ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژنی Rs1676486 و ریسک ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر در جمعیت ایرانی

همایون تابش[۱]، آزاده کیوانی بروجنی[۲]، محمدباقر صادقی[۱]، مائده رویگری[۳]، محمد حسامیان[۳]، بهرام امیرمنصور[۱]، حمیدرضا خانی[۱*]

۱- گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲- آزمایشگاه ژنتیک بالینی، بیمارستان الزهرا، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان، بیمارستان الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

*نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان هزار جریب، میدان آزادی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه جراحی مغز و اعصاب.
کدپستی ۸۱۷٤٦۷۳٤٦۱
تلفن: ۰۳۱-۵۳۵۰۹۰۳٤
E-mail: hamidrezakhani465@yahoo.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۰٤ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۱ پذیرش: ۱٤۰۰/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱٤۰۰/۰٤/۰۱

زمینه و هدف: دژنراسیون دیسک کمر یک بیماری تخریبی و پیش‌رونده ستون فقرات است که تحت تاثیر فاکتورهای ژنتیک و محیطی قرار می‌گیرد. قسمت عمده دیسک کمر از ماتریکس خارج سلولی و بافت غضروفی تشکیل شده است که کلاژن نوع XI در ساخت آن شرکت دارد. Rs1676486 یک Single-nucleotide polymorphism (SNP) است که منجر به تبدیل C-T شده در نتیجه تغییر در بیان زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱رخ می‌دهد. الل T منجر به کاهش رونوشت زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ شده و در نهایت منجر به عدم تعادل در بیان ژن می‌شود.

روش بررسی: در این مطالعه شاهد-کنترل ۱۰۰بیمار که در فاصله زمانی فروردین ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹٦به بیمارستان الزهرا اصفهان مراجعه کردند، به‌همراه ۱۰۰ فرد سالم وارد مطالعه شدند. جهت تعیین ژنوتیپ افراد از تکنیک High resolution melting (HRM) استفاده شد. سپس به‌منظور بررسی شناسایی تفاوت ژنوتیپ و توزیع آلل بین دو جمعیت بیمار و کنترل از Fisher's exact test و Chi-square test استفاده و برای مقایسه بین ژنوتیپ و ویژگی‌های کلینیکی بیماران از Mann Whitney U test استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعات نشان‌دهنده این می‌باشد که Rs1676486 در ژن زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱منجر به تغییر بیان ژن در سن کمتر از ۵۰ سال شده و باعث افزایش ریسک ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر در بیماران با سن بیش از ۵۰ سال می‌شود. بیماران با فراوانی ژنوتیپ AA بیش‌تر از کنترل بوده و Rs1676486 منجر به افزایش ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر می‌شود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که بیان کلاژن XI با سن و فاکتور ژنتیک در بیماران دژنراسیون دیسک کمر ارتباط دارد.

کلمات کلیدی: کلاژن نوع ۱۱، پلی‌مورفیسم ژنی، دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای.

مقدمه

دیسک بین مهره‌ای یک ساختار غضروفی پیچیده است که نقش مهمی در بیومکانیک ستون فقرات دارد، به‌طوری‌که هنگامی که دیسک بین مهره‌ای ساختار خود را از دست بدهد فرد دچار درد شده و به عبارتی گفته می‌شود که دژنراسیون رخ می‌دهد.[۱] دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای یک فرآیند مرتبط با سالخوردگی است که بخش بزرگی از جمعیت بزرگسالان را درگیر کرده است. به‌دلیل اینکه این عارضه گاهی اوقات بدون علامت است و نیاز به انجام MRI برای ارزیابی جامع دارد، از این‌رو به‌راحتی نمی‌توان آن را از نظر اپیدمیولوژیک مورد مطالعه قرار داد در نتیجه برآوردهای مربوط به میزان شیوع و ویژگی‌های رادیوگرافیک دژنراسیون دیسک بین

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

مهره‌ای در بزرگسالان بسیار متغیر می‌باشد.[۲] مطالعات نشان داده است که دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای حدود ۳۹٪ کمر دردهای آگزیال (Axial) در بخش‌های تحتانی را به‌وجود آورده و می‌تواند بیش از ۱۰۰ میلیارد دلار هزینه سالانه در آمریکا در پی داشته باشد.[۳]

دژنراسیون دیسک بین مهره به فاکتورهای مختلفی بستگی دارد و به‌نظر می‌رسد که ژنتیک نقش زیادی در استعداد فردی برای دژنراسیون داشته باشد. افزون‌براین، فاکتورهای محیطی نیز در ابتلا به این بیماری نقش دارند.[٤]

