Frequency of rs2282649 and rs12285364 polymorphisms in SORL1 gene and their association with Alzheimer's disease in Azari population in northwest of Iran

Yasaman Hampanezhad[1], Mohammad Khalaj-kondori[2], Majid Khodayi[3], Mahnaz Talebi[4]

1. Masters student, Department of Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4654-8085
2. Associate Professor, Department of Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran, (Corresponding Author), Tel: +984133392745 E-mail: khalaj49@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-9231-889X
3. Ph.D student, Department of Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5113-8582
4. Professor, Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7613-3913

ABSTRACT

Background and Aim: Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in old people. AD is a progressive and irreversible neurodegenerative brain disorder. Sortilin receptor 1 (SORL1) is involved in cellular trafficking of amyloid precursor protein and plays an essential role in amyloid-beta peptide generation in the AD. The purpose of the present study was to evaluate the association of SORL1 rs2282649 and rs12285364 polymorphism with AD in Azeri population in the northwest of Iran.

Materials and Methods: This case- control study included 100 Alzheimer's disease patients as our case and 83 healthy subjects as our control group. Genotypes were determined by (PCR- RFLP) technique.

Results: In rs2282649 SNP the frequency of homozygous CC genotype was 36% in the case and 38.55% % in the control groups (P= 0.70). The frequencies of TT genotype were 12% and 7.23% in the case and control groups respectively (P = 0.25). The frequency of heterozygote CT genotype was 52% in the cases and 54.22% in the control group (P = 0.75). Also, in rs12285364 polymorphism the frequencies of homozygous CC genotype in the cases and the control groups were 93% and 90.36 % respectively (P= 0.5). The frequency of TT genotype was 0% in both case and control groups (P = 0.00). The frequencies of heterozygote CT genotype were 7% in the case and 9.64% in the control groups (P = 0.49).

Conclusion: No statistically significant difference was observed between the case and control groups in regard to the frequencies of the genotypes. Therefore we can conclude that these polymorphisms are not associated with Alzheimer's disease among the people in the northwest of Iran.

Keywords: Alzheimer's disease, polymorphism, Sortilin receptor 1 (SORL1), Northwest of Iran

Received: April 23,2019 **Accepted: Nov 9,2019**

How to cite the article: Yasaman Hampanezhad Mohammad Khalaj-kondori, Majid Khodayi, Mahnaz Talebi,. Frequency of rs2282649 and rs12285364 polymorphisms in SORL1 gene and their association with Alzheimer's disease in Azari population in northwest of Iran. SJKU 2020; 24 (6): 46-56

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

فراوانی پلی مورفیسم های rs2282649 و rs12285364 ژن SORL1 و همراهی آن‌ها با بیماری آلزایمر در جمعیت آذری شمال غرب ایران

یاسمن همپانژاد[۱]، محمد خلج کندری[۲]، مجید خدائی[۳]، مهناز طالبی[۴]

۱. دانشجوی کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران .کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۶۵۴-۸۰۸۵

۲. دانشیار، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران، (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۳۳۳۹۲۷۴۵- ۰۴۱ پست الکترونیک: khalaj49@gmail.com . کد ارکید : ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۹۲۳۱-۸۸۹ x

۳. دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۵۱۱۳-۸۵۸۵

۴. استاد، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۶۱۳-۳۹۱۳

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر شایع‌ترین عامل زوال عقلی در افراد مسن است؛ و یک بیماری پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر مغزی است. گیرنده سرتیلین در نقل و انتقالات سلولی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا درگیر است و نیز نقش مهمی در تولید پپتید آمیلوئید بتا در آلزایمر دارد. هدف این پژوهش مطالعه‌ی همراهی پلی‌مورفیسم rs2282649 و rs12285364 با بیماری آلزایمر در جمعیت آذری شمال غرب ایران بود.

روش بررسی: افراد مورد مطالعه در این پروژه؛ مورد – شاهدی در دو گروه شامل ۱۰۰ نفر بیمار و ۸۳ نفر سالم به‌عنوان کنترل وارد شدند جهت تعیین ژنوتیپ‌ها از تکنیک (PCR-RFLP) استفاده شد.

یافته‌ها: در اسنیپ rs2282649 فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیمار ۳۶٪ و در گروه شاهد ۳۸/۵۵٪ با P=۰/۷۰ بوده و فراوانی ژنوتیپ TT در گروه بیمار ۱۲٪ و در بین گروه شاهد ۷/۲۳٪ بود (P=۰/۲۵). فراوانی ژنوتیپ CT در گروه بیمار ۵۲٪ و در گروه شاهد ۵۴/۲۲٪ بود (P= ۰/۷۵) و همچنین در rs12285364 فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیمار ۹۳٪ و در گروه شاهد ۹۰/۳۶٪ با P=۰/۵ بوده و فراوانی ژنوتیپ TT در گروه بیمار و در بین گروه شاهد صفر درصد بود و فراوانی ژنوتیپCT در گروه بیمار ۷٪ و در گروه شاهد ۹/۶۴٪(P=۰/۴۹) بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه هر دو گروه در فراوانی ژنوتیپ‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند. مشاهده گردید؛ که این پلی مور فیسم‌ها با بیماری آلزایمر در جمعیت شمال غرب ایران ارتباطی ندارند.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، پلی مورفیسم، گیرنده سرتیلین SORL1، شمال غرب ایران

