Original Article

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

Mirzaii-Fini F[1], Dowlati MA[2*], Dehghani-Ashkezari M[1], Kouchaki-Nasrabadi E[3]

1- Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, I. R. Iran.
2- Anatomical Sciences Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received: 2018/08/21 | Accepted: 2018/10/17

Abstract:

Background: Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the elderly and the genetic and environmental factors interfere with its creation. The *BDNF* gene is responsible for producing a brain-derived neuronal factor. In this disease, the valine66methionine polymorphism and nucleotide changes of 196 (G>A) BDNF are genetic risk factors. This polymorphism has not been investigated in patients with Alzheimer's disease in Iran. This study aimed to provide appropriate information on the prognosis of the disease and the ability to get it.

Materials and Methods: In this case-control study, 73 patients with Alzheimer's disease and 100 healthy controls were evaluated. Blood samples were taken from the subjects and DNA was extracted. After quantitative and qualitative DNA analysis, PCR-RFLP was performed and the results of both groups were analyzed and compared.

Results: Fourteen patients and seven controls had polymorphisms of BDNF gene. Fifty-nine patients had normal allele, 8 patients with heterozygote allele and 6 patients had methionine/methionine allele. In the controls, 93 patients had normal allele, 5 with heterozygote allele and 2 had methionine/methionine allele.

Conclusion: The findings of this study indicate that the increase in valine/methionine polymorphism in the *BDNF* gene in Alzheimer's patients compared to the control group can express the role of this polymorphism in this disease. Also, patients with this polymorphism had a worse clinical status than patients without this polymorphism. Therefore, evaluation of this polymorphism can provide appropriate information about the patient's condition.

Keywords: Alzheimer's disease, *BDNF* gene, Polymorphism, Valine/methionine

* **Corresponding Author.**
Email: dr_dovlati@yahoo.com
Tel: 0098 913 261 4802
Fax: 0098 315 546 7977

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2019; Vol. 22, No 6, Pages 617-623

Please cite this article as: Mirzaii-Fini F, Dowlati MA, Dehghani-Ashkezari M, Kouchaki-Nasrabadi 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*** 2019; 22(6): 617-23.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Val/Met ژن *BDNF* با بروز بیماری در بیماران آلزایمری و مقایسه آن با افراد سالمند سالم در ایران

فاطمه میرزایی فینی [۱]، محمد علی دولتی [۲*]، محمود دهقانی اشکذری [۳]، ابراهیم کوچکی نصرآبادی [۴]

خلاصه:

سابقه و هدف: آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل در سالمندان بوده و عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن دخالت دارند. در آلزایمر تغییر نوکلئوتیدی (G>A)۱۹۶ یا پلی‌مورفیسم والین۶۶-متیونین ژن فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (*BDNF*) ریسک فاکتور می‌باشد. در ایران بررسی این پلی‌مورفیسم در بیماران آلزایمری صورت نگرفته و شاید این مطالعه بتواند در زمینه پیش‌آگهی بیماری و استعداد ابتلا به آن اطلاعات مناسبی را فراهم کند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی ۷۳ نفر بیمار مبتلا به آلزایمر و ۱۰۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل سالم بررسی شدند. از افراد مذکور خون‌گیری به‌عمل آمده و DNA استخراج گردید. پس از بررسی کمی و کیفی DNA آزمایش PCR-RFLP انجام گردیده و نتایج هر دو گروه باهم مقایسه شد.

نتایج: تعداد ۱۴ نفر از بیماران و ۷ نفر از گروه کنترل دارای پلی‌مورفیسم ژن *BDNF* بودند. در بیماران، تعداد افراد دارای آلل نرمال ۵۹ نفر و افراد هتروزیگوت ۸ نفر و افراد دارای آلل متیونین/متیونین ۶ نفر بودند. در گروه کنترل، تعداد افراد نرمال ۹۳ نفر و افراد هتروزیگوت ۵ نفر و افراد دارای آلل متیونین/متیونین ۲ نفر بودند.