دژنراسیون دیسک کمر (Intervertebral disc degeneration) با علایم بالینی شایعی همراه است. اکثرا معتقدند که تخریب دیسک معمولا از یک نقطه شروع شده و آبشار وقایع التهابی را فعال کرده و منجر به ناهماهنگی‌های داخلی و سرانجام تخریب دیسک می‌شود.[۵] با این حال، دژنراسیون دیسک می‌تواند در افراد جوان هم رخ دهد. دژنراسیون دیسک بین مهره ممکن است در دهه‌های ابتدایی زندگی و تحت تاثیر ترکیب عوامل مختلفی از استرس‌های محیطی و فشارهای سخت به شکل منحصر به فردی بروز کند.[٦]

فرسودگی دیسک کمر یک بیماری با علایم پا درد، کمر درد و بی‌حسی و اختلال حرکتی در اندام تحتانی می‌باشد.[۷] از آن‌جا که دژنراسیون دیسک کمر اغلب در بزرگسالان ۲۰ تا ٤۰ ساله ایجاد می‌شود، زیان‌های اجتماعی و مالی ناشی از محدودیت فعالیت‌های روزمره و شغلی ایجاد می‌کند.[۷]

جراحی تنها زمانی توصیه می‌شود که با درمان‌های حمایتی بهبودی حاصل نشود. به تازگی تکنیک‌های جراحی که دارای تهاجم کمتری هستند به‌منظور کاهش بارهای جسمی و روحی بیماران انجام می‌گیرد که منجر به توانبخشی زود هنگام می‌شود.[۷]

سن بر روی بروز دژنراسیون دیسک کمر تاثیر مهمی دارد. برخلاف بسیاری از دیگر بیماری‌های وابسته به سن، این بیماری در اواسط زندگی ایجاد می‌شود. فاکتورهای شغلی مانند بلند کردن وسایل سنگین، کار کردن در موقعیت‌های با کمر خم شده به جلو با دژنراسیون دیسک کمری مرتبط هستند و مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی اخیر به نقش بالقوه و قابل توجه پلی‌مورفیسم ژنی مرتبط با بیماری‌های مختلف نظیر دژنراسیون دیسک کمر اشاره دارند.[۸]

اکثریت قریب به اتفاق فیبرهای آنولوس (Annulus fibers) (قسمت محیطی دیسک) حاوی اجزای ماتریکس خارج سلولی هستند و ۹۹٪ از ماتریکس دیسک شامل کلاژن‌ها، گلیکوپروتیین‌ها، پروتئگلیکان‌ها و پروتیین‌های غیرکلاژن هستند. کلاژن‌ها حاوی یک ساختار اصلی پروتیین ساختاری و ماتریکس خارج سلولی در بافت همبند می‌باشند. به‌طوری‌که بیشتر کلاژن در فیبرهای حلقوی آنولوس دیسک شامل کلاژن‌های نوع ۱ و ۲ هستند.[۹]

کلاژن نوع IX ۱-۲٪ همه کلاژن دیسک را شامل می‌شود کلاژن نوع XI یک کلاس از کلاژن است که در شکل‌گیری فیبریل موثر می‌باشد. کلاژن نوع XI به‌عنوان یک هتروتریمر (Heterotrimer) سه زنجیره است که هر کدام توسط ژن‌های مختلف کدگذاری شده است: COL11A1, COL11A2, COL2A1. درحالی‌که زنجیره ۱α کلاژن XI در هر دو بافت غضروف و چشم دیده می‌شود، زنجیره ۲α به‌طور مداوم در غضروف بیان می‌شود.[۱۳-۹]

۲۲ پلی‌مورفیسم در ژنوتیپ زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ در ۲۷٤ بیمار KB و ۲۷۹ فرد کنترل سالم با استفاده از سیستم Sequenom MassARRAY شناسایی شده است. در مطالعه‌ای که بر غضروف مفصلی زانو ۲۲ بیمار مبتلا به KBD و ۲۱ شاهد به‌وسیله روش ایمونوهیستوشیمی انجام شد مشخص شد که کلاژن نوع XI (COL11A) در این بیماران بیان می‌شود.[۱٤]

افزون‌براین گزارش شده که بیان غیرعادی پروتیین ماتریکس خارج سلولی Extracellular matrix (ECM) در انحطاط دیسک دخالت دارد. مطالعه‌ای که بر روی ظاهر موش‌های ترانسژنیک و جهش‌های انسانی انجام شد نشان داد که ژن‌های ECM را می‌توان برای تشخیص دژنراسیون دیسک کمر استفاده کرد به‌طوری‌که پلی‌مورفیسم ژنی Rs1676486 ژن زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ در جمعیت ژاپنی مستعدکننده ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر می‌باشد. پلی‌مورفیسم‌ها با کاهش سنتز و پایداری mRNA کلاژن ۱۱ ارتباط دارند.[۱۵]

