

## همراهی پلی مورفیسم p.Gly119Arg ژن CFI در مبتلایان به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت ساکن در شهر تهران

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۲۱ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۵/۲۵ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۵/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۵/۳۱

**زمینه و هدف:** بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن، علت اصلی نابینایی در کشورهای پیشرفته است که به وسیله‌ی تحلیل پیش‌رونده‌ی اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه و از دست دادن فتورسپتور ثانویه مشخص می‌شود و در نهایت منجر به از دست دادن بینایی می‌شود. مطالعات در زمینه‌ی اتیولوژی این بیماری پیشنهاد می‌کند که یک بیماری پیچیده می‌باشد که در اثر میانگنش‌های چندین ژن و عوامل محیطی ایجاد می‌شود. پلی مورفیسم‌های، ژن‌هایی که کد کننده‌ی مسیر فرعی کمپلمان هستند مانند ژن CFI با خطر بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در ارتباط می‌باشند. هدف این مطالعه بررسی همراهی پلی مورفیسم p.Gly119Arg ژن CFI با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت ساکن در شهر تهران بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی که از خرداد سال ۱۳۹۴ تا خرداد ۱۳۹۵ در دانشگاه تبریز انجام گرفت، ۱۵۰ بیمار مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن و ۱۵۰ فرد سالم مشارکت داشتند. ژنوتیپ آن‌ها با واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز و چندشکلی طول قطعات هضم شونده تعیین شد.

**یافته‌ها:** بررسی رابطه پلی مورفیسم p.Gly119Arg در ژن CFI با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن نشان داد که ارتباط معناداری بین فراوانی ژنوتیپی و آللی این پلی مورفیسم بین افراد بیمار و گروه کنترل وجود دارد (ژنوتیپ TT با  $P=۰/۰۰۵$  و  $OR=۶/۶۸$ ، ژنوتیپ CC با  $P=۰/۰۴$  و  $OR=۰/۶۱$ ، آلل T با  $P=۰/۰۳$  و  $OR=۱/۷۶$ ، آلل C با  $P=۰/۰۴$  و  $OR=۰/۵۶$ ).

**نتیجه‌گیری:** پلی مورفیسم p.Gly119Arg ژن CFI با افزایش خطر ابتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت ساکن در شهر تهران در ارتباط است.

**کلمات کلیدی:** مطالعه مورد-شاهدی، بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن، پلی مورفیسم، ژن CFI، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز.

ندا نوروزی<sup>۱</sup>

مرتضی بنیادی<sup>\*۱</sup>

اسماعیل بابائی<sup>۱</sup>

محمد حسین جبارپور بنیادی<sup>۲</sup>

۱- گروه علوم جانوری، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۲- گروه چشم‌پزشکی، مرکز تحقیقات چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی.

تلفن: ۰۴۱-۳۳۳۹۲۶۷۳

E-mail: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

### مقدمه

استرس‌های روحی-روانی همراه است. این بیماری با انحطاط سلول‌های اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه و سلول‌های گیرنده نوری حساس به نور مرتبط می‌باشد. آسیب این سلول‌ها باعث التهاب مزمن در چشم و در نهایت باعث شکل‌گیری رسوبات غیرطبیعی به نام دروزن (Drusen) می‌گردد که باعث اختلال در عملکرد سلول‌های اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه می‌شود.<sup>۱</sup> این رسوبات متشکل از

بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن (Age-related macular degeneration, AMD) یکی از علل اصلی نابینایی میلیون‌ها نفر از مردم بالای ۶۰ سال است.<sup>۱</sup> دژنراسیون ماکولای وابسته به سن افزون بر اختلال بینایی، با میزان بالایی از افسردگی، اضطراب و

می‌شود و در تجزیه‌ی C3b توسط *CFI* اختلال ایجاد می‌کند.<sup>۱۷</sup> مطالعات ژنتیکی در سال‌های اخیر نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی با افزایش یا کاهش خطر ابتلا به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در ارتباط می‌باشند.<sup>۱۸</sup> از این پلی‌مورفیسم‌ها می‌توان به p.Gly119Arg(C.355G>A) اشاره کرد که در آگزون سوم ژن *CFI* واقع شده است.<sup>۱۹</sup>

این پلی‌مورفیسم با وجود نادر بودن، دارای نفوذپذیری بسیار بالایی در ابتلا به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن است.<sup>۲۰</sup> هدف این مطالعه بررسی این فرضیه بود که پلی‌مورفیسم ژن *CFI* (p.Gly119Arg) ممکن است با استعداد ابتلا به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت ساکن در تهران مرتبط باشد.

