Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 2
Pages: 193-199
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.193
Original Article

Association analysis of the rs4891 genetic variant with the risk of age-related hearing loss: a case-control study

Ali Karimian [1], Mohammad Karimian [2*]

[1] Department of ENT, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Science, Kashan, Iran
[2] Department of Molecular and Cell Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

[*]**Corresponding author: Mohammad Karimian**, Department of Molecular and Cell Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
Email: mdkarimian@gmail.com

Received: 4 January 2024 **Revised:** 18 May 2024 **Accepted:** 18 May 2024

Abstract

Background and Aim: Age-related hearing loss (ARHL) is thought to be linked to an increase in oxidative stress in the cochlea. Glutathione S-transferase enzymes (GSTs) play a crucial role as antioxidant enzymes in the cochlea. The aim of this study was to evaluate the association between the rs4891 polymorphism in the GSTP1 gene and the risk of ARHL.

Methods: This case-control study involved the examination of 90 individuals with ARHL and 100 healthy individuals. Genomic DNA was extracted from blood samples, and the PCR-RFLP technique was used to determine the genotypes of the GSTP1-rs4891 polymorphism. Logistic regression analysis was conducted to investigate the relationship between genotypes and the risk of ARHL. The odds ratio and 95% confidence interval were calculated.

Results: The results showed that the TC and CC genotypes were not found to be associated with the risk of ARHL. However, analysis using the dominant model revealed that C allele carriers were at a higher risk of ARHL (P=0.032, 95% CI=0.94-3.23, OR=1.882). Allelic analysis also indicated an association between the C allele and ARHL (P=0.019, 95% CI=1.09-2.65, OR=1.700). Moreover, the CT (P=0.0181, 95% CI=7.8927-1.2127, OR=3.0938) and CC (P=0.0029, 95% CI=64.6308-2.3695, OR=12.3750) mutant genotypes were associated with an increased risk of ARHL with increasing age.

Conclusion: The findings suggest that the GSTP1-rs4891 polymorphism may serve as a molecular risk factor for ARHL, particularly in older individuals. However, further studies with larger sample sizes are warranted to validate these findings.

Keywords: Age-related hearing loss, Glutathione S-transferase, Genetic polymorphism, rs4891

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۲
صفحات: ۱۹۹-۱۹۳
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.193
اصیل پژوهشی

آنالیز وابستگی واریته ژنتیکی rs4891 با خطر ابتلا به کاهش شنوایی مرتبط با سن: یک مطالعه مورد-شاهدی

علی کریمیان [۱]، محمد کریمیان [۲]*

[۱] گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۲] گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۱۴ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۳/۰۲/۲۹ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۲/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: از مکانیسم‌های پیشنهادی برای کاهش شنوایی مرتبط با سن (ARHL)، افزایش قابل توجه استرس اکسیداتیو در حلزون گوش است. آنزیم‌های گلوتاتیون اس ترانسفراز (GSTs) از جمله آنزیم‌های مهم آنتی اکسیدانی فعال در حلزون گوش هستند. در مطالعه حاضر، ارتباط پلی‌مورفیسم rs4891 موجود در ژن GSTP1 با ریسک ابتلا به ARHL ارزیابی گردید.

روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۹۰ فرد مبتلا به ARHL و ۱۰۰ فرد سالم بررسی شد. DNA ژنومی از خون افراد استخراج گردید و ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم GSTP1-rs4891 با استفاده از روش تکنیک PCR-RFLP تعیین شد. ارتباط بین ژنوتیپ‌ها و ریسک ابتلا به ARHL با استفاده از تحلیل رگرسیون لجستیک جهت محاسبه نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ژنوتایپ‌های TC و CC با ریسک ابتلا به ARHL ارتباط نداشتند اما آنالیز مدل غالب نشان داد که حاملین آلل C در معرض ریسک ابتلا به ARHL بودند (P=۰/۰۳۲، ۰,۹۴-۳,۲۳=۹۵ درصد CI، OR=۱/۸۸۲). همچنین آنالیز آللی نشان داد که آلل C با ARHL ارتباط دارد (P=۰/۰۱۹، ۱,۰۹-۲,۶۵=۹۵ درصد CI، OR=۱/۷۰۰). ژنوتایپ‌های موتانت CT (P=۰/۰۱۸۱، ۷,۸۹۲۷-۱,۲۱۲۷=۹۵ درصد CI، OR=۳/۰۹۳۸) و CC (P=۰/۰۰۲۹، ۶۴,۶۳۰۸-۲,۳۶۹۵=۹۵ درصد CI، OR=۱۲/۳۷۵۰) با افزایش سن در ابتلا به ARHL مرتبط بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های حاضر، پلی‌مورفیسم GSTP1-rs4891 می‌تواند برای ARHL، به ویژه در سنین بالاتر، یک فاکتور خطر مولکولی محسوب شود. با این‌حال، انجام مطالعات آتی در حجم نمونه بزرگتر ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها: کاهش شنوایی مرتبط با سن، گلوتاتیون اس ترانسفراز، پلی مورفیسم ژنتیکی، rs4891

