمر جهت شناخت هر چه بیشتر پاتوفیزیولوژی بیماری ضروری است، نتایج این پژوهش می‌تواند در زمینه پیش‌بینی بروز بیماری، تشخیص و درمان آن راهگشا باشد. البته این یافته باید محتاطانه تفسیر شود و مطالعات بیشتری در جمعیت‌های مختلف ضروری به‌نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

از همکاری بی‌دریغ سرکار خانم دکتر مریم نوروزیان استاد محترم مرکز تحقیقات روانپزشکی و روانشناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران برای تشخیص و انتخاب بیماران مبتلا به آلزایمر کمال تشکر را داریم.

ملاحظات مالی

مطالعه حاضر، حاصل نتایج طرح مصوب انستیتو پاستور ایران با کد ۵۴۳ می باشد و از آن انستیتو بابت تامین هزینه مالی قدردانی می‌گردد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ز.ع: طراحی مطالعه، انجام PCR و RFLP/PCR، نگارش مقاله؛ س.چ: جمع‌آوری نمونه، تخلیص DNA ؛ ن.م: آنالیز آماری داده‌ها، نگارش مقاله.

[24] 73G/A
[25] Thr25Ala
[26] Finckh
[27] Crawford
[28] Monastero
[29] Nacmias
[30] Huβ

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

فهرست منابع

[1] Zusso M, Barbierato M, Facci L, Skaper SD, Giusti P, Neuroepigenetics and Alzheimer's disease: An update. ***J Alzheimers Dis*** 64 (2018) 671-688.

[2] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT, APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. ***Lancet Neurol*** 20 (2021) 68-80.

[3] Azizi Z, Noroozian M, Kaini-Moghaddam Z, Majlessi N, Association between NOS3 gene G894T polymorphism and late-onset Alzheimer disease in a sample from Iran. 24 (2010) ***Alzheimer Dis Assoc Disord*** 204-208.

[4] Mathews PM, Levy E, Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease. 32 (2016) ***Ageing Res Rev*** 38-50.

[5] Kaur G, Levy E, Cystatin C in Alzheimer's disease. ***Front Mol Neurosci*** 5 (2012) 79.

[6] Hua Y, Zhao H, Lu X, Kong Y, Jin H, Meta-analysis of the cystatin C(CST3) gene G73A polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. ***Int J Neurosci*** 122 (2012) 431-438.

[7] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH, The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. ***Alzheimers Dement*** 7 (2011) 263-269.

[8] Beyer K, Lao JI, Gómez M, Riutort N, Latorre P, Mate JL, Ariza A, Alzheimer's disease and the cystatin C gene polymorphism: an association study. ***Neurosci Lett*** 315 (2001) 17-20.

[9] Balbín M, Grubb A, Abrahamson M, An Ala/Thr variation in the coding region of the human cystatin C gene (CST3) detected as a SstII polymorphism. ***Hum Genet*** 92 (1993) 206-217.

[10] Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C, Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. ***Alzheimers Dement*** 12 (2016) 733-748.

[11] Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD, A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward. ***Neuron*** 101 (2019) 820-838.

[12] Wang B, Xie YC, Yang Z, Peng D, Wang J, Zhou S, Li S, Ma X, Lack of an association between Alzheimer's disease and the cystatin C (CST3) gene G73A polymorphism in Mainland Chinese. ***Dement Geriatr Cogn Disord*** 25 (2008) 461-464.

[13] Finckh U, von der Kammer H, Velden J, Michel T, Andresen B, Deng A, Zhang J, Müller-Thomsen T, Zuchowski K, Menzer G, Mann U, Papassotiropoulos A, Heun R, Zurdel J, Holst F, Benussi L, Stoppe G, Reiss J, Miserez AR, Staehelin HB, Rebeck GW, Hyman BT, Binetti G, Hock C, Growdon JH, Nitsch RM, Genetic association of a cystatin C gene polymorphism with late-onset Alzheimer disease. ***Arch Neurol*** 57 (2000) 1579-1583.