نتیجه‌گیری: افزایش تجمع پلی‌مورفیسم والین/متیونین ژن *BDNF* در بیماران آلزایمری نسبت به کنترل می‌تواند نقش این پلی‌مورفیسم را بیان نماید. از نظر بالینی نیز بیماران دارای پلی‌مورفیسم مذکور وضعیت بالینی نامناسب‌تری در مقایسه با بیماران فاقد آن داشتند. بنابراین ارزیابی وجود این پلی‌مورفیسم می‌تواند اطلاعات مناسبی را از وضعیت بیماری ارائه نماید.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، ژن *BDNF*، پلی‌مورفیسم، والین/متیونین

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۹۷، صفحات ۶۲۳-۶۱۷

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease; AD) نوعی بیماری ازبین‌برنده سلول‌های عصبی بوده و مهم‌ترین عامل اختلال تحلیل عصبی در بالغین است. این بیماری با ازدست‌دادن تدریجی و پیش‌رونده آگاهی و حافظه خود را نشان می‌دهد و متداول‌ترین شکل جنون دوره میان‌سالی و پیری است. در حال حاضر، شیوع بیماری در حدود ۱/۵ درصد در بین افراد میان‌سال کشورهای توسعه‌یافته است [۱]. بر طبق اطلاعات انجمن آلزایمر ایران آمار دقیقی از مبتلایان به آلزایمر در ایران وجود ندارد و احتمال می‌رود حدود ۵۰۰ هزار نفر در ایران به آلزایمر مبتلا باشند [۲].

تابلو پاتولوژیک AD با تشکیل پلاک‌های بتا آمیلوئید در قسمت‌های مختلف مغز همراه می‌باشد. اگرچه در AD عموما اختلال در ماده خاکستری مغز وجود دارد، اما مشکلات ماده سفید مغز نیز در آن گزارش شده است. در بروز بیماری آلزایمر عوامل متعدد ژنتیکی دخیل می‌باشند. ژن‌های مربوط به پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) و ژن‌های پرسنیلین ۱ و ۲ و آپولیپوپروتئین E از جمله ژن‌های شناخته شده‌اند و موتاسیون در این سه ژن باعث ایجاد فرم غالب و زودرس بیماری آلزایمر می‌شود. از جمله عوامل ژنتیکی شناخته شده دیگر در بیماری آلزایمر عملکرد ژن فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز (*BDNF*) می‌باشد [۱]. ژن *BDNF* مسئول تولید فاکتور نورون‌زایی مشتق شده از مغز می‌باشد. این فاکتور از خانواده نوروتروپین‌ها بوده و باعث گسترش شبکه عصبی می‌شود. BDNF نقش مهمی در تکامل نورون‌ها و نگه‌داری تراکنش آن‌ها باهم در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی دارد [۳]. این ژن از نظر جایگاه کروموزومی روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۱ بوده، در ناحیه P14.1 کد شده و دارای ۹ اگزون می‌باشد [۴]. تحقیقات نشان داده است که بیان این ژن یک فاکتور ضروری برای رشد آکسونی بوده و قطع بیان آن باعث اختلال در راه رفتن و ایستادن و ایجاد حرکات ناهماهنگ در

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران

[۲] مرکز تحقیقات علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

[۳] استادیار، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران

[۴] دانشیار، گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**

کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات علوم تشریح

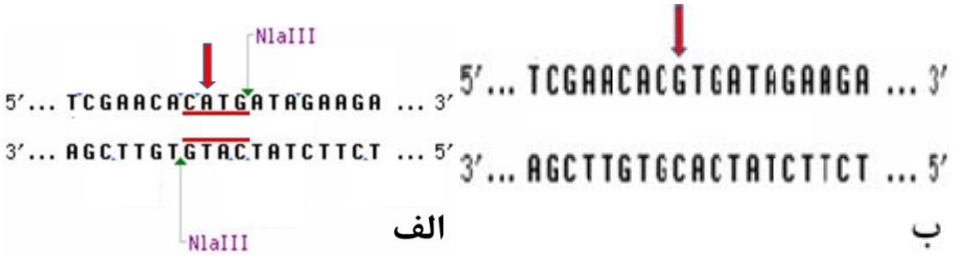
تلفن: ۰۹۱۳۲۶۱۴۸۰۲ **دورنویس:** ۰۳۱۵۵۴۶۷۹۷۷

پست الکترونیک: dr_dovlati@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۳۰ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۷/۷/۲۵