*نویسنده مسئول: محمد کریمیان. پست الکترونیک: mdkarimian@gmail.com
آدرس: گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

مقدمه

کاهش شنوایی مرتبط با سن (ARHL) که با عنوان پیرگوشی هم شناخته می شود یک اختلال شنوایی پیچیده و شایع در انسان است [۱]. طبق آمار گزارش شده توسط سازمان بهداشت جهانی، این بیماری با آستانه شنوایی بیشتر از db۲۵ مشخص می شود [۲]. این اختلال را می توان به درجات خفیف، متوسط و شدید طبقه بندی کرد و تقریباً یک سوم افراد بالای ۶۵ سال از اختلال شنوایی رنج می برند. این بیماری به دلیل تغییرات دژنراتیو مربوط به سن در حلزون گوش داخلی و مسیرهای شنوایی رخ می‌دهد که منجر به کاهش قدرت شنوایی در فرکانس‌های بالا، کاهش نمره تمایز گفتار و اختلال در محلی‌سازی منابع صوتی می‌شود [۳, ۴]. تأثیر تجمعی عوامل درونی و بیرونی مانند دژنراسیون آناتومیک، قرار گرفتن در معرض صدا، شرایط پزشکی و درمان‌های مرتبط با آنها و همچنین حساسیت ارثی بر عملکرد حلزون گوش تأثیر می‌گذارد [۵]. یکی از مکانیسم‌های تاثیرگذار پیشنهادی در پاتوفیزیولوژی این بیماری استرس اکسیداتیو می باشد که نقش مهمی در روند پیری و اختلالات مرتبط با آن مانند پیرگوشی دارد. کاهش اکسیژن و افزایش تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) منجر به ایجاد اختلالات شنوایی مرتبط با سن می‌شود [۶, ۷]. افزایش غیرطبیعی سطوح ROS همراه با اختلال میتوکندری منجر به آسیب سلول‌های حلزون گوش داخلی می‌شود [۸]. در یک مطالعه مدل حیوانی، بیان بیش از حد ژن‌های آپوپتوز در پاسخ به آسیب‌های هیپوکسیک در گوش داخلی مشاهده شده است [۹]. سیستم‌های آنتی اکسیدان موجود در سلول های مویی حلزون می تواند از آسیب های ناشی از استرس اکسیداتیو ناشی از صدای بلند و پیری جلوگیری کند. سطوح ویتامین E و C و همچنین پلی مورفیسم ژن‌های دخیل در مسیرهای استرس اکسیداتیو می‌تواند استعداد ابتلا به اختلالات گوش مانند پیرگوشی را تغییر دهد. پلی‌مورفیسم های ژنتیکی خانواده ژنی گلوتاتیون S-ترانسفرازها (GSTs) می-تواند سطح ROS را افزایش دهد که متعاقباً باعث افزایش آسیب سلولی می‌شود [۱۰, ۱۱].

انواع رایج خانواده ژنی گلوتاتیون اس ترانسفراز شامل GSTM1، GSTT1 و GSTP1 می باشد [۱۲]. ناقلان ژن GSTM1 در مقایسه با افراد فاقد این ژن، میزان کمتری از اختلال شنوایی را نشان دادند، در حالی که این مورد برای ژن GSTT1 صادق نبود. این داده‌ها نشان می‌دهد که GSTM، یک آنزیم آنتی اکسیدانی در حلزون گوش پستانداران، ممکن است نقش محافظتی در سلول‌های مویی حلزون انسان در برابر صدا یا آسیب های سلولی مرتبط با سن داشته باشد. همچنین، یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)، با شماره شناسه rs1695، در توالی کدکننده GSTP1 وجود دارد که منجر به جایگزینی والین به ایزولوسین می‌شود و ممکن است منجر به ایجاد پیرگوشی شود [۱۳, ۱۴]. یک پلی مورفیسم رایج دیگر در ژن GSTP1 موجود است که شناسه آن rs4891 می باشد. این پلی مورفیسم یک واریته اگزونی مترادف می باشد که در اگزون آخر ژن قرار دارد و سبب جایگزینی نوکلئوتید سیتوزین بجای تیمین در جایگاه ۵۵۵ ژن می شود. مطالعه قبلی ما بر روی برخی از پلی مورفیسم های موجود در خانواده ژنی GSTs انجام شد [۱۱]. با این حال، مطالعات کمی به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژنی در خانواده GSTs و کاهش شنوایی مرتبط با سن، به‌ویژه در جمعیت ایرانی پرداخته‌اند. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم GSTP1-rs4891 و پیرگوشی در یک جمعیت ایرانی می‌باشد.