### روش بررسی

در این مطالعه‌ی مورد-شاهدی که در سال ۱۳۹۵-۱۳۹۴ در دانشگاه تبریز انجام گرفت ۳۰۰ فرد غیرخویشاوند در جایگاه پلی‌مورفیسم (p.Gly119Arg(C.355G>A) ژن *CFI* مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند.

از این تعداد ۱۵۰ فرد مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن بودند که به مرکز پزشکی شهید لپافی نژاد در تهران مراجعه کردند پس از معاینه بالینی توسط متخصصین، معاینه کامل چشم پزشکی شامل بررسی حدت بینایی، فوندوسکوپ، فوندوس فوتوگرافی و فلوروسین آنژیوگرافی انجام گردید. پس از تایید ابتلای این بیماران به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن توسط متخصصین مربوطه، به مرکز ژنتیک معرفی گردیدند. گروه کنترل را ۱۵۰ نفر که رابطه‌ی خویشاوندی با یکدیگر یا بیماران نداشتند ولی از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار هم‌خوانی داشتند، تشکیل می‌دادند. هر دو گروه کنترل و بیمار از جمعیت تهران بودند. رضایت‌نامه‌ی کتبی از هر دو گروه بیمار و کنترل دریافت گردید.

به میزان ۴ ml از هر دو گروه خونگیری صورت گرفت. DNA لکوسیت خون به روش نمک اشباع استخراج گردید.<sup>۲۱</sup> DNA استخراج شده توسط PCR machine (Eppendorf, Hamburg, Germany) تکثیر و با استفاده از روش Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)

گلیکولیبید، پروتیین و بقایای سلولی بوده و حاوی اجزای سیستم کمپلمان، تعدیل و تنظیم‌کننده‌ها و سرین پروتئازها هستند.<sup>۳</sup> این بیماری از نظر بالینی به دو دسته خشک و مرطوب تقسیم می‌شود که نوع خشک همراه با تغییرات در غشای بروک است و باعث مرگ آتروفیک سلولی در مرکز شبکیه می‌شود و نوع مرطوب در اثر رشد غیرطبیعی رگ‌های خونی در زیر ماکولا ایجاد می‌گردد.<sup>۴</sup>

در حالت کلی ۹۰-۸۰٪ بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن پیشرفته، مبتلا به نوع خشک و ۲۰-۱۰٪ باقی‌مانده مبتلا به نوع مرطوب می‌باشند. در این میان ۹۰٪ افراد مبتلا به نوع مرطوب، بینایی خود را به‌طور کامل از دست داده‌اند.<sup>۵</sup>

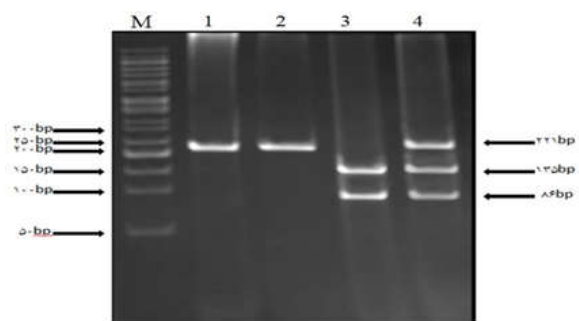
افراد مبتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن برای یک مدت طولانی متوجه بیماری نمی‌شوند زیرا علائم این بیماری بسیار تدریجی و نامحسوس می‌باشد. علامت اصلی در افراد مبتلا، تازی دید مرکزی است.<sup>۶</sup> مدارک نشان می‌دهند که دژنراسیون ماکولای وابسته به سن یک بیماری پیچیده است و علت اصلی بیماری به‌طور قطعی شناسایی نشده است. عوامل دخیل در این بیماری عبارتند از: افزایش سن، سیگار کشیدن، چاقی، فشارخون، رژیم غذایی، نژاد سفید، نور و پرتو و فاکتورهای ژنتیکی.<sup>۷،۸</sup> شواهد روزافزون نشان داده‌اند که پروسه‌های التهابی، به‌ویژه مسیر فعالیت کمپلمان با ایجاد اختلال در ماتریکس خارج سلولی و ساختار ترشح شده از سلول‌های شبکیه چشم، نقش مهمی در تشکیل دروزن (Drusen) بازی می‌کند.<sup>۹-۱۲</sup>