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

موش‌ها می‌شود [۵]. mRNA این ژن در همه نواحی مغز یافت می‌شود و در بیماری آلزایمر مقدار این mRNA در نواحی گیجگاهی و لوب پیشانی قشر مخ کاهش می‌یابد [۶]. چندین SNP (پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی) مثل val66met و TC 270 در ژن *BDNF* گزارش شده که با AD همراهی دارد و مهم‌ترین پلی‌مورفیسم آن val66met است. پلی‌مورفیسم مذکور در اثر تغییر نوکلئوتیدی (G>A ۱۹۶) در ناحیه پرو-پروتئین BDNF به‌وجود می‌آید [۷]. و با کاهش تولید این نوروتروپین همراه بوده و منجر به تغییر عملکرد ارتباط نورونی می‌گردد. این جابه‌جایی نوکلئوتیدی باعث تبدیل اسید آمینه والین به متیونین در پروتئین حاصل از بیان ژن *BDNF* می‌شود. آلل دارای متیونین تراکنش-های بین سلولی و همچنین ترشح پروتئین BDNF را در پایانه‌های عصبی مهار می‌کند [۸]. این تغییر نوکلئوتیدی با برش آنزیم *Hin1II* (یا آنزیم N1aIII) قابل شناسایی می‌باشد و همان‌طور که در شکل شماره ۱ (الف و ب) مشاهده می‌گردد، محل شناسایی آنزیم *Hin1 II* توالی CATG بوده و محل برش آن نوکلئوتید G توالی مذکور می‌باشد که در واقع نوکلئوتید شماره ۱۹۶ ژن *BDNF* خواهد بود. چنانچه نوکلئوتید G تبدیل به نوکلئوتید A شود، توسط آنزیم مذکور برش می‌خورد. ازآنجایی‌که بررسی پلی-مورفیسم ژن مذکور در جمعیت آلزایمری در ایران در هیچ مطالعه-ای تاکنون صورت نگرفته، به‌نظر می‌رسد این مطالعه ضروری بوده و بتواند اطلاعاتی از پیش‌آگهی بیماری و استعداد ابتلا به آن را در اختیار پزشکان قرار دهد. همچنین، بررسی فاکتورهای ایجاد خطر در پیش‌بینی ابتلا به آلزایمر در افراد دارای سابقه فامیلی یکی از مواردی است که ضرورت تحقیق را ایجاب می‌کند.



شکل شماره۱- الف: آلل A برش با آنزیم، ب: آلل G، عدم برش با آنزیم

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی ۷۳ نفر بیمار ایرانی مبتلا به آلزایمر بررسی شدند. نمونه‌گیری خون از بیماران پس از مشاوره و اخذ رضایت‌مندی از طریق سرپرست بیمار به‌عمل آمد. تشخیص بیماری این بیماران براساس معیارهای تشخیصی DSM-IV-IR [۹] و NINCDS-ADRDA [۱۰] توسط نورولوژیست باتجربه مورد تائید قرار گرفت. این معیارهای تشخیصی به‌طور خلاصه شامل معاینات عصبی، آزمون‌های نوروفیزیولوژی و تصاویر مغزی است. تعداد ۱۰۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند که همگی غیرخویشاوند بوده و بالای ۶۵ سال سن داشتند؛ این افراد هیچ‌گونه سابقه شخصی و خانوادگی جنون ازجمله بیماری آلزایمر یا اختلال تخریب کننده عصبی نداشتند و برای اطمینان از وضعیت ذهنی، پس از انجام آزمون ۳۰ نمره‌ای MMSE، افراد واجد نمره بالای ۲۸ به مطالعه وارد شدند. در ضمن گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه بیمار هم‌خوان بودند. از بیماران و افراد کنترل در محل آزمایشگاه ولیعصر شهرستان کاشان نمونه‌گیری به‌عمل آمد. از نمونه‌های خون بیماران که روی ضد انعقاد EDTA گرفته شده بود، با روش فنل کلروفرم بدون فنل (رسوب الکلی) یا روش دستی DNA استخراج گردید و سپس نمونه‌های DNA استخراج شده بیماران با دستگاه Biophotometer ساخت شرکت Eppendorf آلمان مورد ارزیابی کمی قرار گرفت. همچنین، با انجام الکتروفورز ژل آگاروز کیفیت DNA مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی چندریختی (G>A) ۱۹۶ در ژن *BDNF* از روش PCR_RFLP استفاده گردید. برای این‌کار ابتدا پرایمرهای مناسب جهت تکثیر قطعه مورد نظر دارای چندریختی مذکور در ژن *BDNF* با استفاده مطالعات قبلی [۱۱] و همچنین با استفاده از نرم‌افزار BLAST موجود در سایت NCBI انتخاب گردیدند (جدول شماره ۱) تا کاملا برای این ژن اختصاصی باشند [۱۲]. سپس، جهت تایید و بررسی طول قطعات تکثیر شده توسط PCR، محصول حاصل از تکثیر روی ژل آگاروز ۲ درصد الکتروفورز شد و اندازه قطعه تکثیر شده ۳۴۳ جفت بازی تعیین گردید که همان قطعه مورد انتظار بود (شکل شماره ۲). برای انجام آزمایش RFLP و بررسی وجود چندریختی ۱۹۶G>A در محصولات تکثیر شده از آنزیم *Hin1 II* یا *NIaIII* ساخت شرکت Thermo scientific با Lot. Number 00350199 استفاده گردید. ابتدا آنزیم *Hin1 II*