روش‌ها

شرکت کنندگان در مطالعه، نمونه گیری و استخراج DNA

مطالعه حاضر یک تحقیق مورد-شاهدی شامل ۹۰ فرد مبتلا به پیرگوشی به عنوان گروه مورد و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد می باشد. محاسبه حجم نمونه با استفاده از نرم افزار ClinCalc و با در نظر گرفتن میزان معناداری (α) برابر ۰٫۰۵ و توان مطالعه برابر ۸۰٪ انجام شد [۱۵] و نمونه ها بصورت تصادفی از افراد مراجعه کننده به بیمارستان متینی کاشان، طی سال‌های ۱۴۰۰-۱۳۹۷ انتخاب شدند. این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان قرار گرفت و کلیه شرکت کنندگان پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. معیارهای تشخیص پیرگوشی به شرح زیر بود: ۱- پرده گوش سالم (بدون جراحی). ۲) عدم سابقه تروما در استخوان تمپورال، ۳) آستانه شنوایی فرد بیش از ۳۰ دسی بل. تشخیص پیرگوشی در افراد مورد مطالعه به تایید پزشک متخصص گوش و حلق و بینی رسید. معیارهای ورود شرکت کنندگان به مطالعه در گروه کنترل، سلامت کامل شنوایی فرد و آستانه شنوایی کمتر از ۲۰ دسی بل بود. همه شرکت کنندگان گروه کنترل و بیمار از بین افراد فاقد سابقه ناشنوایی ناشی از سر و صدا یا داروهای اتوتوکسیک، جراحی قبلی گوش، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری های تحلیل برنده عصبی، سرطان و غیره انتخاب شدند. در نهایت، ۲ میلی لیتر خون از هر شرکت کننده گرفته شد و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد ذخیره شد. سپس DNA ژنومی نمونه ها با استفاده از کیت تجاری سیناکلون (تهران، ایران) طبق دستورالعمل سازنده استخراج شد.

تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم GSTP1-rs4891

ژنوتیپ واریته ژنتیکی GSTP1 (rs4891) با استفاده از روش پلی مورفیسم قطعات طولی محدود شونده مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR-RFLP) تعیین شد. در این روش، قطعات ژنی حاوی SNP فوق الذکر توسط توالی پرایمرها و زمان و دما که در جدول ۱ به تفصیل آمده است، تکثیر شدند. واکنش زنجیره ای پلیمراز در حجم ۲۰ میکرولیتر شامل ۱۰ میکرولیتر از Master

(Mix (2X، 0.15 میکرومولار از هر کدام از پرایمرهای سنس و آنتی سنس، و ۴۰ نانوگرم نمونه DNA انجام شد. تمامی مواد مصرفی PCR از شرکت سیناژن (تهران، ایران) خریداری شد. پس از فرآیند PCR، حدود ۰/۱ میکروگرم از محصولات PCR حاوی پلی مورفیسم rs4891 توسط ۵ واحد اندونوکلئاز محدود BaeGI بر اساس دستورالعمل سازنده هضم شدند. این سه آنزیم از شرکت Fermentas (Sankt Leon-Rot، آلمان) خریداری شد. ژنوتیپ های پلی مورفیسم مذکور با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز ۱,۵ درصد شناسایی شدند. در نهایت، جهت تایید رویه PCR-RFLP ، پنج درصد از نمونه ها مجددا تعیین ژنوتایپ شدند.

جدول ۱. توالی پرایمرها، ویژگی های قطعه تکثیر شده و برنامه PCR

الف) ویژگی های پرایمر

ژن	شناسه SNP	نام پرایمر	توالی	اندازه محصول
GSTP1	rs4891	GST-F GST-R	5′-TCGCTGACTACAACCTGC-3′ 5′-AAGCCACTGACTGTGCTG-3′	۳۶۹ جفت باز

ب) برنامه PCR

ژن	دناتوراسیون اولیه	تعداد سیکل	دناتوراسیون	اتصال	تکثیر	تکثیر نهایی
GSTP1	۹۴ درجه سانتیگراد (۵ دقیقه)	۳۵	۹۴ درجه سانتیگراد (۴۵ ثانیه)	۵۷ درجه سانتیگراد (۴۵ ثانیه)	۷۲ درجه سانتیگراد (۴۵ ثانیه)	۷۲ درجه سانتیگراد (۵ دقیقه)

آنالیز آماری

برای مقایسه فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها بین گروه مورد و شاهد و همچنین برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ (HWE) از آزمون کای مربع استفاده شد. ارتباط هر یک از آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها با خطر پیرگوشی توسط نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (95%CI) ارزیابی شد. متغیرهای کمی پیوسته توسط t-test مستقل و متغیرهای کیفی توسط آزمون کای مربع، آنالیز شدند. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۹ با سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان تایید شد (IR.KAUMS.MEDNT.REC.1397.075).