Rs1676486 یک تبدیل C به T است که باعث می‌شود پرولین (Proline) به سرین (Serine) تبدیل شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که آلل T با کاهش پایداری رونوشت زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ ارتباط دارد. مشخص شده است که جایگاه‌هایی دارایی حساسیت بیشتر برای بیماری‌های شایع انسانی بوده و با تاثیر بر بیان ژن‌های آلل‌های مرتبط، میزان ثبات رونویسی را در معرض خطر قرار می‌دهند.[۱٦]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

روش بررسی

در این مطالعه شاهد-کنترل ۱۰۰ بیمار مبتلا به دژنراسیون دیسک کمر و ۱۰۰ کنترل که در فاصله سنی ۶۰-۲۶ ساله بوده و از فروردین ۱۳۹۵ تا شهریور ۱۳۹۶ به بیمارستان الزهرای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کرده بودند شرکت داده شدند. در گروه مورد، بیماران مبتلا به دژنراسیون دیسک کمر (که توسط پزشک متخصص تشخیص داده شده‌اند) و در گروه کنترل افرادی که از لحاظ بیماری‌های عصبی عضلانی و اسکلتی فاقد هر گونه بیماری می‌باشند شرکت داده شدند. لازم به ذکر است که افراد مبتلا به نقائص مادرزادی ستون فقرات یا مبتلایان به بیماری‌های بافت همبند و عصبی-عضلانی و افرادی که تروما به ستون فقرات داشتند و یا مبتلا به بیماری‌های متابولیکی و آسیب نخاعی بودند از مطالعه خارج شدند. همچنین افراد کنترل هیچ شواهدی از سایر بیماری‌های ستون فقرات (مادرزادی، پاتولوژیک، التهابی و عفونی) و سابقه پیشین عمل جراحی ستون فقرات کمری نداشتند.

اطلاعات جمعیت شناختی فردی با استفاده از پرسشنامه استاندارد که توسط افراد آموزش دیده به خوبی آموزش داده شد، گردآوری گردید. به‌منظور بررسی وجود هرنی دیسک کمر از MRI همراه با وجود علایم بالینی استفاده شد.

پس از دریافت رضایت آگاهانه، حدود ۵ ml خون وریدی از هر شرکت‌کننده به لوله‌های ضدانعقادی حاوی اتیلن دیامین ترا استیک اسید (EDTA) اضافه و گردآوری شد. DNA ژنومی از نمونه خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA ژنوم خون تام استخراج شد (Qiagen K.K., Tokyo, Japan). با استفاده از روش HRM ژنوتایپ SNP برای ژنوتیپ Rs1676486 ژن زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ تعیین گردید و سپس، نتایج توسط سیستم تشخیص توالی ABI Prism 7900HT تفسیر شد.

غلظت و خلوص نمونه‌های DNA با استفاده از Nanodrop 2000c (Thermo Scientifc, Applied Biosystems Foster City, CA) Waltham, Massachusetts, USA) مورد بررسی قرار گرفت. DNA جدا شده در دمای C° ۸۰- تا زمان تجزیه و تحلیل نگهداری شد.

منطق تعداد نمونه‌ها: با توجه به مشاوره آماری و با برآورد هزینه حداقل تعداد نمونه ۱۰۰ نفر در هر گروه انتخاب شد.

رعایت موازین اخلاق در پژوهش: کلیه مراحل انجام کاربرای افراد در دو گروه شاهد و کنترل توضیح داده شد و افراد با رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند.

برای تجزیه و تحلیل آماری از SPSS software, version 24 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده شد. داده‌های مطالعه با استفاده از روش‌های آماری توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین و انحراف‌معیار) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و برای مقایسه داده‌های کیفی از Chi-square test، Pearson correlation coefficient استفاده شد.

آزمون Kolmogorov-Smirnov برای پارامترهای با توزیع نرمال مورد استفاده قرار گرفت و Mann-Whitney U test برای پارامترهای بدون توزیع نرمال بین گروه‌ها مورد استفاده قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده در یک فاصله اطمینان ۹۵٪ مورد ارزیابی و سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های بالینی بیماران: به‌طور کلی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به دژنراسیون دیسک کمر و ۱۰۰ فرد سالم در این مطالعه قرار گرفتند. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، میانگین سنی بیماران ۹/۵۲±۳۹/۵۴ سال و در گروه شاهد ۵/۳۲±۲۸/۱۴ سال بود. میانگین BMI به‌ترتیب ۳/۱۸±۲۶/۳ kg/m^2 در بیماران و ۳/۵۲±۲۷/۳ kg/m^2 در گروه شاهد بود (جدول ۱). افزون‌براین، نتایج نشان داد که بیشترین دیسک جراحی شده در بیماران در سطح L4-L5 52٪ و L5-S1 با ۳۲٪ بود (جدول ۲).