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

با بافر B19 به میزان ۱ به ۹ رقیق شده و سپس طبق جدول زمانی و دمایی شماره ۲ محصولات PCR با آنزیم مذکور مجاور گردید. سپس، بر اساس جداول شماره ۳ و ۴ پروتکل و برنامه PCR اجرا گردید. به‌منظور ارزیابی وضعیت برش محصولات PCR طبق شکل شماره ۳ روی ژل آگاروز ۲ درصد در کنار DNA Ladder 50bp الکتروفورز انجام گردید. بعد از بررسی تک‌تک افراد از نظر ژنوتیپ، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۳ مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند. فراوانی ۳ حالت هموزیگوت سالم، هتروزیگوت و هموزیگوت جهش‌یافته در دو گروه سالم و شاهد برای این چند شکلی‌ها با استفاده از آزمون آماری مجذور کای مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده با سطح معنی-داری کمتر از ۰/۰۵ مقایسه شد.

نتایج

با استفاده از هضم آنزیمی نمونه‌های دارای آلل G یک برش خورده و دو قطعه ۲۳۹ و ۹۴ جفت بازی تولید می‌کند که نمایانگر آلل Val/Val (دو آلل دارای والین) خواهد بود و نمونه‌های دارای آلل A با دو برش آنزیمی سه قطعه ۷۱، ۱۶۴ و ۹۴ جفت بازی تولید خواهند کرد که نمایانگر آلل هتروزیگوت Val/Met یا آلل هموزیگوت Met/Met خواهد بود. شکل شماره ۳ این موضوع را روی ژل الکتروفورز نشان می‌دهد. برای جداسازی افراد دارای آلل Val/Met و Met/Met همان‌طور که در شکل شماره ۴ مشاهده می‌شود، از آزمایش تعیین توالی استفاده گردید تا هتروزیگوت یا هموزیگوت بودن فرد مشخص گردد.

جدول شماره ۱- پرایمرهای مورد استفاده جهت انجام PCR ژن *BDNF*

Forward Primer (F)	5'ACTCTGGAGAGCGTGAATGG 3'
Reverse Primer (R)	5'CAGTCTTTTTGTCTGCCGCC 3'

جدول شماره ۲- پروتکل نحوه مجاور کردن آنزیم *Hin1 II* با محصول PCR جهت برش آنزیمی

مقدار	اجزای واکنش
۷ میکرولیتر	محصول PCR
۲ میکرولیتر	بافر G
۱۵ میکرولیتر	آب مقطر
۱ میکرولیتر	آنزیم *Hin1 II* رقیق شده
۲۵ میکرولیتر	حجم کل
۳۷ درجه سلسیوس	دمای انکوباسیون
یک ساعت	مدت زمان انکوباسون

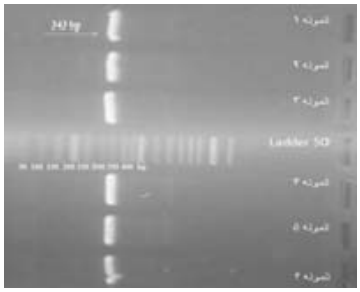
جدول شماره ۳- پروتکل انجام PCR ژن *BDNF*