نتایج

در این مطالعه، میانگین سنی افراد گروه کنترل و بیمار به ترتیب برابر با ۶۱/۰۷±۴/۱۴ و۶۰/۰۱±۴/۱۳ بود که اختلاف آنها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین، فراوانی زنان شرکت کننده در گروه کنترل و بیمار به‌ترتیب برابر با ۴۳ درصد و ۴۲/۲۲ درصد بود و فراوانی مردان شرکت کننده در گروه کنترل و بیمار به‌ترتیب برابر با ۵۷ درصد و ۵۷/۸۷ درصد بود که این اختلاف هم از لحاظ آماری معنی دار نبود. بنابراین گروه کنترل و بیمار از لحاظ دو متغیر مخدوش کننده سن و جنس همسان بودند. اما میانگین آستانه شنوایی در گروه کنترل و بیمار به ترتیب برابر با ۱۰/۹۲±۴/۷۳ و ۹/۷۴±۵۲/۸۸ بود که اختلاف آنها از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱).

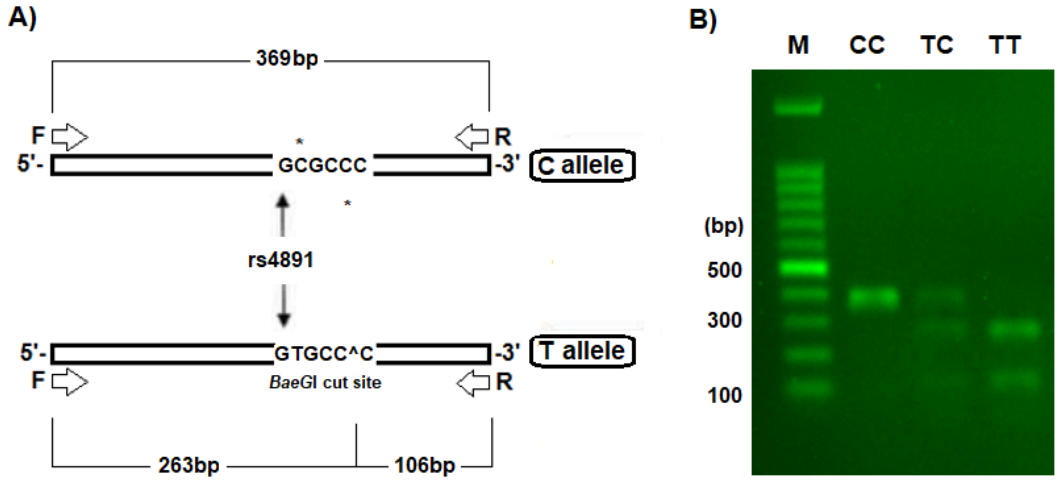
نتایج تعیین ژنوتیپ

پس از استخراج DNAی ژنومی و الکتروفورز آنها روی ژل آگارز، یک باند سنگین با تحرک پایین روی ژل مشاهده شد. پس از تکثیر قطعه حاوی پلی مورفیسم rs4891 به‌وسیله تکنیک PCR و بارگذاری روی ژل آگارز، یک باند ۳۶۹ جفت بازی مشاهده شد. پس از هضم آنزیمی این قطعه توسط آنزیم محدودکننده BaeGI سه الگوی متفاوت برای نمونه‌های مختلف ایجاد شد. نمونه‌های با ژنوتایپ TT، روی ژل آگارز باندهای ۱۰۶ و ۲۶۳ جفت بازی تشکیل دادند. نمونه‌های با ژنوتایپ CC دست نخورده باقی ماندند و روی ژل آگارز یک باند ۳۶۹ جفت بازی تشکیل دادند. در حالی‌که نمونه های هتروزیگوت TC هر سه باند ۳۶۹، ۲۶۳ و ۱۰۶ جفت بازی را روی ژل آگارز نشان دادند.

توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم rs4891

نتایج مطالعه ارتباط ژنتیکی برای واریته ژنتیکی مورد مطالعه در جدول ۲ خلاصه شده است. داده‌های ما نشان داد که توزیع ژنوتیپ برای پلی‌مورفیسم مذکور در هر دو گروه شاهد (P=۰/۲۸۰؛χ2=۱/۱۶۶) و مورد (χ2=۰/۵۵۷؛ P=۰/۴۵۶) در محدوده معیارهای تعادل هاری–واینبرگ قرار داشت. همچنین R-Squared و Adjusted R-Squared به‌ترتیب برابر با ۰/۷۶۹۳ و ۰/۵۳۸۷ محاسبه شد. فراوانی ژنوتایپ‌های TT، TC و CC در گروه بیمار به‌ترتیب ۴۳/۳۳٪، ۴۲/۲۲٪ و ۱۴/۴۵٪ بود. این درحالی است که این مقادیر در گروه سالم به ترتیب ۵۹٪، ۳۳٪ و ۸٪ بود. آنالیز آماری نشان داد ژنوتایپ TC با ریسک ابتلا یه پیرگوشی ارتباط ندارد (P=۰/۰۷۸، ۰,۹۴–۳,۲۳=۹۵ درصد CI، OR=۱/۷۴۲). ژنوتایپ CC هم با ریسک ابتلا به پیرگوشی ارتباط نداشت (P=۰/۰۶۹، ۰,۹۳–۶,۴۸=۹۵ درصد CI، OR=۲/۴۵۸). اما آنالیز مدل غالب (TC+CC vs. TT) نشان داد که حاملین آلل C در معرض ریسک ابتلا به پیرگوشی بودند (P=۰/۰۳۲، ۳,۲۳– ۰,۹۴=۹۵ درصد CI، OR=۱/۸۸۲). آنالیز آللی هم نشان داد که آلل C با پیرگوشی ارتباط دارد (P=۰/۰۱۹، ۱,۰۹–۲,۶۵=۹۵ درصد CI، OR=۱/۷۰۰).