وصول مقاله: ۹۸/۲/۳ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۷/۲۸ پذیرش:۹۸/۸/۱۸

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین عامل زوال عقلی در افراد مسن است و یک بیماری پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر مغزی است. در مرحله بالینی به صورت اختلال در عملکردهای شناختی و تکلم همراه با اختلالات رفتاری واضح در فعالیت‌های زندگی روزانه تشخیص داده می‌شود(۲و۱). در سال ۲۰۰۶ بیش از ۲۶ میلیون نفر در سراسر جهان از بیماری آلزایمر رنج می‌بردند و تخمین زده می‌شود که این تعداد تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۱۰۰ میلیون افزایش یابد؛ بنابراین به عامل هزینه بر اجتماعی و پزشکی مهم در جمعیت سالمندان جهان تبدیل خواهد شد(۳). با توجه به روند رو به رشد بیماری آلزایمر تشخیص زود هنگام آن ضروری است. تشخیص آن بر پایه ارزیابی کلینیکی و عصبی روان‌شناختی است که گذشته از هزینه بالا، این روش‌ها اغلب پس از پیشرفت بیماری و بروز آسیب‌های جدی انجام می‌شوند که برای شروع اقدامات پیشگیرانه یا درمانی مؤثر، دیگر خیلی دیر است درنتیجه، تشخیص بیماری توسط یک مارکر ژنتیکی می‌تواند راه‌حل مناسبی برای این مشکل باشد. آلزایمر یک بیماری پیچیده است هیچ الگوی ارثی خاصی ندارد و هترو ژنی بوده و فاکتورهای ژنتیکی و عوامل‌محیطی متعددی در شروع و توسعه بیماری دخیل هستند(۴). ژن SORL1 (Sortilin-related receptor) یکی از ژن‌های مرتبط با افزایش خطر ابتلا به بیماری دیررس آلزایمر است. این ژن بر روی کروموزوم 11q24.1واقع شده و دارای ۵۳ اوزون است(۵). SORL1 مسیر پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا (Amyloid Precursor Protein) (APP) به مسیرهای آندوسیتیک سلولی جهت بازیافت هدایت می‌کند و نقش مهمی در تولیدآمیلوئید بتا (-amyloid) (Aβ beta) دارد(۶). موش‌هایی با کمبود SORL1 دارای سطوح آمیلوئید بتا (Aβ) بالایی هستند(۷). بیان SORL1 mRNA در مغز بیماران آلزایمری کاهش می‌یابد(۸). SORL1 همچنین گیرنده‌ای است که با لیپوپروتئین‌ها، ازجمله ذرات حاوی آپولیپو پروتئین (APOE)، در ارتباط بوده و جذب آن‌ها را از طریق مسیرهای آندوسیتیک وساطت می‌کند(۶)؛ بنابراین نقش SORL1 در کنترل شکافت پیش ساز آمیلوئید بتا (APP) و جذب آپولیپو پروتئین (APOE) ممکن است برای حفظ عملکرد سیگنالینگ در مغز مهم باشد(۹). موتاسیون‌هایی در این ژن سبب مهار فعالیت ژن می‌شوند و همچنین واریانت‌های مختلف از این ژن سبب کاهش بیان ژن شده و منجر به افزایش میزان آمیلوئید بتا (Aβ) می‌شوند که ممکن است این پدیده یک عامل شروع‌کننده برای بیماری آلزایمر باشد(۱۰). مطالعات گسترده ژنومی (GWAS) (Genome-Wide Association Study) همبستگی SORL1 را با آلزایمر دیررس تک‌گیر، در جمعیت قزاقستان و آسیایی‌تبار تأیید کردند(۱۱). بسیاری از اسنیپ‌های SORL1 در آلزایمر نقش ندارند ولی برخی بر بیان و فعالیت SORL1 اثر دارند. اسنیپ‌های SORL1 شامل واریانت‌های کد شده و غیر کد شده در دو هاپلوتایپ در نواحی ۳ و ۵ بر روی کروموزوم انسانی 11q23_q24 می‌باشند(۱۲). اسنیپ rs12285364 در ناحیه اینترون شماره‌ی ۹ و rs2282649 در ناحیه اینترون شماره ۳۸ قرارگرفته‌اند. نقش عملکردی برخی اسنیپ‌ها در بیماری آلزایمر هنوز مشخص نشده ولی نقش برخی دیگر در تأثیر بر بیان و فعالیت SORL1 نشان داده شده‌است. مطالعات آقای روگاوا و همکارانش(۲۰۰۷) نشان داد که اسنیپ‌های بلوک هاپلوتایپ ناحیه ۳َ که rs2282649 در آن قرار دارد، منجر به کاهش ۵۰ درصدی بیان سطح mRNA در لنفوبلاست بیماران مبتلابه آلزایمر اسپورادیک می‌شود(۱۲). همچنین الکس پولوس و همکارانش (۲۰۱۱)نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین rs2282649 و میزان بتا امیلوئید ($A\beta_{1-42}$) در مایع مغزی –نخاعی وجود دارد و می‌تواند در پاتوژنز بیماری آلزایمر مؤثر باشد(۱۳). بررسی‌های کلینیکی،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