رابطه بین ژنوتیپ Rs1676486 و خصوصیات بالینی بیماران دژنراسیون دیسک کمر: فرکانس ژنوتیپ و آلل SNPs در میان افراد کنترل و بیمار دژنراسیون دیسک کمر در جدول ۳ نشان داده شده است. همچنین برای تحلیل ارتباط جنسیت و سن از رگرسیون استفاده شد و مشاهده شد که اختلاف آماری معناداری در بیماران و افراد کنترل وجود دارد. نتایج حاصل از مقایسه ژنوتیپ‌های مختلف بین بیماران با کنترل در جدول ۳ خلاصه شده است. بیماران مبتلا به آلل G به میزان قابل‌توجهی دژنراسیون دیسک را نشان داده که نشان‌دهنده درجه بالاتر Schneiderman است (P=۰/۰۲).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

جدول ۱: ویژگی‌های بالینی افراد مورد مطالعه

	بیماران (n=۱۰۰)	کنترل (n=۱۰۰)	P
سن (سال)	۳۹/۵٤±۹/۵۲	۲۸/۱٤±۵/۳۲	>۰/۰۰۱
BMI* (kg/m^2)	۲٦/۳±۳/۱۸	۲۷/۳±۳/۵۲	۰/۷۵۰
جنس			
خانم	۲۷	۳۳	۰/٦٤۸
آقایان	۷۳	٦۷	۰/٦٤۸

* آزمون آماری: رگرسیون، P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: فراوانی سطح مختلف دیسک در بیماران

	فراوانی	درصد	درصد اعتبار	درصد فراوانی تجمعی
L1-L2	۲	٦۸/۱	٦۸/۱	٦۸/۱
L2-L3	۷	۸۸/۵	۸۸/۵	۵٦/۷
L3-L4	۱۱	۲٤/۹	۲٤/۹	۸/۱٦
L4-L5	٦۲	۱/۵۲	۱/۵۲	۹/٦۸
L5-S1	۳۷	۱/۳۱	۱/۳۱	۱۰۰
مجموع	۱۱۹	۱۰۰	۱۰۰	

جدول ۳: ارتباط Rs1676486 با پیشرفت دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای

	بیماران (n=۱۰۰)	کنترل (n=۱۰۰)	P	Odds ratio(CI/۹۵)
ژنوتیپ				
GG	۵٦	۳۵	۰/۰۱۹	NA
GA	۳٦	٦۳		
AA	۸	۲		
آلل‌ها				
G	۱٤۸	۱۳۳	>۰/۰۰۱	۰/۷۵ ،۲/۷۵ ،۱/٤٤
A	۵۲	٦۷		

بحث

پیشرفت سن مهمترین ریسک فاکتور مستقل جهت دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای می‌باشد. کاهش تولید پروتئوگلیکان (PG) توسط سلول‌های پیر شده و افزایش محصولات ناشی از فعالیت آنزیم‌های پروتئولیتیک باعث تخریب ماتریکس بین سلولی می‌شود. بررسی‌ها افزایش بیان ژن کلاژن ۲ در نوکلئوس و کاهش بیان کلاژن ۱ در آنولوس را نشان داد. دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای باعث کمر

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

دردهای مزمن می‌شود و ارتباط تنگاتنگی با سلامت عمومی جامعه دارد. مشخص شدن این موضوع که پیر شدن سلولی فاکتور مهم در راه‌اندازی تخریب دیسک بین مهره‌ای است می‌تواند در آینده هدف موثری جهت درمان و پیشگیری از این بیماری باشد.[۱۷]

اتیولوژی زمینه‌ای دژنراسیون دیسک بین مهره نشان داده که فاکتورهای مختلفی از جمله ژنتیک و فاکتورهای محیطی می‌تواند در ابتلا به دژنراسیون موثر باشد و به‌طور خاص گفته شده است که ژنتیک نقش بسزایی در استعداد ابتلا به دژنراسیون ایفا می‌کند.[۱۸]

براساس مطالعه‌ای که بر روی مجموعه دوقلوهای فنلاندی انجام شده است و به بررسی مقایسه‌ای دوقلوهای هتروزیگوت و هموزیگوت پرداخته شده است نشان داده شده که ۶۱٪ موارد دژنراسیون دیسک بین مهره در بخش فوقانی ستون فقرات لومبار و ۳۴٪ در قسمت های تحتانی ستون فقرات لومبار با اگریگیشن فامیلیال (Familial aggregation) فاکتورهای وراثتی و محیطی مشترک ارتباط داشته است.[۱۸]

مطالعه دیگری که در استرالیا با استفاده از MRI روی دوقلوها انجام گرفته نشان داده است که ۷۳ تا ۷۴٪ الگوی وراثتی برای دژنرانسیون دیسک بین مهره در ستون فقرات سرویکال به لومبار وجود دارد. ژن‌های مختلفی تاکنون تشخیص داده شده‌اند که از بین آنها می‌توان به ژن‌های مربوط به کلاژن تیپ نه a2A، کلاژن تیپ ۱ و آلل‌های رسپتور ویتامین D اشاره کرد.[۱۹] افزون‌براین می‌توان به عوامل مربوط به شغل، چاقی و مصرف سیگار جهت ایجاد دژنراسیون دیسک بین مهره اشاره کرد.[۲۰] همچنین افزون بر فاکتورهای بیان شده اساسی‌ترین علت دژنراسیون دیسک مهره ممکن است صرفا به دلیل ساختار و بیولوژی دیسک باشد که توانایی لازم برای پاسخ دادن به عملکرد در تمام مدت عمر بسیاری از انسان‌ها را ندارد.