دروزن در بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن کمابیش حاوی تمام پروتیین‌های مسیر فرعی کمپلمان می‌باشد که می‌توان به C3، CFH و محصولات فعال‌سازی و تجزیه‌ی آن‌ها و پروتیین‌های مراحل نهایی فعال‌سازی کمپلمان C5، C6، C7، C8، C اشاره کرد.<sup>۱۳</sup> تعدادی از اجزای سیستم کمپلمان از جمله C2، C3، CFH، CFB، CFI از مهمترین آلل‌های ایجاد حساسیت در بروز این بیماری هستند.<sup>۱۴</sup> *CFI* یک سرین پروتئاز است که باعث تجزیه‌ی C3b به C3b، C3d، C3dg می‌شود و در نتیجه منجر به غیرفعال شدن C3b می‌شود و همچنین در یک روش مشابه باعث تجزیه‌ی C4b به C4c و C4d می‌شود.<sup>۱۶</sup> پژوهشگران مشاهده کردند که در بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن، اختلال در تنظیم *CFI* منجر به التهاب مزمن می‌شود. افزون‌بر این بررسی‌ها نشان داد که آمیلوئید بتا به *CFI* متصل

## یافته‌ها

گروه بیمار (۱۵۰ نفر) و گروه کنترل (۱۵۰ نفر) برای پلی مورفیسم p.Gly119Arg (C.355G>A) ژن CFI با تکنیک PCR-RFLP بررسی شدند.

میانگین سن بیماران و گروه کنترل به ترتیب  $74/83 \pm 7/75$  سال و  $72/27 \pm 7/43$  سال بود. توالی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT جایگاه p.Gly119Arg ژن CFI به ترتیب  $47/33$ ،  $40/66$  و  $12$ ٪ در بیماران و  $59/33$ ،  $38/66$  و  $2$ ٪ در افراد سالم مشاهده گردید.



شکل ۱: محصولات RFLP-PCR پلی مورفیسم p.Gly119Arg ژن CFI روی ژل آکریل آمید. M: مارکر ۱: محصول PCR، ۲: ژنوتیپ TT، ۳: ژنوتیپ CC، ۴: ژنوتیپ CT

افراد در جایگاه p.Gly119Arg تعیین گردید. برای این پلی مورفیسم از پرایمرهای F:CTCCAGCTGCTTTTGCATATGA و R:TGATGTTCAAAGCTCACTTGACA استفاده شد. برنامه PCR به صورت زیر انجام گرفت: واسرشت‌سازی به مدت پنج دقیقه در دمای  $95^{\circ}\text{C}$  و سپس  $34$  سیکل امپلیفیکاسیون ( $30$  ثانیه در  $94^{\circ}\text{C}$ ،  $30$  ثانیه در  $59^{\circ}\text{C}$ ،  $30$  ثانیه در  $72^{\circ}\text{C}$ ) پذیرفت. پس از آن مرحله طول‌سازی نهایی (پنج دقیقه در  $72^{\circ}\text{C}$ ) انجام شد و یک محصول  $221$  جفت بازی را به همراه داشت. محصول PCR توسط آنزیم محدود کننده HinIII (NlaIII) در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  به مدت  $24$  ساعت وارد مرحله آنزیمی گردید.

محصولات هضم آنزیمی شده PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید الکتروفورز شده و پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید در نور UV مشاهده شدند.

آنزیم HinIII زمانی که آلل C در این جایگاه وجود دارد برش را انجام می‌دهد و دو قطعه  $135$  و  $86$  جفت بازی را ایجاد می‌کند. بنابراین، در نمونه‌های با ژنوتیپ CC دو باند و در نمونه‌های با ژنوتیپ CT سه باند  $86$ ،  $135$ ،  $221$  بازی مشاهده شد (شکل ۱). فراوانی هر ژنوتیپ در دو گروه با کمک 2x2 Contingency Table و با استفاده از Chi-square test تجزیه و تحلیل شد.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۱: توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم p.Gly119Arg بین گروه بیمار و کنترل

ژنوتیپ	بیمار ۱۵۰		کنترل ۱۵۰		P
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
CC	۷۱	۴۷/۳۳	۸۹	۵۹/۳۳	۰/۰۴
CT	۶۱	۴۰/۶۶	۵۸	۳۸/۶۶	۰/۴
TT	۱۸	۱۲	۳	۲	۰/۰۰۵
آلل					
C	۲۰۳	۶۷/۶۷	۲۳۶	۷۸/۶۷	۰/۰۴
T	۹۷	۳۲/۳۳	۶۴	۲۱/۳۳	۰/۰۳

فراوانی هر ژنوتیپ در دو گروه با کمک نرم افزار 2x2. Contingency و با استفاده از آزمون Chi-square تجزیه و تحلیل شد.  $P < 0/05$  به صورت معنادار در نظر گرفته شد.