همبستگی برخی اسنیپ‌ها را با ویژگی‌های نوروپاتولوژیکال ازجمله رسوب پلاک‌های پیری (SNP#8)، از دست دادن حجم ماده خاکستری (SNP#23) و آتروفی هیپوکامپ (rs2282649)(SNP#24) نشان داده‌اند(۱۲). در مطالعه ای که توسط وانگ و همکارانش(۲۰۱۵) بر روی سه ژن GAB2, PICALM و SORL1 انجام شد، نتایج قابل-توجهی به دست آمد. ۳ واریانت از ژن SORL1 (rs12285364, rs2070045, rs2282649) با افزایش AD همراه بودند(۱۴). تان و همکاران(۲۰۰۷) با مطالعه بر روی سه اسنیپ rs3824968، rs1699102 و rs2282649 به این نتیجه رسیدند که هاپلوتایپ این سه ژن با کاهش خطر ابتلا به آلزایمر همراهی نشان می‌دهد(۱۵). با توجه به اهمیت این پلی مورفیسم‌ها در ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در مطالعه حاضر تلاش شد فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم‌های rs2282649 و rs12285364 ژن SORL1 در بیماران آلزایمر و افراد سالم تعیین و همراهی آن‌ها با ریسک ابتلا به آلزایمر در جمعیت شمال غرب ایران مشخص شود.

روش بررسی

در این مطالعه مورد – شاهدی، افراد مورد مطالعه شامل ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر با محدوده سنی (۸۱–۵۷ سال) و ۸۳ نفر سالم به عنوان گروه کنترل با محدوده سنی (۹۱–۶۵ سال) از جمعیت آذری‌های شمال غرب ایران می‌باشند. بیماران بر اساس معیارهای NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke /Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)(۱۶) و تست‌های عصبی – روان‌شناختی MMSE (Mini–Mental State Examination)، بررسی‌های آزمایشگاهی و آزمون‌های نورولوژیکی توسط متخصص مغز و اعصاب بیمارستان امام رضای تبریز تشخیص داده شدند. معیارهای خروج افراد از گروه بیمار شامل، نداشتن رضایت، عدم مطابقت علائم با معیارهای تشخیص آلزایمر، دمانس‌های قابل‌برگشت، افسردگی شدید، سابقه ترومای مغزی و سابقه عقب ماندگی ذهنی بودند. افراد گروه شاهد از لحاظ بیماری‌های مغزی و شناختی سالم بودند، در بستگان درجه اول خود سابقه بروز آلزایمر نداشتند و ازلحاظ سن و جنس با گروه بیمار هم‌خوان بودند. از تمام افراد مورد مطالعه و یا قیم آن‌ها فرم رضایت‌نامه آگاهانه اخذ شد.

استخراج DNA ژنومی: در این مطالعه استخراج DNA توسط روش نمکی (Salting Out) انجام شد DNA استخراج شده از نظر کیفی و هم از نظر کمی به روش الکتروفورز و نور سنجی مورد بررسی قرار گرفت.

تعیین ژنوتیپ: برای بررسی چند شکلی‌های rs12285364 و rs2282649 مربوط به ژن SORL1 ابتدا DNA استخراج‌شده توسط PCR با استفاده از پرایمرهای طراحی‌شده (جدول ۱) تکثیر شد.

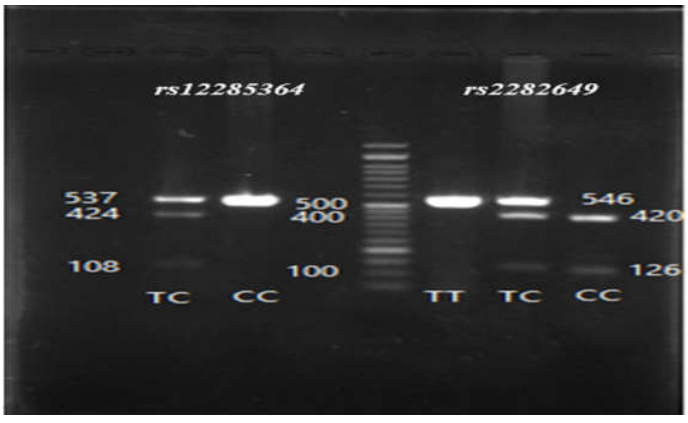
جدول ۱. پرایمرهای طراحی شده برای اسنیپ‌ها