ارتباط پلی مورفیسم rs4891 با پیرگوشی در سن بالای ۶۰ سال (میانگین سنی گروه بیمار) و همچنین آستانه شنوایی بالای ۵۲ (میانگین آستانه شنوایی گروه بیمار) دسی بل هم بررسی شد. نتایج آنالیز طبقه بندی شده بر اساس سن و آستانه شنوایی در جدول ۳ خلاصه شده است. داده‌های ما نشان داد که ژنوتایپ های موتانت CT (P=۰/۰۱۸۱، ۷٫۸۹۲۷-۱٫۲۱۲۷=۹۵ درصد CI، OR=۳/۰۹۳۸) و CC (P=۰/۰۰۲۹، ۶۴٫۶۳۰۸-۲٫۳۶۹۵=۹۵ درصد CI، OR=۱۲/۳۷۵۰) با افزایش سن در ابتلا به پیرگوشی مرتبط هستند. درحالی‌که پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در هیچ یک از مدل‌های ژنتیکی CT vs. TT (P=۰/۷۴۶۲) و CC vs. TT (P=۰/۷۳۶۷) با آستانه شنوایی بالاتر از ۵۲ دسی بل مرتبط نیست



شکل ۱. الگوی برش و PCR-RFLP برای پلی مورفیسم rs4891. یک جایگاه برش در قطعه تکثیر شده حاوی واریته rs1695 وجود دارد (A). پس از هضم آنزیم برای آلل C قطعه ۳۶۹ جفت باز و برای آلل T دو قطعه ۱۰۶ جفت باز و ۲۶۳ جفت باز ایجاد می شود (B). حرف M نشان دهنده لدر 100bp می‌باشد.

جدول ۲. توزیع آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسم rs4891

ژنوتیپ/آلل	گروه کنترل n=۱۰۰	گروه بیمار n=۹۰	نسبت شانس ۹۵CI درصد	مقدار احتمال
TT	(۰/۵۹)۵۹	(۳۳/۴۳)۳۹	–	–
TC	(۰/۳۳)۳۳	(۲۲/۴۲)۳۸	(۲۳/۳-۹۴/۰)۷۴۲/۱	۰۷۸/۰
CC	(۰/۰۸)۸	(۴۵/۱۴)۱۳	(۴۸/۶-۹۳/۰)۴۵۸/۲	۰۶۹/۰
TC+CC	(۰/۴۱)۴۱	(۶۷/۵۶)۵۱	(۳۵/۳-۰۶/۱)۸۸۲/۱	۰۳۲/۰
T	(۵۰/۷۵)۱۵۱	(۴۴/۶۴)۱۱۶	–	–
C	(۵۰/۲۴)۴۹	(۵۶/۳۵)۶۴	(۶۵/۲-۰۹/۱)۷۰۰/۱	۰۱۹/۰

نسبت شانس (OR; Odds ratio)؛ نتایج معنی‌دار با فونت برجسته نشان داده شده است.

جدول ۳. آنالیز طبقه بندی شده بر اساس سن و آستانه شنوایی

ویژگی	توزیع ژنوتیپی		
	TT	CT	CC
سن (بر حسب سال)			
≥۶۰/<۶۰	۱۲/۲۷	۲۲/۱۶	۱۱/۲
نسبت شانس	(۰/۱ مرجع)	۰۹۳۸/۳	۳۷۵۰/۱۲
(۹۵CI درصد)		(۸۹۲۷/۷-۲۱۲۷/۱)	(۶۳۰۸/۶۴-۳۶۹۵/۲)
مقدار احتمال		۰۱۸۱/۰	۰۰۲۹/۰
آستانه شنوایی (بر حسب دسی بل)			
≥۵۲/<۵۲	۲۵/۱۴	۲۳/۱۵	۹/۴
نسبت شانس	(۰/۱ مرجع)	۸۵۸۷/۰	۲۶۰۰/۱
(۹۵CI درصد)		(۱۶۰۳/۲-۳۴۱۳/۰)	(۸۴۷۴/۴-۳۲۷۵/۰)
مقدار احتمال		۷۴۶۲/۰	۷۳۶۷/۰

نسبت شانس (OR; Odds ratio)؛ نتایج معنی‌دار با فونت برجسته نشان داده شده است.