همچنین فراوانی آللی نیز برای هر دو گروه محاسبه گردید که این مقدار برای آلل‌های C و T در گروه بیماران ۶۷/۶۷ و ۳۲/۳۳٪ و در گروه کنترل ۷۸/۶۷، ۲۱/۳۳ بود. در بررسی این جایگاه پلی‌مورفیسمی نشان داده شد که توزیع ژنوتیپ‌های TT، CC و توزیع آلل‌های C، T بین افراد بیمار و سالم تفاوت معناداری دارد. به طوری که P محاسبه شده برای ژنوتیپ‌های TT، CC به ترتیب ۰/۰۴، ۰/۰۰۵ و برای آلل‌های T، C به ترتیب ۰/۰۴ و ۰/۰۳ به دست آمد، که نشان‌دهنده ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن بود. نتایج به دست آمده از آنالیزهای آماری در جدول ۱ آورده شد.

## بحث

نقش ژنتیک در بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن به طور دقیق در طی سال‌های ۱۹۹۰ میلادی با گزارشات به دست آمده از تجمع خانوادگی بیماری، فنوتیپ‌های مشابه در دو قلوها و خطر بالای ابتلا به بیماری در بستگان درجه ۱ افراد بیمار ثابت شد.<sup>۲۲</sup> مطالعات ژنتیکی نشان دادند که چندین Single-nucleotide polymorphism (SNP) مربوط به ژن‌های سیستم کمپلمان (CFH, C2, C3, CFI, C9) ارتباط معناداری با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن دارند.<sup>۲۳</sup>

برای نمونه در مطالعاتی که در جمعیت‌های کره، فنلاند و چین صورت گرفته است، نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم Y402H از ژن CFH به عنوان فاکتور خطر در ابتلا به بیماری و یا پیشرفت علائم بیماری به حساب می‌آید.<sup>۲۴</sup> همچنین در چندین Genome-wide association study (GWAS) ارتباط معناداری برای پلی‌مورفیسم‌های تکنوکلوئیدی که در پایین دست ژن CFI قرار گرفته‌اند با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن گزارش شده است.<sup>۲۵</sup>

به عنوان مثال نتایج کار Fagerness و همکاران نشان داد که پلی‌مورفیسم rs10033900 ژن CFI با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت قفقاز در ارتباط می‌باشد.<sup>۲۶</sup> با این حال Ennis و همکاران نشان دادند که پلی‌مورفیسم rs10033900 ژن CFI با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت انگلستان در ارتباط نیست.<sup>۲۷</sup> در این مطالعه پلی‌مورفیسم p.Gly119Arg ژن CFI و رابطه آن با بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جمعیت