نام ژن	اندازه محصول	توالی پرایمر	نام پرایمر
SORL1 (rs2282649)	۵۴۶	5'-CGTGGAATAGGAAACTGGAGC-3′	رفت
		5'-CTAGAGTGTCCTGCCCTTGG-3'	برگشت
SORL1 (rs12285364)	۵۳۷	5'-CGGGACATTTATGTGGGTTC-3′	رفت
		5'-TCCCACTGAGCCTAAAATGC-3'	برگشت

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر با استفاده از ۱ میکروگرم از DNA ژنومی و ۱۰میکرولیترمستر میکس (2X) (شرکت Ampliqon) و ۱۲ میکرولیتر آب مقطر و یک میکرومولار از هر دو پرایمر (ساخته‌شده در شرکت Metabion) انجام شد واکنش PCR در ۳۵ چرخه و با پروفایل دمایی زیر به ترتیب برای rs12285364 شامل واسرشت (denature) اولیه در دمای ۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه و واسرشت بعدی در ۹۵ درجه به مدت ۳۵ ثانیه مرحله اتصال در دمای ۵۸ درجه به مدت ۳۵ ثانیه و مرحله تکثیر در دمای ۷۲ درجه به مدت ۳۵ ثانیه و مرحله تکثیر نهایی زنجیره با دمای ۷۲ درجه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد و برای rs2282649 واسرشت اولیه در دمای ۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه و واسرشت بعدی در ۹۵ درجه به مدت ۳۵ ثانیه مرحله اتصال در دمای ۶۱ درجه به مدت ۳۵ ثانیه و مرحله تکثیر در دمای ۷۲ درجه به مدت ۳۵ ثانیه و مرحله تکثیر نهایی زنجیره با دمای ۷۲ درجه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد محصول PCR با استفاده از ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز گردید و پس از رنگ‌آمیزی با safe stain زیر نورUV بررسی شد. برای تعیین ژنوتیپ‌های حاصل از چندشکلی‌های rs12285364 و rs2282649 از روش RFLP-PCR(Restriction Fragment Length Polymorphism) استفاده شد ابتدا تمام مواد لازم برای واکنشRFLP که شامل ۴/۸ میکرولیتر آب مقطر دو بار یونیزه، ۰/۲ میکرولیتر یک واحد آنزیم محدودگر PST I(شرکت Fermentas) برایrs12285364 و یک واحد آنزیمMSP I (شرکت Fermentas) برای rs2282649، ۱ میکرو لیتر بافر اختصاصی آنزیم و ۴ میکرولیتر محصولPCR است، درون میکروتیوپ‌ها ریخته شد. سپس ۱ الی ۲ قطره روغن معدنی به هر میکروتیوپ اضافه گردید و میکروتیوپ‌ها را به مدت ۳۰ دقیقه در بن-ماری با دمای ۳۷ درجه قراردادیم پس از این مدت، محصول تجزیه در ژل آگارز۲٪ الکتروفورزگردید. آنزیم MSP I در حضور ژنوتیپ CC در جایگاه شناسایی آنزیم دو باند با طول‌های ۱۲۶ و ۴۲۰ جفت بازی ایجاد می‌کند در حالی‌که در صورت وجود ژنوتیپ TT قطعه تکثیر یافته ۵۴۶ جفت بازی برش نمی‌خورد و در صورت وجود ژنوتیپ CT سه باند با طول‌های ۵۴۶، ۴۲۰ و ۱۲۶ جفت بازی دیده می‌شود و آنزیم PST I در حضور ژنوتیپ TT در جایگاه شناسایی آنزیم دو باند با طول‌های ۱۰۸ و ۴۲۴ جفت بازی ایجاد می‌کند در حالی‌که در صورت وجود ژنوتیپ CC قطعه تکثیر یافته ۵۳۷ جفت بازی برش نمی-خورد و در صورت وجود ژنوتیپ CT سه باند با طول‌های ۵۳۷، ۱۰۸ و ۴۲۴ جفت بازی دیده می‌شود (شکل ۱).



تصویر۱. آنالیز PCR-RFLP مربوط به rs2282649 و rs12285364

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای بررسی آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۳ استفاده شد. فراوانی‌های ژنوتیپی و فراوانی‌های آللی دو گروه مورد و شاهد توسط آزمون Student t-test با هم مقایسه شدند و نسبت شانس (OR) برای آن‌ها تعیین گردید. وضعیت تعادل هاردی واینبرگ با استفاده از آزمون مربع کای مورد بررسی قرار گرفت. $p\leq0.05$ در همه بررسی‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