دیسک بین مهره بزرگترین بافت آواسکولار در بدن انسان است و باید تقریبا به‌طور انحصاری بر دفیوژن برای تامین نیازهای متابولیکش تکیه کند. فعالیت متابولیک سلول‌های دیسک توسط گروه Grunhagen و همکاران بررسی شد و مشخص شده است که بر اساس ایجاد شیب در غلظت مواد حل شده عمل می‌کند و تنشن اکسیژن پایین، گلوکز و PH در مرکز دیسک با سطوح اسید لاکتیک بالا همراه است.[۲۱] Le Maitre و همکاران نشان داده‌اند که سلول‌های نوکلئوس پولپوزوس ایزوله شده از دیسک بین مهره دژنره افزایش بیان مارکر سالخوردگی P۱۶، افزایش بتاگالاکتوزیدهای مرتبط با سالخوردگی در رنگ‌آمیزی و کاهش پتانسیل‌های تکثیر را از خود بروز می‌دهد.[۲۲]

در اینجا استرس اکسایشی ناشی از رویدادهایی مانند آسیب مکانیکی و همچنین سایتوکین‌های التهابی باعث ایجاد آسیب‌های ژنومیک می‌شود. سلول‌های نوکلئوس پولپوزوس پیر ظاهرا می توانند فنوتیپ کاتابولیک را از خود نشان دهند که شامل افزایش بیان آنزیم‌های کاتابولیک می‌باشد.[۲۳]

اینترلوکین ۱ نقش اساسی در تعادل بین آنابولیسم و کاتابولیسم به واسطه سایتوکین‌ها ایفا می‌کند. به‌طوری‌که باعث کاهش سنتز ماتریکس و افزایش بیان آنزیم‌های کاتابولیک شده در حالی که افزایش بیشتر بیان سایر سایتوکین‌های التهابی سبب بروز مکانیسم فیدبک مثبت شده در نتیجه منجر به از بین رفتن تدریجی و پیش رونده ماتریکس و پروتئوگلیکان ها و کاهش ارتفاع می‌شود.[۲۲]

کلاژن تیپ ۲ داخل نوکلئوس پولپوزوس با کلاژن تیپ ۱ جایگزین می‌شود. این افزایش کلاژن تیپ یک در نهایت باعث فیبروز نوکلئوس پولپوزوس شود.[۲۴]

پیرو مطالعات مورد–شاهدی که با تمرکز بر ژن زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ انجام شده است نشان داده شد که این ژن با تعداد زیادی از دیس‌پلازی‌ها مانند سندرم Stickler،Fibrochondrogenesis و دژنراسیون دیسک کمر که با بی‌ثباتی غضروف، شکل و ویژگی‌های غیرطبیعی اسکلت همراه است، ارتباط دارد و همچنین بیان زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ با توجه به شدت دژنراسیون کاهش می‌یابد.[۲۵]

یافته‌های ما بیش‌تر نشان می‌دهد که SNPها می‌تواند باعث ناپایداری ژن زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ شود. Lawrence و همکاران نشان داده‌اند کلاژن نوع XI حفاظت از کلاژن نوع ۲ که نقش مهمی در تخریب ایفا می‌کند را بر عهده دارد. جهش‌ها بر مونتاژ فیبرهای کلاژن نوع ۲ تغییر ایجاد کرده و آنها را بیش‌تر در معرض تخریب قرار می‌دهند.[۲۵] این ایده با شناسایی قطعاتی که در اطراف غضروف دیده می‌شود ایجاد شد. اینکه در اطراف کلاژن‌ها چه اتفاقی می‌افتد هنوز مشخص نیست. سلول‌های فاگوسیت سیستم ایمنی ذاتی می‌توانند منجر به سریع حل شدن شده و به‌طور متناوب می‌توانند منجر به کاهش التهاب مرتبط با استئوآرتریت شوند.[۲۶] از دست دادن یا شکستن کلاژن نوع ۲ می‌تواند در کوندروسیت‌های بالغ رخ دهد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

به‌طوری‌که ماتریس بین کوندروسیت‌ها تقریبا به‌طور کامل از کلاژن نوع ۲ برخوردار نیست. درحالی‌که ماتریکس Perichondrium نسبتا حفاظت شده است.[۲۵]