بحث

پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی می‌تواند نقش مهمی در درک پاتوژنز و پیشرفت انواع بیماری‌ها از قبیل پیرگوشی ایفا کند. برخی از کاربردهای بالقوه پلی‌مورفیسم ژنتیکی در پیرگوشی شامل ارزیابی خطر و غربالگری، رویکردهای درمانی شخصی، شناسایی اهداف درمانی و نشانگرهای پیش آگهی می‌باشد. به طور کلی، کاربرد پلی مورفیسم های ژنتیکی در پیرگوشی می‌تواند به درک بهتر علت، عوامل خطر و پیشرفت بیماری کمک کند و در نهایت منجر به رویکردهای شخصی‌تر و مؤثرتر برای پیشگیری، تشخیص و درمان شود. هدف از این مطالعه تجزیه و تحلیل ارتباط تنوع ژنتیکی rs4891 با حساسیت ابتلا به کاهش شنوایی مرتبط با سن در یک جمعیت ایرانی می‌باشد. مطالعه ما نشان داد که ژنوتایپ های TC و CC با ریسک ابتلا یه پیرگوشی ارتباط ندارد. اما آنالیز مدل غالب نشان که حاملین آلل C در معرض ریسک ابتلا به پیرگوشی بودند. آنالیز آللی هم نشان داد که آلل C با خطر پیرگوشی ارتباط دارد. آنالیز طبقه بندی شده بر اساس سن و آستانه شنوایی نشان داد که ژنوتایپ‌های موتانت CT و CC با افزایش سن در ابتلا به پیرگوشی مرتبط است. درحالیکه پلی مورفیسم مورد مطالعه در هیچ یک از مدل‌های ژنتیکی CT vs. TT و CC vs. TT با آستانه شنوایی بالاتر از ۵۲ دسی بل مرتبط نیست. بنابراین مشخص می‌شود که با افزایش سن، اثر پلی مورفیسم rs4891 بر ریسک ابتلا به پیرگوشی بیشتر می‌شود. مطالعه قبلی ما روی پلی‌مورفیسم GSTP1-rs1695 با ریسک ابتلا به پیرگوشی ارتباط ندارد. با اینحال برخی پلی مورفیسم های دیگر از قبیل ژنوتیپ‌های نول GSTT1 و GSTM1 با خطر ابتلا به پیرگوشی ارتباط داشت [۱۱]. همچنین یک مطالعه دیگر در جمعیت ترکیه نشان داد که پلی-مورفیسم‌های موجود در ژن‌های GSTM1، GSTT1 و GSTP1 با کاهش شنوایی مرتبط با سن ارتباط ندارد [۱۳]. مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۰ نشان داد که ژنوتیپ نول GSTM1 در اسپانیایی‌های سفیدپوست نسبت به غیر اسپانیایی‌های سفیدپوست شایع‌تر بود، اما ژنوتیپ‌های GSTT1 به‌طور مساوی در دو گروه حضور داشتند [۱۶]. یک مطالعه دیگر در سال ۲۰۱۶ بر روی ارتباط برخی ژن‌های آنتی اکسیدان و ریسک ابتلا به پیرگوشی انجام شد و نتایج نشان داد که پلی مورفیسم نول GST T1/M1 با ریسک ابتلا به پیرگوشی در جمعیت هندی ارتباط دارد [۱۷]. تفاوت‌های مختلف در نتایج مطالعات مشابه ممکن است به دلیل اختلافات جغرافیایی، نژادی، عوامل محیطی و سایر عوامل مشابه، ایجاد شود. تحقیقات مشاهداتی قبلی در مورد از دست دادن شنوایی و نقش نژاد همیشه نشان داده است که نژاد سیاه با ۶۰ تا ۷۰٪ احتمال کمتری نسبت به نژاد سفید در معرض خطر کاهش شنوایی وابسته به سن هستند [۱۸, ۱۹]. مطالعه دیگری نشان داد که رنگ پوست و عملکرد ملانوسیت در حلزون، مکانیسم حفاظتی اصلی توضیح دهنده همبستگی نژاد با ARHL است [۲۰].

مطالعات حیوانی قویاً پیشنهاد کرده‌اند که اثرات تجمعی استرس اکسیداتیو می‌تواند آسیب‌های ماکرومولکولی را تحریک کرده و با ایجاد ARHL در سلول‌های حلزون گوش، آپوپتوز را القا کند [۱۹]. برخی گزارش‌های دیگر انواع مختلفی از عوامل خطر را برای ARHL در انسان نشان داده‌اند که از جمله آنها می‌توان به پیری حلزون، عوامل محیطی از جمله قرار گرفتن در معرض صدا، تصلب شرایین، سبک زندگی از جمله سیگار کشیدن، و استعداد ژنتیکی اشاره کرد. برخی از ژن‌های مهم و شناخته شده مرتبط با استرس اکسیداتیو وجود دارد که می‌توانند حلزون گوش را در مقابل استرس اکسیداتیو محافظت کند؛ به‌عنوان مثال، CYP1A1 به-عنوان یک آنزیم آنتی‌اکسیدان، نقش مهمی در سم‌زدایی ناشی از مواد زنوبیوتیک و استرس اکسیداتیو ناشی از آنها دارد [۲۱]. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مرتبط با گلوتاتیون، شامل GSTها، ترکیب گلوتاتیون با زنوبیوتیک ها را کاتالیز می‌کنند و نقش اساسی در محافظت از حلزون در مقابل استرس اکسیداتیو دارند [۲۲]. کاهش سطح فعالیت گلوتاتیون و GST منجر به افزایش حساسیت به آسیب سلولی می‌شود. در سطوح پایین گلوتاتیون، حلزون گوش مستعد آسیب‌های ناشی از صداهای شدید [۱۸] و آسیب ناشی از آمینوگلیکوزیدها است [۲۳].