فراوانی ژنوتیپی چند شکلی rs2282649 ژن SORL1 در افراد بیمار و کنترل: توزیع ژنوتیپی چند شکلی rs2282649 برای افراد مبتلا به آلزایمر و افراد کنترل محاسبه گردید. در این بررسی در بین افراد مبتلا ۳۶٪ هموزیگوت CC، ۵۲٪ هتروزیگوت CT و ۱۲٪ هموزیگوت TT تشخیص داده شدند و در میان افراد گروه کنترل ۳۸/۵۵٪ هموزیگوت CC، ۵۴/۲۲٪ هتروزیگوت CT و ۷/۲۳٪ هموزیگوت TT مشاهده شدند. نتایج آزمون بیانگر آن است که ژنوتیپ دو گروه بیمار و غیر بیمار تفاوت معنی‌داری ندارند (p > ۰/۰۵). به‌این‌ترتیب، با توجه به یافته‌های این پژوهش، اسنیپ rs2282649 در جمعیت مورد مطالعه با بیماری آلزایمر همراهی نشان نمی‌دهد. همچنین بررسی تعادل هاردی واینبرگ نشان داد که جمعیت مورد بررسی نسبت به جایگاه rs2282649 در تعادل قرار دارد (جدول ۲).

فراوانی ژنوتیپی چندشکلی rs12285364 ژن SORL1 در افراد بیمار و کنترل: توزیع ژنوتیپی چندشکلی rs12285364 برای افراد مبتلابه آلزایمر و افراد کنترل محاسبه گردید. در این بررسی در بین افراد مبتلا ۹۳٪ هموزیگوت CC، ۷٪ هتروزیگوت CT و صفر درصد هموزیگوت TT تشخیص داده شدند و در میان افراد گروه کنترل ۹۰/۳۶٪ هموزیگوت CC،۹/۶۴٪ هتروزیگوت CT و صفر درصد هموزیگوت TT مشاهده شدند. بر اساس محاسبات آماری توزیع ژنوتیپی، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل وجود نداشت. نتایج آزمون بیانگر آن است که ژنوتیپ دو گروه بیمار و غیر بیمار تفاوت معناداری ندارند (p > ۰/۰۵). به این ترتیب، با توجه به یافته‌های این پژوهش، اسنیپ rs12285364 در جمعیت مورد مطالعه با بیماری آلزایمر همراهی نشان نمی‌دهد. همچنین بررسی تعادل هاردی واینبرگ نشان داد که جمعیت مورد بررسی نسبت به جایگاه rs12285364 در تعادل قرار دارد (جدول ۲).

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپ‌های اسنیپ‌های (rs12285364, rs2282649)

نام اسنیپ	ژنوتیپ	بیمار(۱۰۰نفر)	سالم(۸۳ نفر)	OR (95%CI)	p-value	H.W
Rs2282649	CC	۳۶(٪۳۶)	۳۲(٪۳۸/۵۵)	۰/۸۹۷ ۰/۴۸۵-۱/۶۵۶	۰/۷۰۹	۰/۲۹
	TC	۵۲(٪۵۲)	۴۵(٪۵۴/۲۲)	۰/۹۱۵ ۰/۵۰۵-۱/۶۵۶	۰/۷۵۳	
	TT	۱۲(٪۱۲)	۶(٪۷/ ۲۳)	۱/۷۵۰ ۰/۶۱۱-۵/۱۲۶	۰/۲۵۳	
Rs12285364	CC	۹۳(٪۹۳)	۷۵(٪۹۰/۹۳۶)	۱/۴۱۷ ۰/۴۶۷-۴/۳۷۸	۰/۵	۰/۹۲
	TC	۷(٪۷)	۸(٪۹/۶۴)	۰/۷۰۶ ۰/۲۲۸-۲/۱۴۲	۰/۴۹۹	
	TT		-	-		

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

فراوانی آللی افراد مبتلا به آلزایمر و کنترل مربوط به چندشکلی rs12285364,rs2282649: در محاسبه‌ی توزیع آللی rs2282649 برای این چندشکلی فراوانی آلل C برای گروه کنترل ۶۵/۶۶٪ و برای گروه بیمار ۶۲٪ است. فراوانی آلل T برای گروه کنترل ۳۴/۳۴٪ و در گروه بیمار ۳۸٪ به دست آمد و برای rs12285364 فراوانی آلل C برای گروه کنترل ۸۹/۷۵٪ و برای گروه بیمار ۹۶/۵٪ است. فراوانی آلل T برای گروه کنترل ۱۰/۲۵٪ و در گروه بیمار ۳/۵٪ به دست آمد. نتایج آزمون بیانگر آن است که فراوانی آلل‌های C و T در هر دو اسنیپ در دو گروه بیمار و غیر بیمار تفاوت معنی‌دار ندارند ($p > ۰/۰۵$). به این‌ترتیب، با توجه به یافته‌های این پژوهش، آلل‌های این اسنیپ‌ها با بیماری آلزایمر در جمعیت مورد مطالعه همراهی نشان نمی‌دهند (جدول۳).