ساکن در تهران برای اولین بار مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی این جایگاه پلی‌مورفیسمی نشان داده شد که توزیع ژنوتیپ‌های TT، CC و توزیع آلل‌های T، C بین افراد بیمار و سالم تفاوت معناداری دارد. بر اساس این مطالعه فراوانی ژنوتیپ TT در افراد کنترل ۲٪ و در افراد بیمار ۱۲٪ به دست آمد که پیشنهاد می‌کند ژنوتیپ TT با افزایش استعداد ابتلا به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن همراه می‌باشد (P=۰/۰۰۵). همچنین فراوانی ژنوتیپ CC در افراد کنترل ۵۹/۳۳ و در افراد بیمار ۴۷/۳۳ مشاهده شد که نشان از اثر حفاظتی ژنوتیپ CC در بروز بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن می‌باشد (P=۰/۰۲). افزون بر این فراوانی آللی نیز محاسبه گردید که فراوانی آلل C در افراد بیمار ۶۷/۶۷ و در افراد سالم ۷۸/۶۷ شد (P=۰/۰۴) و همچنین فراوانی آلل T در افراد بیمار ۳۲/۳۳ و در افراد سالم ۲۱/۳۳ مشاهده شد (P=۰/۰۳). این یافته‌ها نشان داد وجود آلل T در جمعیت مورد مطالعه احتمال ابتلا به دژنراسیون ماکولای وابسته به سن را به میزان چشمگیری افزایش می‌دهد. Van و همکاران نشان دادند که پلی‌مورفیسم p.Gly119Arg ژن CFI با وجود نادر بودن، دارای نفوذپذیری بسیار بالایی در ابتلا به بیماری است.<sup>۲۱</sup> این نتایج (دخاله p.Gly119Arg در خطر بالای ابتلا به AMD) توسط Philip و همکارانش نیز تأیید شد فقط به این نکته هم اشاره شد که این جهش، به آن اندازه هم نادر و نفوذپذیر نیست.<sup>۲۸</sup> با توجه به فنوتیپ پیچیده بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن مغایرت در نتایج ممکن است در اثر فاکتورهای محیطی، تعامل این پلی‌مورفیسم با سایر پلی‌مورفیسم‌ها، اثر ژن‌های تغییردهنده یا ترکیبی از این فاکتورها باشد که می‌توانند روی بیان و بر عملکرد ژن تأثیرگذار باشند. بنابراین با توجه به تفاوت‌های ژنتیکی بین جمعیت‌ها پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی در جمعیت‌های مختلف با تعداد نمونه‌های بیشتر انجام گیرد همچنین بررسی سایر پلی‌مورفیسم‌های ژن CFI در ارتباط با همراهی این ژن در بروز بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در جوامع گوناگون موثر خواهد بود. نتایج حاصل از مطالعه‌ی پلی‌مورفیسم p.Gly119Arg (C.355G>A) ژن CFI در جمعیت ساکن در تهران نشان داد که این پلی‌مورفیسم با افزایش خطر ابتلا به بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن در ارتباط است. به این صورت که وجود ژنوتیپ TT احتمال بیماری دژنراسیون ماکولای وابسته به سن را نسبت به افرادی که ژنوتیپی غیر از TT دارند، افزایش می‌دهد و

با بیماری تحلیل ماکولای وابسته به سن در سه منطقه ایران می‌باشد که در سال ۱۳۹۵ با حمایت دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی اجرا شده است.

ژنوتیپ CC نقش محافظتی در برابر این بیماری دارد.

سپاسگزار: پژوهش حاضر بخشی از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد دانشگاه تبریز با عنوان بررسی همراهی پلی‌مورفیسم ژن *CFI*

## References

- Holliday EG, Smith AV, Cornes BK, Buitendijk GH, Jensen RA, Sim X, et al. Insights into the genetic architecture of early stage age-related macular degeneration: a genome-wide association study meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e53830.
- Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995;39(5):367-74.
- Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF. An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2001;20(6):705-32.
- Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep* 2006;58(3):353-63.
- Hirvelä H, Luukinen H, Läärä E, Sc L, Laatikainen L. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996;103(6):871-7.
- Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, Haller JA, Blair NP, et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001;119(8):1191-9.
- Meyers SM. A twin study on age-related macular degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:775-843.
- Grizzard SW, Arnett D, Haag SL. Twin study of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol* 2003;10(5):315-22.
- Zipfel PF, Lauer N, Skerka C. The role of complement in AMD. *Adv Exp Med Biol* 2010;703:9-24.
- Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(12):5818-27.
- Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, Allikmets R, Hageman GS. Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future. *Arch Ophthalmol* 2010;128(3):349-58.
- Rodrigues EB. Inflammation in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2007;221(3):143-52.
- Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, Chapin EA, Johnson PT, Curletti CR, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):95-112.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai J-Y, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308(5720):385-9.
- Francis PJ, Hamon SC, Ott J, Weleber RG, Klein ML. Polymorphisms in C2, CFB and C3 are associated with progression to advanced age related macular degeneration associated with visual loss. *J Med Gene* 2009;46(5):300-7.
- Khandhadia S, Cipriani V, Yates JR, Lotery AJ. Age-related macular degeneration and the complement system. *Immunobiology* 2012;217(2):127-46.
- Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, Kojima A, Shimada N, Nakahama K, et al. Altered function of factor I caused by amyloid beta: implication for pathogenesis of age-related macular degeneration from Drusen. *J Immunol* 2008;181(1):712-20.
- Smith C. Genomics: SNPs and human disease. *Nature* 2005;435(7044):993.
- Goldberger G, Bruns GA, Rits M, Edge MD, Kwiatkowski DJ. Human complement factor I: analysis of cDNA-derived primary structure and assignment of its gene to chromosome 4. *J Biol Chem* 1987;262(21):10065-71.
- van de Ven JP, Nilsson SC, Tan PL, Buitendijk GH, Ristau T, Mohlin FC, et al. A functional variant in the *CFI* gene confers a high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45(7):813-7.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
- Swaroop A, Chew EY, Rickman CB, Abecasis GR. Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:19-43.
- Hageman GS, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, et al; AMD Clinical Study Group. Extended haplotypes in the complement factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) family of genes protect against age-related macular degeneration: characterization, ethnic distribution and evolutionary implications. *Ann Med* 2006;38(8):592-604.
- Maller J, George S, Purcell S, Fagermess J, Altschuler D, Daly MJ, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1055-9.
- Neale BM, Fagermess J, Reynolds R, Sobrin L, Parker M, Raychaudhuri S, et al. Genome-wide association study of advanced age-related macular degeneration identifies a role of the hepatic lipase gene (LIPC). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(16):7395-400.
- Fagermess JA, Maller JB, Neale BM, Reynolds RC, Daly MJ, Seddon JM. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Hum Genet* 2009;17(1):100-4.
- Ennis S, Gibson J, Cree AJ, Collins A, Lotery AJ. Support for the involvement of complement factor I in age-related macular degeneration. *Eur J Hum Genet* 2010;18(1):15-6.
- Alexander P, Gibson J, Cree AJ, Ennis S, Lotery AJ. Complement factor I and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2014;20:1253-7.