[14] Sundelöf J, Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Basu S, Zethelius B, Larsson A, Irizarry MC, Giedraitis V, Rönnemaa E, Degerman-Gunnarsson M, Hyman BT, Basun H, Kilander L, Lannfelt L, Serum cystatin C and the risk of Alzheimer disease in elderly men. ***Neurology*** 71 (2008) 1072-1079.

[15] Crawford FC, Freeman MJ, Schinka JA, Abdullah LI, Gold M, Hartman R, Krivian K, Morris MD, Richards D, Duara R, Anand R, Mullan MJ, A polymorphism in the cystatin C gene is a novel risk factor for late-onset Alzheimer's disease. ***Neurology*** 55 (2000) 763-768.

[16] Cathcart HM, Huang R, Lanham IS, Corder EH, Poduslo SE, Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease. ***Neurology*** 64 (2005) 755-757.

[17] Chuo LJ, Sheu WH, Pai MC, Kuo YM. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with late-onset Alzheimer disease. ***Dement Geriatr Cogn Disord*** 23 (2007) 251-257.

[18] Monastero R, Camarda C, Cefalù AB, Caldarella R, Camarda LK, Noto D, Averna MR, Camarda R, No association between the cystatin C gene polymorphism and Alzheimer's disease: a case-control study in an Italian population***. J Alzheimers Dis*** 7 (2005) 291-295.

[19] Nacmias B, Bagnoli S, Tedde A, Cellini E, Guarnieri BM, Bartoli A, Serio A,Piacentini S, Sorbi S, Cystatin C and apoe polymorphisms in Italian Alzheimer's disease***. Neurosci Lett*** 392 (2006) 110-113.

[20] Maruyama H, Izumi Y, Oda M, Torii T, Morino H, Toji H, Sasaki K, Terasawa H,Nakamura S, Kawakami H, Lack of an association between cystatin C gene polymorphisms in Japanese patients with Alzheimer's disease. ***Neurology*** 57 (2001) 337-339.

[21] Goddard KA, Olson JM, Payami H, van der Voet M, Kuivaniemi H, Tromp G, Evidence of linkage and association on chromosome 20 for late-onset Alzheimer disease. ***Neurogenetics*** 5 (2004) 121-128.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]

Research paper

A study on the association between cystatin C gene polymorphism and late-onset Alzheimer's disease in a population of Iranian patients

Zahra Azizi*, Samira Choopani, Nahid Majlessi

Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 11 October 2021 Accepted: 15 December 2021

Abstract

Background and Aim: Alzheimer's disease (AD) is the most common age-associated neurodegenerative disease with involvement of genetic factors. Recent studies have shown that the protein cystatin C binds soluble Aβ and inhibits Aβ oligomerization and amyloidogenesis, protecting the brain against amyloid-induced toxicity. Moreover, a decreased cystatin C secretion is associated with a polymorphism found in the cystatin C gene. In this study the association between *rs1064039* polymorphism and late-onset AD was investigated.

Methods: We conducted a case-control study including a clinically well-defined group of 160 late-onset AD patients and 167 age-matched controls. The polymorphism was determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms (PCR-PFLP) assay. The allele frequency was analyzed by Chi-square test.

Results: In the group of patients, the frequency of G/G homozygotes was lower, and the frequency of G/A genotype was higher than the corresponding control group (p <0.05).

Conclusion: The results obtained from our study demonstrate an association between *rs1064039* polymorphism in *CST3* gene and late-onset AD in an Iranian population. Given the minimal significance level of the G/A genotype, this polymorphism seems to have minor effects on the progression of Alzheimer's disease or possibly interfere with other risk factors.

Keywords: Alzheimer's disease, Cystatin C (*CST3*), Polymorphism, Risk factor

Please cite this article as follows:

Azizi Z, Choopani S, Majlessi N, A study on the association between cystatin C gene polymorphism and late-onset Alzheimer's disease in a population of Iranian patients. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 5 (2021) 207-213.

*Corresponding author: zahra121@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0001-5094-1333)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2024-11-24]