جدول ۳. فراوانی الل‌های (rs12285364,rs2282649)

نام اسنیپ	الل	بیمار	سالم	OR (95%CI)	p-value
Rs2282649	C	۱۲۶(٪۶۲)	۱۰۹(٪۶۵/۶۶)	۰/۸۵۳ ۰/۴۶۰–۱/۵۸۳	۰/۵۹۰
	T	۷۴(٪۳۸)	۵۷(٪۳۴/۳۴)	۱/۱۷۲ ۰/۶۳۲–۲/۱۷۶	۰/۵۹۰
Rs12285364	C	۱۹۳(٪۹۶/۵)	۱۴۹(٪۸۹/۷۵)	۳/۱۴۹ ۰/۳۲۸–۱۳/۳۹۹	۰/۶
	T	۷(٪۳/۵)	۱۷(٪۱۰/۲۵)	۰/۳۱۸ ۰/۰۷۵–۱/۲۱۴	۰/۵۹

بحث

بیماری آلزایمر یک اختلال پیش‌رونده‌ی مغزی است که با کاهش تدریجی حافظه باعث اختلال در فعالیت‌های روزانه فرد می‌شود. با افزایش امید به زندگی و مسن‌شدن جمعیت در آینده، تحقیقات در زمینه‌ی این بیماری رو به افزایش است. تحقیقات نشان داده است عوامل زیادی در بیماری آلزایمر دخالت دارند(۱۷). درواقع بیماری آلزایمر یک اختلال چند عاملی است و تعاملات پیچیده بین عوامل ژنتیک، اپی ژنتیک و محیط باعث ظهور بیماری آلزایمر می‌شود. از عوامل ژنتیکی دخیل در این بیماری می‌توان به آمیلوئید بتا و پروتئین تاو اشاره کرد(۱۸). آمیلوئید بتا یک متالوپروتئین (Metalloprotein) خود جمع شونده‌ی با ۳۹–۴۳ اسیدآمینه است که از شکافت پروتئولیتیکی (Proteolytic) پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا (Amyloid precursor protein)(APP) حاصل می‌شود(۱۹). شکست APP به ترتیب توسط عملکرد آلفا-سکرتاز (α-secretase) یا بتاسکرتاز (β-secretase) و گاماسکرتاز (γ-secretase) صورت می‌گیرد. درواقع پردازش قسمت اعظم APP توسط آلفاسکرتاز صورت می‌گیرد و منجر به ایجاد محصولات غیر آمیلوئیدوژنیک (Non-amyloidogenic) می‌شود(۲۰). پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا که پردازش نشده از سطح سلول به اندوزوم داخلی برگشت داده می‌شود در بخش‌های آندوسیتیک، APP توسط بتاسکرتاز و گاماسکرتاز پردازش می‌شود(۲۲و۲۱). تجمع داخل سلولی(۲۳) و همچنین ترشح پپتیدهایAβ، توسط اگزوزوم‌ها(۲۴) و سایر روش‌های اگزوسیتوز(۲۵)، باعث افزایش بار آمیلوئیدی مغز می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهند که SORL1 به عنوان یک گیرنده