## Association of *CFI* p.Gly119Arg gene polymorphism with age-related macular degeneration (AMD) disease in the population living in Tehran

Neda Norouzi M.Sc.<sup>1</sup>  
Mortaza Bonyadi Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Esmail Babaei Ph.D.<sup>1</sup>  
Mohammad Hossein  
Jabbarpour Bonyadi M.D.<sup>2</sup>

1- Department of Animal Biology,  
Faculty of Natural Sciences,  
University of Tabriz, Tabriz, Iran.  
2- Department of Ophthalmology,  
Ophthalmic Research Center,  
Shahid Beheshti University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Animal Biology, Faculty of Natural  
Sciences, University of Tabriz, 29  
Bahman Blvd., Tabriz, Iran.  
Tel: +98- 41- 33392673  
E-mail: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

### Abstract

Received: 11 May 2017 Revised: 16 Aug. 2017 Accepted: 21 Aug. 2017 Available online: 22 Aug. 2017

**Background:** Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in the developed world and is characterized by progressive degeneration of the retinal pigment epithelium and secondary photoreceptor loss, resulting in visual loss. Etiological research suggests that age related macular degeneration is a complex disease, caused by the interactions of several genetic and environmental factors. Polymorphisms in genes encoding the alternative complement pathway, complement factor I (*CFI*), are associated with the risk for age related macular degeneration. The purpose of this investigation was studying of complement factor I p.Gly119Arg (C.355G>A) polymorphism with age related macular degeneration in the population living in Tehran, Iran.

**Methods:** This case-control study was conducted at Tabriz University from June 2015 to June 2016. In this study the association of p.Gly119Arg polymorphism in complement factor I gene was investigated in 150 patients suffering from age-related macular degeneration and 150 healthy age, sex and ethnicity matched unrelated people as control group. Both of the case and control groups were originated from the population living in Tehran. Genotypes of both groups were determined by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and data was analyzed the Chi-square test in 2x2.Contingency table.

**Results:** Investigation of the association of p.Gly119Arg polymorphism in complement factor I gene with age related macular degeneration showed that there are statistically significant differences between patients and controls in genotype and allele frequencies of this polymorphism (P=0.005 and OR=6.68 in TT, P=0.04 and OR=0.61 in CC, P=0.03 and OR=1.76 in T, P=0.04 and OR=0.56 in C). Therefore CC, TT genotypes and C, T alleles were significantly associated with age related macular degeneration.

**Conclusion:** This study showed a significant association between this polymorphism p.Gly119Arg (C.355G>A) complement factor I gene and age related macular degeneration disease in the population living in Tehran (P<0.05). Our data suggests that this locus polymorphism is not as rare in our studied population as previously reported from different population.

**Keywords:** case-control studies, complement factor I gene, macular degeneration, polymerase chain reaction, polymorphism.