مطالب ذکر شده در بالا نشان داد که آنزیم‌های دخیل در مسیر استرس اکسیداتیو می‌توانند با پیرگوشی مرتبط باشند. بنابراین، هر گونه تغییر در ساختار، عملکرد و سطح بیان این آنزیم‌ها ممکن است منجر به تغییر میزان خطر ابتلا به این بیماری شود. SNP ها، بر اساس مکانشان روی ژن‌ها، می‌توانند بر عملکرد مولکولی آنها تأثیر بگذارند [۲۴, ۲۵]. تغییرات در بالادست ژن‌ها می‌تواند بر بیان ژن تأثیر بگذارد، در حالی که تغییرات اگزون بر ساختار و عملکرد پروتئین‌ها تأثیر می گذارد [۲۶, ۲۷]. ارزیابی این اثرات بصورت in vitro و in vivo بسیار زمان‌بر و هزینه‌بر است؛ اما استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک و رویکردهای محاسباتی می‌تواند این مشکل را به خوبی حل کند [۲۸, ۲۹]. در این مطالعه، ما پلی مورفیسم rs4891 را ارزیابی کردیم که یک واریته اگزونی اما مترادف بود، بنابراین این پلی‌مورفیسم ممکن است ساختار mRNA و همچنین فرایند اسپلایسینگ را تغییر دهد. بنابراین توصیه می‌شود که مطالعات بیوانفورماتیک بعدی، اثر این پلی مورفیسم را بر دو پارامتر فوق بررسی نمایند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشخص شد که پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs4891 می‌تواند به‌عنوان عامل خطر ژنتیکی برای حساسیت به پیرگوشی، به ویژه در سنین بالاتر، در نظر گرفته شود. با این حال، برای به دست آوردن نتایج دقیق تر، بررسی این چندشکلی ژنتیکی در حجم نمونه بزرگتر ضروری به نظر می‌رسد. از محدودیت های این مطالعه می‌توان به عدم بررسی‌های تعامل های ژن-ژن و ژن-

میط اشاره کرد. تجزیه و تحلیل نشانگرهای استرس اکسیداتیو در نمونه‌های سرمی همراه با پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های آنتی اکسیدانی می‌تواند نتیجه‌گیری دقیق‌تری به همراه داشته باشد، که پیشنهاد می‌گردد، مطالعات آینده در این زمینه متمرکز گردد.

تشکر و قدردانی: مقاله حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شد (شماره طرح: ۹۷۱۱۶).