با توجه به تعامل نزدیک بین کلاژن‌های نوع ۲ و XI جهش‌هایی که بر روی آنها اثر می‌گذارد، می‌تواند باعث بی‌ثباتی غضروف شوند.[۲۶]

امروزه به خوبی پذیرفته شده است که تعامل بین عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی ممکن است به علایم مرحله اولیه دژنراسیون دیسک کمر کمک کند. تا به امروز مطالعات متعددی برای بررسی زمینه ژنتیکی دژنراسیون دیسک کمر انجام شده است.[۲۷] افزون‌براین، در مطالعات مختلف نشان داده شده است که اختلاف معناداری بین عوامل محیطی، از جمله جنسیت، سن، سیگار کشیدن، قرار گرفتن در معرض ارتعاش و BMI با ریسک ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر وجود دارد. به‌تازگی فاکتورهای ژنتیکی پیشنهاد شده‌اند که نقش مهمی در پیشرفت تخریب دیسک بازی می‌کنند که نتایج حاصل از این مطالعه با مشاهدات پیشین سازگار می‌باشد.

Kozlovskaia و همکاران، بیان کرده‌اند که عوامل خطرزای زیست پزشکی مانند جنسیت، سن و وزن در بیماری‌های مزمن تاثیرگذار هستند. بر خلاف آن در یک مطالعه مقطعی که بر روی ۱۷۸ ورزشکار و کسانی که ورزش نمی‌کردند انجام شد مشخص شد که هیچ ارتباطی بین سن، جنس، وزن یا قد ورزشکاران با Achilles tendinopathy یافت نشد.[۲۸]

همان‌طور که در مطالعه سیستماتیکی که به‌تازگی بر روی ۵۰ مطالعه مرتبط با ژن‌ها در این زمینه انجام گرفته است مشخص شده که چندین ژن بر دژنراسیون دیسک کمر تاثیرگذار بوده‌اند که از بین آنها می‌توان به زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱، ماتریکس متالوپروتییناز ۹ (۹MMP)، فاکتور پنج تمایز رشد Growth Differentiation Factor 5 و آسپرین SKT و ۲THBS اشاره کرد.

محققان به این نتیجه رسیدند که کلاژن نوع XI برای متابولیسم غضروف مفصل لگن و دژنراسیون دیسک کمر نقش حیاتی دارد.[۱]

کلاژن نوع XI معمولا در غضروف بیان می‌شود و در رشد تاندون نقش ایفا می کنند. چندین پلی‌مورفیسم ژنی ,Rs1799907 Rs3753841, Rs1676486 در COLL11A1 و COLL11A2 با دژنراسیون دیسک کمر و آرتریت روماتویید همراه هستند.[۲۸]

سطح بیان ژن به‌طور معکوس با شدت انحطاط دیسک ارتباط دارد. آلل Rs1676486 از زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ مهمترین ارتباط را با این موضوع دارد.

Mio و همکاران نشان دادند که آلل T از Rs1676486 در زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ می‌تواند منجر به افزایش خطر ریسک دژنراسیون دیسک کمر شود که ارتباط بین Rs1676486 و بروز دژنراسیون دیسک کمر در جمعیت ژاپن را نشان داد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که Rs1676486 با تغییر بیان زنجیره آلفا کلاژن ۱۱ و تغییر فاکتورهای خاصی از رونویسی وابستگی دارد. آزمایشات In vitro و In vivo برای بررسی‌های بیش‌تر مکانیسم‌های تنظیم‌کننده عملکردی در زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ ضروری است.[۲۹]

عدم تعادل بیان زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ با Rs1676486 در بیماران مبتلا به دژنراسیون دیسک کمر ارتباط دارد به‌طوری‌که آلل T از Rs1676486 با کاهش بیان زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ مرتبط است.[۳۰]

در مطالعه‌ای که بر روی بیماران دژنراسیون دیسک کمر و سالم انجام گرفته مشخص شده است که دژنراسیون دیسک کمر وابسته به سن و جنس می‌باشد. مطالعه ما نشان داد که احتمال ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر در افراد با سن بیشتر از ۵۰ سال بیش‌تر است و همچنین احتمال وجود آلل G در گروه بیمار ٤٤٪ بیشتر از آلل A در ژن زنجیره آلفا کلاژن ۱۱ می‌باشد.

تمامی این شواهد حاکی از آن است که ژن‌های کلاژن نوع XI نامزد خوبی برای تحقیقات ژنتیک برای دژنراسیون دیسک کمر هستند. در مطالعه حاضر نشان داده شد که بیان زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ در بافت دیسک بیماران مبتلا به دژنراسیون دیسک کمر کم می‌شود. ما نیز مشاهده کردیم که بیان زنجیره آلفا ۱ کلاژن ۱۱ در این بیماران کاهش می‌یابد. همچنین مشابه مطالعه Mio و همکاران مشخص گردید که آلل T، Rs1676486 می‌تواند منجر به افزایش رونویسی و ریسک ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر شود.