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

مرتب‌سازی عصبی با پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا در تعامل بوده و بر نقل و انتقالات سلولی و پردازش پروتئولیتیک این پروتئین در سلول‌های مغز تأثیر می‌گذارد به طوری که APP را به محوطه گلژی محدود می‌کند و حمل‌ونقل به سطح سلول و پردازش پروتئولیتیک آن را کاهش می‌دهد(۶). موتاسیون‌هایی در این ژن سبب مهار فعالیت ژن می‌شوند و همچنین واریانت‌های مختلف از این ژن سبب کاهش بیان ژن شده و منجر به افزایش میزان Aβ می‌شوند که ممکن است این پدیده یک عامل شروع‌کننده برای بیماری آلزایمر باشد. بسیاری از اسنیپ‌های SORL1 در آلزایمر نقش ندارند ولی برخی بر بیان و فعالیت SORL1 اثر دارند. اسنیپ‌های نانکدینگ ممکن است از طریق تغییر در رونویسی SORL1 کار کنند. این اسنیپ‌ها شامل واریانت‌های کد شده و غیر کد شده در دو هاپلوتایپ در نواحی ´۳ و ´۵ بر روی کروموزوم انسانی 11q23_q24 می‌باشند(۱۲). تاکنون چندین مطالعه به بررسی ارتباط اسنیپ‌های rs2282649 و rs12285364 با بیماری آلزایمر پرداخته‌است که نتایج متفاوتی حاصل شده است. در پژوهشی، با روش whole-genome microarrays، ژن SORL1 جزو ژن‌هایی عنوان شد که با اختصاصیت بالا در خون بیماران آلزایمری بیان می‌شود(۲۶). وانگ و همکاران (۲۰۱۶)در یک مطالعه متاآنالیزی بر روی چند شکلی‌های ژن SORL1 همراهی آن‌ها را در آلزایمر دیررس مورد بررسی قراردادند. این مطالعه شامل ۳۵ فرد بیمار و کنترل بود که در آن در کل ۱۵ اسنیپ را مورد بررسی قرار دادند.آن‌ها نشان دادند که ۳ اسنیپ شامل rs2070045*G s2282649*T،rs12285364*T با افزایش خطر ابتلا به AD همراهی دارد(۱۴).کیمورا و همکاران(۲۰۰۹) اثرات خطر را در سطح بزرگ شامل ۴۳۷ فرد مبتلابه آلزایمر دیررس و ۴۱۵ نمونه کنترل از جمعیت ژاپن مورد بررسی قراردادند. ۴ اسنیپ، از بین ۸ اسنیپ به‌صورت چشمگیری با بیماری آلزایمر همراهی نشان دادند(۲۷). میاشیتا و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه(Genome-Wide Association Study) سه مرحله‌ای ثابت کردند که SORL1 به‌صورت ژنتیکی با آلزایمر دیررس همراه است.این مطالعه بر روی سه جمعیت ژاپن، کره و مردمان قفقازی انجام شد(۲۸) . همچنین نتایج مطالعات گائو(Gao) و همکاران(۲۰۱۴) بر روی اسنیپ‌های rs2070045 (SNP19), rs3824968 (SNP24) , rs2282649 (SNP23) در جمعیت هان چین ارتباط برخی از هاپلوتیپ های این سه اسنیپ با MCI (Mild Cognitive Impairment) را تأیید کرد(۲۹). با توجه به نتایج متناقض به‌دست‌آمده از مطالعات قبلی در جمعیت‌های مختلف و اهمیت این ژن در ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر در مطالعه حاضر دو اسنیپ (rs12285364,rs2282649) در جمعیت آذری شمال غرب ایران مورد آنالیز قرار گرفت و نتایج حاصل نشان داد که هیچ‌کدام از آن‌ها با بیماری آلزایمر در جمعیت مورد مطالعه همراهی معنی‌داری ندارد. نتایج حاصل از این پژوهش با نتایج حاصل از پژوهش‌های مذکور در بالا هم‌خوانی نداشت. این عدم تطابق می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی و زمینه ژنتیکی جمعیت‌های مورد مطالعه باشد. با این‌وجود نتایج حاصل از این پژوهش با نتایج برخی دیگر از مطالعات مطابقت نشان می‌دهد. به‌عنوان‌مثال ریان مینستر و همکاران (۲۰۰۸)طی مطالعه‌ای که بر روی ۶ اسنیپ از ژن sorl1 در جمعیت قفقازی آمریکایی انجام دادند، عنوان کردند که هیچ ارتباط معنی‌داری بین این ژن و بیماری آلزایمر وجود ندارد(۳۰). همچنین در مطالعه‌ای که Guven و همکاران(۲۰۱۹) در ترکیه، در سال ۲۰۱۸، درباره ۲۵۷ فرد مبتلابه آلزایمر و۴۱۴ فرد سالم انجام دادند، برای اسنیپ rs2282649 نتایج آماری معنی‌داری به دست نیامد(۳۱). علاوه بر آن، لی و همکاران(۲۰۰۹) در یک مطالعه، ۷ اسنیپ rs641120, rs668387, rs689021) rs2282649, rs3824968, rs1699102, و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

rs1010159) را موردبررسی قراردادند و نتایج نشان داد که شواهد ژنی برای همراهی بین اسنیپ‌های SORL1 و بیماران AD وجود ندارد(۳۲).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اسنیپ‌های rs12285364 وrs2282649 در ژن SORL1 در جمعیت آذری شمال غرب ایران با بیماری آلزایمر همراهی ندارند و این نتایج با نتایج مطالعات در جمعیت‌های ترکیه و قفقاز مطابق بوده اما با نتایج مطالعات در جمعیت‌های چین، کره و ژاپن مغایرت دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پایان‌نامه کارشناسی ارشدخانم یاسمن همپانژاد است. نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز و از تمام کسانی که در انجام این پروژه همکاری و حمایت نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1.Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement. 2013; 9(1):63-75.
2. Hooijmans CR, Kiliaan AJ.Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. Eur J Pharmacol. 2008; 585: 176-96.
3.Tarkesh N, Rahgozar M, Biglarian A, Khorram Khorshid H . Identification of Genetic Polymorphism Interactions in Sporadic Alzheimer's disease Using Logic Regression. IRJ. 2011: 9(2): 45-50
4. Shibata N, Kawarai T, Lee JH, Lee HS, Shibata E, Sato C, et al. Association studies of cholesterol metabolism genes (CH25H, ABCA1 and CH24H) in Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2006; 391(3):142-6.
5.Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer disease: a review. JAMA neurology. 2016; 73(7):867-74.
6. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. Nat Genet Nat Genet. 2007; 39(2):168-77.
7. Dodson SE, Andersen OM, Karmali V, Fritz JJ, Cheng D, Peng J, et al. Loss of LR11/SORLA enhances early pathology in a mouse model of amyloidosis: evidence for a proximal role in Alzheimer's disease. J Neurosci. 2008; 28:12877–12886.
8. Sager KL, Wuu J, Leurgans SE, Rees HD, Gearing M, Mufson EJ, et al. Neuronal LR11/sorLA expression is reduced in mild cognitive impairment. Ann Neurol. 2007; 62(6):640-7.
9.Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. Biol Psychiatry. 2015; 77(1):43-51.
10. Feng X, Hou D, Deng Y, Li W, Tian M, Yu Z. SORL1 gene polymorphism association with late-onset Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2015; 584:382-9.
11. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. Nat Genet. 2013; 45(12):1452-8.
12.Andersen OM, Rudolph IM, Willnow TE. Risk factor SORL1: from genetic association to functional validation in Alzheimer's disease. Acta neuropathologica. 2016; 132(5):653-665.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