مقدار	اجزای واکنش
۱ میکرولیتر	DNA استخراج شده
۰/۷ میکرولیتر	پرایمر F
۰/۷ میکرولیتر	پرایمر R
۱۰/۱ میکرولیتر	آب مقطر
۱۲/۵ میکرولیتر	مسترمیکس (2X)[1]
۲۵ میکرولیتر	حجم نهایی واکنش

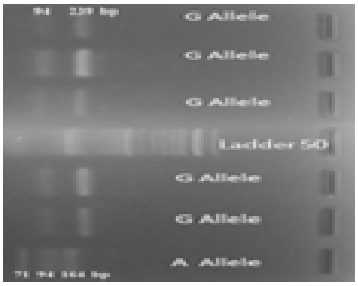
[1] غلظت مسترمیکس مصرفی ۲برابر نرمال بود

جدول شماره ۴- برنامه نهایی انجام آزمایش PCR جهت ژن *BDNF*

مرحله PCR	دما (درجه سلسیوس)	زمان(ثانیه)	تعداد سیکل
دناتوراسیون اولیه DNA	۹۵	۶۰۰	۱
دناتوراسیون DNA	۹۵	۳۰	۵۰
دمای اتصال پرایمرها	۶۳/۵	۴۵	
طویل شدن رشته	۷۲	۶۰	
طویل شدن نهایی	۷۲	۱۸۰	۱

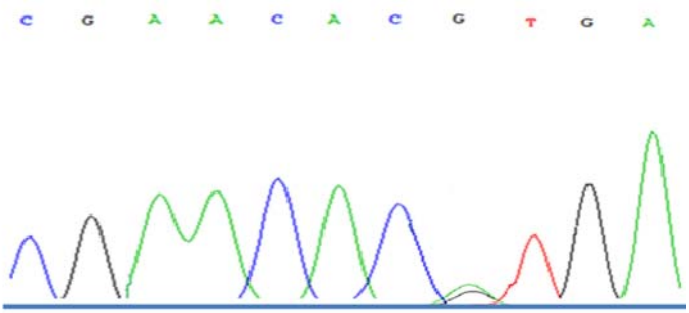


شکل شماره ۲- بررسی طول قطعات تکثیر شده در کنار DNA Ladder 50: طول قطعه در نمونه های ۱ تا ۶ که محصول PCR هستند ۳۴۳ جفت باز می‌باشد.



شکل شماره ۳- الکتروفورز ژل آگاروز محصول PCR پس از مواجهه با آنزیم *Hin1 II* در کنار DNA Ladder 50bp، آلل G دو قطعه و آلل A سه قطعه ایجاد کرده است.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]



شکل شماره ۴- تغییر نوکلئوتید ۱۹۶ و تبدیل G به A که به‌صورت هتروزیگوت صورت گرفته است. در این شکل آلل Val/Met یا آلل G/A که با آنزیم دو برش می‌خورد، تعیین توالی شده است.

همان‌طور که در جدول شماره ۵ مشاهده می‌گردد، از مجموع بیماران مورد بررسی ۳۳ نفر زن و ۴۰ نفر را مرد تشکیل می‌دادند. تعداد افراد بیمار دارای آلل Val/Val که DNA آن‌ها برش نخورده بود، ۵۹ نفر (۲۷ نفر زن و ۳۲ نفر مرد) بودند و مجموع افراد دارای تغییر نوکلئوتیدی که DNA آن‌ها با آنزیم *Hin1II* برش خورد، ۱۴ نفر بودند. از این تعداد، ۸ نفر هتروزیگوت دارای آلل والین/متیونین شناسایی شد که شامل ۴ نفر زن و ۴ نفر مرد بودند. همچنین، تعداد افراد هموزیگوت دارای آلل متیونین/ متیونین ۶ نفر شامل ۲ زن و ۴ مرد بودند. در گروه کنترل که جمعا ۱۰۰ نفر (۴۳ نفر زن و ۵۷ نفر مرد) بودند. تعداد افراد دارای آلل Val/Val ۹۳ نفر و تعداد افراد دارای آلل Val/Met ۵ نفر بودند که شامل ۲ زن و ۳ مرد می‌شدند. تعداد افراد دارای آلل Met/Met در گروه کنترل ۲ نفر مرد بودند. در جدول شماره ۶ مقایسه فراوانی آللی در گروه کنترل و بیماران با $P<۰/۰۵$ نشان داده شده است و طبق آنالیز آماری انجام شده، تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین هردو گروه وجود دارد. همان‌طور که در جدول شماره ۷ مشاهده می‌شود، محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار SNP Stat نشان می‌دهد که توزیع آللی ژن *BDNF* تابع قانون هاردی واینبرگ بوده و درواقع ازنظر آماری به این مفهوم می‌باشد که جامعه مورد مطالعه در تعادل هاردی واینبرگ قرار داشته است. طبق جدول شماره ۸ محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزارهای SNP Stat و SPSS نشان می‌دهد با $P<۰/۰۵$ تفاوت معنی‌داری بین گروه بیماران و گروه کنترل در نوع آلل ژن *BDNF* وجود دارد. همان‌طور که در جدول شماره ۸ دیده می‌شود، مدل توارث برای چند شکلی ژن *BDNF* می‌تواند غالب، مغلوب و یا هم‌غالب باشد و درواقع نشان‌گر این موضوع می‌باشد که بین حالت هتروزیگوت (G/A) در این ژن با هموزیگوت (G/G) تفاوت وجود دارد.