با این حال به طور خاص، بسیاری از این مطالعات در جمعیت‌های مختلف گزارش شده‌اند و تعداد کمی از بیماران را گزارش کرده‌اند که از اعتبار این گزارش‌ها می‌کاهد. این محدودیت‌ها به‌طور بالقوه می‌تواند منجر به اختلاف در جمعیت‌های کم با جمعیت‌هایی عمومی شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "ارتباط بین

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

پلی‌مورفیسم ژنی Rs1676486 و ریسک ابتلا به دژنراسیون دیسک کمر در جمعیت ایرانی" در مقطع دکتری تخصصی در سال ۱۳۹۸ و کد ۳۹۶۰۳٤ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان اجرا شده است.

References

1. Liu W, Sun G, Guo L, Wang L, Fan W, Lang M, et al. A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *J Genet* 2017;96(6):867-72.
2. Videman T, Battié MC, Gill K, Manninen H, Gibbons LE, Fisher LD. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiopathogenesis of spinal degeneration. *Spine* 1995;20(8):928-35.
3. Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine* 1995;20(17):1878-83.
4. Battie M, Videman T, Gibbons L, Fisher L, Manninen H, Gill K. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine* 1995;20(24):2601-12.
5. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 2002;27(23):2631-44.
6. Grunhagen T, Shirazi-Adl A, Fairbank JC, Urban JP. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. *Orthop Clin* 2011;42(4):465-77.
7. Matsuyama Y, Chiba K, Iwata H, Seo T, Toyama Y. A multicenter, randomized, double-blind, dose-finding study of condoliase in patients with lumbar disc herniation. *J Neurosurg Spine* 2018;28(5):499-511.
8. Zhu Y, Jia H, Li J, Ren S, Huang Z, Li F, et al. Associations between variants in BDNF/BDNFOS gene and lumbar disc herniation risk among Han Chinese people. *Sci Rrep* 2018;8(1):1-8.
9. Kaplan M, Arici L, Ozturk S, Simsek BC, Hergunsel OB, Erol FS. A comparison of the type IX collagen levels of the intervertebral disc materials in diabetic and non-diabetic patients who treated with lumbar microdiscectomy. *Eur Spine J* 2018;27(1):214-21.
10. Sansoni V, Perego S, Colombini A, Banfi G, Brayda-Bruno M, Lombardi G. Interplay between low plasma RANKL and VDR-FokI polymorphism in lumbar disc herniation independently from age, body mass, and environmental factors: a case–control study in the Italian population. *Eur Spine J* 2016;25(1):192-9.
11. Kim J-H, van Rijn RM, van Tulder MW, Koes BW, de Boer MR, Ginai AZ, et al. Diagnostic accuracy of diagnostic imaging for lumbar disc herniation in adults with low back pain or sciatica is unknown; a systematic review. *Chiropr Man Therap* 2018;26(1):1-14.
12. Wahlström J, Burström L, Johnson PW, Nilsson T, Järvholm B. Exposure to whole-body vibration and hospitalization due to lumbar disc herniation. *Int Arch Occup Environ Health* 2018;91(6):689-94.
13. Lawrence EA, Kague E, Aggleton JA, Harniman RL, Roddy KA, Hammond CL. The mechanical impact of col11a2 loss on joints; col11a2 mutant zebrafish show changes to joint development and function, which leads to early-onset osteoarthritis. *Philos Trans R Soc Biol Sci* 2018;373(1759):20170335.
14. Shi XW, Zhang F, Li ZY, Lyu AL, Xiong G. Polymorphism in rs2229783 of the Alpha 1 (XI) Collagen Gene Is Associated with Susceptibility to but not Severity of Kashin-Beck Disease in a Northwest Chinese Han Population. *Biomed Environ Sci* 2018;31(4):322-6.
15. Liu W, Sun G, Guo L, Wang L, Fan W, Lang M, et al. A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *J Genet* 2017;96(6):867-72.
16. Raine EV, Dodd AW, Reynard LN, Loughlin J. Allelic expression analysis of the osteoarthritis susceptibility gene COL11A1 in human joint tissues. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14(1):1-8.
17. Ngo K. Characterization of senescent intervertebral disc cells and their role in perturbation of matrix homeostasis: University of Pittsburgh; 2015.
18. Battie M, Videman T, Gibbons L, Fisher L, Manninen H, Gill K. 1995 Volvo Award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine* 1995;20(24):2601-12.
19. Sambrook P, MacGregor A, Spector T. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum Official J Am Coll Rheumatol* 1999;42(2):366-72.
20. Deyo RA, Bass JE. Lifestyle and low-back pain. The influence of smoking and obesity. *Spine* 1989;14(5):501-6.
21. Grunhagen T, Shirazi-Adl A, Fairbank JC, Urban JP. Intervertebral disk nutrition: a review of factors influencing concentrations of nutrients and metabolites. *Orthop Clin* 2011;42(4):465-77.
22. Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Accelerated cellular senescence in degenerate intervertebral discs: a possible role in the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Arthritis Res Ther* 2007;9(3):1-12.
23. Martin JA, Brown TD, Heiner AD, Buckwalter JA. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2004;427:S96-S103.
24. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *JBJS* 2006;88(suppl_2):10-4.
25. Lawrence EA, Kague E, Aggleton JA, Harniman RL, Roddy KA, Hammond CL. The mechanical impact of col11a2 loss on joints; col11a2 mutant zebrafish show changes to joint development and function, which leads to early-onset osteoarthritis. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2018;373(1759):20170335.
26. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5(2):77-94.
27. Liu W, Sun G, Guo L, Wang L, Fan W, Lang M, et al. A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *J Genet* 2017;96(6):867-72.
28. Kozlovskaia M, Vlahovich N, Ashton KJ, Hughes DC. Biomedical risk factors of achilles tendinopathy in physically active people: a systematic review. *Sports Med 0pen* 2017;3(1):1-14.
29. Mio F, Chiba K, Hirose Y, Kawaguchi Y, Mikami Y, Oya T, et al. A functional polymorphism in COL11A1, which encodes the α1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation. *Am J Hum Genet* 2007;81(6):1271-7.
30. Raine EV, Dodd AW, Reynard LN, Loughlin J. Allelic expression analysis of the osteoarthritis susceptibility gene COL11A1 in human joint tissues. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14(1):1-8.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]