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Bowl MR, Dawson SJ. Age-Related Hearing Loss. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019; 9(8): a033217. doi:10.1101/cshperspect.a033217
2. Sheffield AM, Smith RJH. The Epidemiology of Deafness. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019; 9(9): a033258. doi:10.1101/cshperspect.a033258
3. Löhler J, Cebulla M, Shehata-Dieler W, Volkenstein S, Völter C, Walther LE. Hearing Impairment in Old Age. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(17): 301-10. doi:10.3238/arztebl.2019.0301
4. Opatwattana C, Utoomprurkporn N. Age-related hearing loss (Presbycusis). Chulalongkorn Med J 2018;62(2).
5. Wang J, Puel JL. Presbycusis: An Update on Cochlear Mechanisms and Therapies. J Clin Med 2020; 9(1). doi:10.3390/jcm9010218
6. Yang W, Zhao X, Chai R, Fan J. Progress on mechanisms of age-related hearing loss. Front Neurosci 2023; 17:1253574. doi:10.3389/fnins.2023.1253574
7. Kishimoto-Urata M, Urata S, Fujimoto C, Yamasoba T. Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Acquired Inner Ear Disorders. Antioxidants (Basel) 2022;11(8). doi:10.3390/antiox11081469
8. Li P, Li S, Wang L, Li H, Wang Y, Liu H, et al. Mitochondrial dysfunction in hearing loss: Oxidative stress, autophagy and NLRP3 inflammasome. Front Cell Dev Biol 2023;11:111977. doi:10.3389/fcell.2023.1119773
9. Riva C, Donadieu E, Magnan J, Lavieille J-P. Age-related hearing loss in CD/1 mice is associated to ROS formation and HIF target proteins up-regulation in the cochlea. Exp Gerontol 2007;42(4):327-36. doi:10.1016/j.exger.2006.10.014
10. Pak JH, Kim Y, Yi J, Chung JW. Antioxidant Therapy against Oxidative Damage of the Inner Ear: Protection and Preconditioning. Antioxidants (Basel) 2020;9(11). doi:10.3390/antiox9111076
11. Karimian M, Behjati M, Barati E, Ehteram T, Karimian A. CYP1A1 and GSTs common gene variations and presbycusis risk: a genetic association analysis and a bioinformatics approach. Environ Sci Pollut Res Int 2020; 27(34):42600-10. doi:10.1007/s11356-020-10144-0
12. Barati E, Karimian M, Nikzad H. Oxidative stress markers in seminal plasma of idiopathic infertile men may be associated with glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes. Andrologia 2020; 52(9):e13703. doi:10.1111/and.13703
13. Ateş NA, Unal M, Tamer L, Derici E, Karakaş S, Ercan B, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in presbycusis. Otol Neurotol 2005; 26(3):392-7. doi:10.1097/01.mao.0000169774.23668.f1
14. Rabinowitz PM, Pierce Wise J, Sr., Hur Mobo B, Antonucci PG, Powell C, Slade M. Antioxidant status and hearing function in noise-exposed workers. Hear Res 2002;173(1-2):164-71. doi:10.1016/S0378-5955(02)00350-7
15. Kane S. Sample Size Calculator. ClinCalc: https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx. Updated July 24, 2019. Accessed May 14, 2024.
16. Bared A, Ouyang X, Angeli S, Du LL, Hoang K, Yan D, et al. Antioxidant enzymes, presbycusis, and ethnic variability. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143(2):263-8. doi:10.1016/j.otohns.2010.03.024
17. Manche SK, Jangala M, Putta P, Koralla RM, Akka J. Association of oxidative stress gene polymorphisms with presbycusis. Gene 2016;593(2):277-83. doi:10.1016/j.gene.2016.08.029
18. Yamasoba T, Nuttall AL, Harris C, Raphael Y, Miller JM. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. Brain Res 1998;784(1-2):82-90. doi:10.1016/S0006-8993(97)01156-6
19. Yamasoba T, Lin FR, Someya S, Kashio A, Sakamoto T, Kondo K. Current concepts in age-related hearing loss: epidemiology and mechanistic pathways. Hear Res 2013; 303:30-8. doi:10.1016/j.heares.2013.01.021
20. Lin FR, Maas P, Chien W, Carey JP, Ferrucci L, Thorpe R. Association of skin color, race/ethnicity, and hearing loss among adults in the USA. J Assoc Res Otolaryngol 2012; 13(1):109-17. doi:10.1007/s10162-011-0298-8
21. Gonzalez FJ. Molecular genetics of the P-450 superfamily. Pharmacol Ther 1990; 45(1):1-38. doi:10.1016/0163-7258(90)90006-N
22. Ohiemi Amedu N, Ajayi E, Adeleye R, Ajose A. Prevalence and characteristics of pediatric hypertelorism: insights from Ugwolawo, Kogi State, Nigeria. Novel Clin Med 2023; 2(3): 120-126. doi: 10.22034/ncm.2023.409800.1107
23. Lautermann J, McLaren J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. Hear Res 1995;86(1-2):15-24. doi:10.1016/0378-5955(95)00049-A
24. Noureddini M, Mobasseri N, Karimian M, Behjati M, Nikzad H. Arg399Gln substitution in XRCC1 as a prognostic and predictive biomarker for prostate cancer: Evidence from 8662 subjects and a structural analysis. J Gene Med 2018; 20(10-11):e3053. doi:10.1002/jgm.3053
25. Karimian M, Nikzad H, Azami-Tameh A, Taherian A, Darvishi FZ, Haghighatnia MJ. SPO11-C631T gene polymorphism: association with male infertility and an in silico-analysis. J Family Reproductive Health 2015; 9(4):155.
26. Karimian M, Momeni A, Farmohammadi A, Behjati M, Jafari M, Raygan F. Common gene polymorphism in ATP-binding cassette transporter A1 and coronary artery disease: A genetic association study and a structural analysis. J Cell Biochem 2020; 121(5-6): 3345-57. doi:10.1002/jcb.29606
27. Karimian M, Ghazaey Zidanloo S, Jahantigh D. Influence of FOXP3 gene polymorphisms on the risk of preeclampsia: a meta-analysis and a bioinformatic approach. Clin Exp Hypertens 2022; 44(3):280-90. doi:10.1080/10641963.2021.2022685
28. Karimian M, Yaqubi S, Karimian Z. The eNOS-G894T genetic polymorphism and risk of preeclampsia: A case-control study, an updated meta-analysis, and a bioinformatic assay. Cytokine 2023; 169: 156283. doi:10.1016/j.cyto.2023.156283
29. Mobasseri N, Nikzad H, Karimian M. Protective effect of oestrogen receptor α-PvuII transition against idiopathic male infertility: a case-control study and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2019;38(4):588-98. doi:10.1016/j.rbmo.2019.01.008

How to Cite this Article:
Karimian A, Karimian M. Association analysis of the rs4891 genetic variant with the risk of age-related hearing loss: a case-control study. Feyz Med Sci J. 2024; 28(2):193-199. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.2.193