جدول شماره ۵- مقایسه نتایج بررسی ژن *BDNF* در بیماران و گروه کنترل پس از برش با آنزیم *Hin1 II*

	جنس	تعداد	آلل Val/Val (آلل G/G) برش نخورده	آلل Val/Met (آلل G/A) برش خورده	آلل Met/Met (آلل A/A) برش خورده
گروه بیماران	زن	۳۳	۲۷(۸۱/۸۸)	۴(۱۲/۱۲)	۲(۶)
	مرد	۴۰	۳۲(۸۰)	۴(۱۰)	۴(۱۰)
گروه کنترل سالم	زن	۴۳	۴۱(۹۵/۳۵)	۲(۴/۶۵)	۰
	مرد	۵۷	۵۲(۹۱/۲۴)	۳(۵/۲۶)	۲(۳/۵)

جدول شماره۶- مقایسه نتایج بررسی ژن *BDNF* در بیماران و گروه کنترل پس از برش با آنزیم در نرم‌افزار SNP Stat

آلل	بیمار(تعدادآلل) تعداد(درصد)	سالم (تعدادآلل) تعداد(درصد)	*P*
G	(۸۶)۱۲۶	(۹۲) ۹۱	۰/۲۸
A	(۱۴)۲۰	(۸) ۹	۰/۰۳۶

نتایج با $P<۰/۰۵$ قابل اعتماد می‌باشند.

جدول شماره ۷- بررسی توزیع آللی در تعادل هاردی واینبرگ:

وضعیت	هموزیگوت (G/G)	هتروزیگوت (G/A)	هموزیگوت (A/A)	*P*
بیمار	۵۹ (۸۰/۸)	۸ (۱۱)	۶(۸/۲)	۰/۰۱۴
سالم	۹۳ (٪۹۳)	۵(٪۵)	۲(٪۲)	۰/۰۱۵

توزیع داده‌ها از تعادل تبعیت دارد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

جدول شماره ۸- مقایسه آماری بیماران و گروه کنترل برای ژن *BDNF*

مدل توارث	ژنوتیپ	بیمار تعداد(درصد)	سالم تعداد(درصد)	*P*
هم‌غالب	G/G	۵۹(۸۰/۸)	۹۳(۹۳)	۰/۰۴۴
	G/A	۸(۱۱)	۵(۵)	
	A/A	۶(۸/۲)	۲(۲)	
غالب	G/G	۵۹(۸۰/۸)	۹۳(۹۳)	۰/۰۱۶
	G/A- A/A	۱۴(۱۹/۲)	۷(۷)	
مغلوب	G/G- G/A	۶۷(۹۱/۸)	۹۸(۹۸)	۰/۰۵۴
	A/A	۶(۸/۲)	۲(۲)	

نتایج مقایسه آللی در دو گروه با $P<$ ۰/۰۵ قابل اعتماد می‌باشد.