TUMJ Tehran University Medical Journal, July 2021; Vol. 79, No. 4: 306-313 Original Article

Association of Rs1676486 genetic polymorphism and lumbar disc degeneration in Iranian population

Homayoun Tabesh M.D.[1]
Azadeh Keivani Borojeni M.Sc.[2]
Mohammad Bagher Sadeghi M.D.[1]
Maedeh Rouigari M.Sc.[3]
Mohammad Hesamian Ph.D.[3]
Bahram Aminmansour M.D.[1]
Hamidreza Khani M.D.[1*]

1- Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2- Clinical Genetics Laboratory, Alzahra Hospital, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3- Isfahan Neuroscience Research Center, Alzahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Azadi Sq., Hezar Jerib St., Isfahan, Iran.
Postal Code: 8174673461
Tel: +98-31-53509034
E-mail: hamidrezakhani465@yahoo.com

Abstract

Received: 23 Jan. 2021 Revised: 30 Jan. 2021 Accepted: 13 Jun. 2021 Available online: 22 Jun. 2021

Background: lumbar disc degeneration is a multifactorial degenerative disease which is affected by genetic inheritance and environmental factors. Type XI collagen is important for organization of the extracellular matrix and cartilage collagen construction. Rs1676486 is a SNP that causes the conversion of C-T, resulting in a change in the expression of the collagen 11 alpha chain. The T allele reduces the alpha 1 chain transcription of collagen 11 and ultimately leads to an imbalance in gene expression.

Methods: This study aims to determine the genetic variant of alpha1 type11 collagen is associated with the progress of intervertebral disc degeneration. All patients were selected from the AL-Zahra Hospital of medical university of Isfahan, Iran, between April 2016 and September 2017. SNP rs1676486 of alpha1 type11 collagen was genotyped in 100 patients and 100 healthy controls. The inclusion criteria for patients were: individuals who had typical clinical and imaging symptoms and signs of intervertebral disc degeneration. Exclusion criteria were: patients with trauma, metabolic and neuromuscular diseases, and congenital disorder of the spine. The Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples by a Whole Blood Genomic DNA Extraction Kit. The chi-square test and fisher's exact test were evaluated to determine differences of genotype and allele distributions between intervertebral disc degeneration patients and healthy controls. To compare the relationship between genotypes and clinical features the Mann-Whitney U test was used.

Results: The mean age was 39.54±9.52 years for the patients and 28.14±5.32 years for the controls, respectively. The mean BMI were 26.3±3.18 kg/m^2 and 27.3±3.52 kg/m^2 for the patients and the controls, respectively. In addition, the results showed that the prevalence of surgical disc in patients with L4-L5 levels was 52.1% and L5-S1, with 31.1%. This study showed, rs1676486 in alpha1 type11 collagen gene was associated with modified intervertebral disc degeneration at age ≤50 years and this gene increases intervertebral disc degeneration risk at age >50 years. SNP rs1676486 had the significant association with the intervertebral disc degeneration (P=0.019), and patients were found to have higher frequency of AA than the controls.

Conclusion: This observation shows that type XI collagen is related to age and genetic factor in intervertebral disc degeneration disease.

Keywords: collagen typeX1, genetic polymorphism, intervertebral disc degeneration.

Copyright © 2021 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-02-04]