13.Alexopoulos P, Guo LH, Kratzer M, Westerteicher C, Kurz A, Perneczky R. Impact of SORL1 single nucleotide polymorphisms on Alzheimer's disease cerebrospinal fluid markers. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011; 32(3): 164–170.
14.Wang Z, Lei H, Zheng M, Li Y, Cui Y, Hao F. Meta-analysis of the Association between Alzheimer Disease and Variants in GAB2, PICALM, and SORL1. Mol Neurobiol. 2016; 53(9):6501-6510.
15.Tan EK, Lee J, Chen CP, Teo YY, Zhao Y, Lee WL.SORL1 haplotypes modulate risk of Alzheimer's disease in Chinese. Neurobiol Aging. 2009; 30(7):1048-51.
16.McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984, 34: 939-944.
17.Mirzaii-Fini F, Dowlati M, Dehghani M, Kouchaki E. Investigating the association of Val/Met polymorphism of the BDNF gene with the incidence of disease in patients with Alzheimer and comparison with healthy elderly people in Iran. Feyz. 2018; 22(6): 617-623.
18.Alagiakrishnan K1, Gill SS, Fagarasanu A. Genetics and epigenetics of Alzheimer's disease. Postgrad Med J. 2012; 88(1043):522-9.
19.Masters CL, Cappai R, Barnham KJ, Villemagne VL. Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. J Neurochem. 2006; 97(6):1700-25.
20.Adlard PA, Tran BA, Finkelstein DI, Desmond PM, Johnston LA, Bush AI. A review of β-amyloid neuroimaging in Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2014; 8:327.
21. Rajendran L, Schneider A, Schlechtingen G, Weidlich S, Ries J, Braxmeier T, et al. Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting. Science. 2008; 320(5875):520-3.
22. Sannerud R, Declerck I, Peric A, Raemaekers T, Menendez G, Zhou L, et al. ADP ribosylation factor 6 (ARF6) controls amyloid precursor protein (APP) processing by mediating the endosomal sorting of BACE1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(34):E559-68.
23.Bayer TA, Wirths O. Intraneuronal Abeta as a trigger for neuron loss: can this be translated into human pathology? Biochem Soc Trans. 2011; 39(4):857-61.
24. Rajendran L, Honsho M, Zahn TR, Keller P, Geiger KD, Verkade P. Alzheimer's disease beta-amyloid peptides are released in association with exosomes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(30):11172-7.
25.Annunziata I, Patterson A, Helton D, Hu H, Moshiach S, Gomero E, Nixon R, d'Azzo A. Lysosomal NEU1 deficiency affects amyloid precursor protein levels and amyloid-beta secretion via deregulated lysosomal exocytosis. Nat Commun. 2013; 4:2734.
26. Bai Z, Stamova B, Xu H, Ander BP, Wang J, Jickling GC, et al. Distinctive RNA expression profiles in blood associated with Alzheimer's disease after accounting for white matter hyperintensities. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014; 28(3):226-33.
27. Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Akatsu H, Kudo T, Kamino K, Takeda M. SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease in a Japanese population. Neurosci Lett. 2009 18; 461(2):177-80.
28. Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, et al. SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians. PLoS One. 2013; 8(4):e58618.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]

29. Gao X, Liu M, Sun L, Qin B, Yu H, Yang Z, Qi R, Gao F, et al. SORL1 genetic variants modulate risk of amnestic mild cognitive impairment in northern Han Chinese. Int J Neurosci. 2014;124(4):296-301
30.Minster RL, DeKosky ST, Kamboh MI. No association of SORL1 SNPs with Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2008; 440(2): 190–192.
31. Guven G, Vurgun E, Bilgic B, Hanagasi H, Gurvit H, Ozer E, et al. Association between selected cholesterol-related gene polymorphisms and Alzheimer's disease in a Turkish cohort. Mol Biol Rep. 2019; 46(2):1701-1707.
32. Liu F, Ikram MA, Janssens AC, Schuur M, de Koning I, Isaacs A, et al. A study of the SORL1 gene in Alzheimer's disease and cognitive function. J Alzheimers Dis. 2009; 18(1):51-64.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.46]