بحث

در این مطالعه ارزیابی چندشکلی Val/66Met روی ۷۳ بیمار آلزایمری در کنار گروه کنترل انجام گرفت. نتایج به‌دست آمده نشان داد که تعداد ۱۴ نفر از بیماران و ۷ نفر از افراد گروه کنترل دارای این چند شکلی بودند که با $P<$۰/۰۵ تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده شد. در سال ۱۹۹۸ Tessarollo و همکاران [۱۳] و همچنین در سال ۲۰۰۱ Huang و همکاران [۱۴] نقش بسیار حیاتی فاکتور نوروتروپیک مشتق شده از مغز را در تکامل سیستم عصبی و قلبی عروقی ثابت نمودند. در سال ۲۰۰۲ Ventriglia و همکاران نقش پلی‌مورفیسم Val/66Met را در بیماری آلزایمر مهم دانستند [۱۵]. مطالعه حاضر نیز تایید کننده نقش جهش ژن مذکور در بیماری آلزایمر می باشد. Momose و همکاران نیز در سال ۲۰۰۲ به اهمیت این پلی‌مورفیسم در بیماری پارکینسون اشاره نموده‌اند [۱۶]. مطالعات گسترده دیگر نیز پلی‌مورفیسم فوق را در بیماری‌های عصبی روانی به‌ویژه در کاهش حافظه دارای اهمیت دانسته‌اند [۸]. تجمع پلی‌مورفیسم مذکور در بیماران در مقایسه با گروه کنترل در پژوهش حاضر نیز هم‌سو با مطالعات انجام شده دیگران به نقش احتمالی آن در بیماری آلزایمر اشاره دارد. در همین راستا، در مطالعه‌ایی که در سال ۲۰۰۵ توسط Bian و همکاران انجام گردید، به نقش محافظت کننده نوکلئوتید G در موقعیت ۱۹۶ ژن BDNF یعنی آلل Val/Val در برابر ابتلا به آلزایمر در زنان مورد بررسی اشاره شده، درحالی‌که ارتباط پلی‌مورفیسم Val/Met را با این بیماری مورد سوال قرار داده است [۱۷]. این موضوع به راحتی در پژوهش حاضر قابل مشاهده می‌باشد؛ به‌طوری‌که در گروه بیماران ۸ نفر دارای چندشکلی Val/Met و ۶ نفر دارای چندشکلی Met/Met بودند و بررسی بالینی که در این بیماران انجام گردید، نشان داد این افراد از نظر وضعیت حافظه نسبت به سایرین مشکل بیشتری داشتند. این یافته‌ها با مطالعه Nagata و همکاران در سال ۲۰۱۲ که به نقش مهم پلی‌مورفیسم ژن BDNF در بیماری آلزایمر اشاره شده، مطابقت دارد [۱۸]. همچنین، در مطالعه Weinstein و همکاران در سال ۲۰۱۴ که روی میزان سرمی BDNF در افراد مختلف طی ۱۰ سال انجام گرفت و ریسک‌فاکتورهای متفاوتی را مورد بررسی قرار داد، وجود پلی‌مورفیسم Val/Met در ژن BDNF با مقادیر پایین سرمی این فاکتور نوروتروپیک همراه بود؛ ایشان مقادیر بالای سرمی BDNF را برای ابتلا به آلزایمر محافظت کننده دانستند [۱۹]. بنابراین، جهش مذکور با توجه به اثری که روی بیان ژن دارد، می‌تواند تاثیر بالینی قابل ملاحظه‌ای داشته باشد. Ward و همکاران در سال ۲۰۱۴ وجود هم‌زمان آلل APOE ε 4 و پلی‌مورفیسم ژن BDNF را جهت ابتلا به آلزایمر در افراد بزرگ‌سال لازم دانستند [۲۰]. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد افزایش تجمع پلی‌مورفیسم Val/Met در ژن BDNF در بیماران آلزایمری مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل می‌تواند به نقش این پلی‌مورفیسم اشاره داشته باشد و این یافته با مطالعه Ye و همکاران مطابقت دارد [۲۱]. همچنین، در بررسی انجام شده توسط Cohen-Cory و همکاران در سال ۲۰۱۵، نقش پلی‌مورفیسم Val/Met در ژن BDNF در بیماری آلزایمر در افراد نژاد آسیایی با اهمیت معرفی شده است [۶]. شناخت مبنای ژنتیکی و اساس مولکولی بیماری‌ها در بسیاری از موارد به تشخیص زودهنگام بیماری و جلوگیری از پیشرفت آن کمک خواهد نمود. در بیماری آلزایمر تاکنون عملکرد ژن‌های مختلفی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر و همچنین مطالعات سایرین اهمیت چندشکلی‌های ژن *BDNF* در بیماری آلزایمر روشن شده است. لذا، درصورت به‌دست آمدن نتایج قابل قبول در بررسی‌های گسترده و کارآزمایی‌های بالینی از تغییر نوکلئوتیدی مذکور می‌توان در تشخیص استعداد ابتلا به بیماری، بررسی پیش‌آگهی بیماری و اجرای پروتکل درمانی به‌ویژه تنظیم دوز دارو استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی-ژنتیک می‌باشد. در این راستا از تمامی همکاران آزمایشگاه ولیعصر کاشان، مرکز توان‌بخشی سالمندان میعاد کاشان و مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی دانشگاه اشکذر یزد و سایر دوستانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌نماییم.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]

References:

[1] Berwick DM. From the Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging-United States and worldwide. ***JAMA*** 2003; 289(11): 1371-73.

[2] Sabayan B, Bonneux L. Dementia in Iran: how soon it becomes late. ***Arch Iran Med*** 2011; 14(4): 290-1.

[3] Genecard human database of BDNF. Aveilable at: www.Genecards.org.

[4] Mikko Hiltunen, Amolecular genetic study of factors involved in Alzheimer's disease, in Department of Clinical Genetics, Chromosome and DNA Laboratory Kuopio University Hospital. Kuopio University: Kuopio; 2001. p. 1-63.

[5] Ji H, Dai D, Wang Y, Jiang D, Zhou X, Lin P, et al. Association of BDNF and BCHE with Alzheimer's disease: Meta-analysis based on 56 genetic case-control studies of 12,563 cases and 12,622 controls. ***Exp Ther Med*** 2015; 9(5): 1831-40.

[6] Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. ***Dev Neurobiol*** 2010; 70(5): 271-88.

[7] Ikegame T, Bundo M, Murata Y, Kasai K, Kato T, Iwamoto K. DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders. ***J Hum Genet*** 2013; 58(7): 434-8.

[8] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. ***Cell*** 2003; 112(2): 257-69.

[9] American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical. manual of mental disorders. 4th ed. 1995.

[10] 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(7): 939-44.

[11] Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Thawnasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. ***Diabetol Metab Syndr*** 2014; 6(1): 6.

[12] The Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) finds regions of local similarity between sequences. Aveilable at: https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi.Blast. 2017.

[13] Tessarollo L. Pleiotropic functions of neurotrophins in development. ***Cytokine Growth Factor Rev***1998; 9(2): 125-37.

[14] Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Annu Rev Neurosci 2001; 24: 677-736.

[15] Ventriglia M, Bocchio Chiavetto L, Benussi L, Binetti G, Zanetti O, Riva MA, et al. Association between the BDNF 196 A/G polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. ***Mol Psychiatry*** 2002; 7(2): 136-7.

[16] Momose Y, Murata M, Kobayashi K, Tachikawa M, Nakabayashi Y, Kanazawa I, et al. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. ***Ann Neurol*** 2002; 51(1): 133-6.

[17] Bian JT, Zhang JW, Zhang ZX, Zhao HL. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene 196 A/G polymorphism with Alzheimer's disease (AD) in mainland Chinese. ***Neurosci Lett*** 2005; 387(1): 11-6.

[18] Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Yamada H, Nakayama K. Association between BDNF polymorphism (Val66Met) and executive function in patients with amnestic mild cognitive impairment or mild Alzheimer disease. ***Dement Geriatr Cogn Disord*** 2012; 33(4): 266-72.

[19] Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Vorgas D, Au R, Pikula A, Wolf PA1, DeStefano AL, Vasan RS, Seshadri S. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. ***JAMA Neurol*** 2014; 71(1): 55-61.

[20] Ward DD, Summers MJ, Saunders NL, Janssen P, Stuart KE, Vickers JC. APOE and BDNF Val66Met polymorphisms combine to influence episodic memory function in older adults. ***Behav Brain Res*** 2014; 271: 309-15.

[21] Ye Q, Bai F, Zhang Z. Shared Genetic Risk Factors for Late-Life Depression and Alzheimer's Disease. ***J Alzheimers Dis*** 2016; 52(1): 1-155.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-12-19]