Reivew Article

Paramedical Sciences and Military Health

Volume 14, Number 4, 2020

A Review of the Genes Involved in Atherosclerosis

Ayda Ghaffarzadeh[1]*, Javid Taghinejad[2]

[1] Department of Genetic, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

[2] Department of Microbiology, Malekan Branch, Islamic Azad University, Malekan, Iran

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are one of the leading causes of death in the world. Atherosclerosis is the leading cause of heart disease and death. The aim of this study is to review the genes involved in atherosclerosis.

Methods and Materials: The present review study was used with the help of Google and Google Scholar search engines and articles indexed in Pub Med scientific database. In this study cardio vascular Disease, Matrix Metalloproteinase, Atherosclerosis, Inflammatory heart, Aneurysm the keywords have been used to search among articles.

Results: The genes that cause atherosclerosis are known as matrix metalloproteinase genes. At least eight types of matrix metalloproteinase genes have been identified that are on chromosome 11, including matrix metalloproteinases 1, 3, 7, 8, 10, 12, 13 and 20, which destroy the extracellular matrix and cause plaque in the arteries.

Discussion and Conclusion: Matrix metallo proteinases play an important role in the development of cardiovascular disease. Increasing, levels of metaloproteinase cause atherosclerosis, aneurysm, myocardial infarction, and heart failure. Proper nutrition, non-smoking, exercise, cholesterol control, blood pressure and stress will help prevent heart disease.

Keywords: Metalloproteinases, Atherosclerosis, Heart disease

(*Corresponding Author) Ayda Ghaffarzadeh, Department of Genetic, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

Email: Ayda_Ghaffarzadeh@yahoo.com

مقاله مروری

مجله علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
سال چهاردهم، شماره چهارم، ۱۳۹۸

مروری به ژن‌های دخیل بر آترواسکلروز

آیدا غفارزاده[1*]، جاوید تقی نژاد[2]

[1] گروه ژنتیک، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
[2] گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از مهم‌ترین علت‌های مرگ و میر در دنیا است. آترواسکلروز مهم‌ترین علت بیماری‌های قلبی و مرگ‌های ناشی از آن است. هدف از مطالعه حاضر مروری به ژن‌های دخیل بر آترواسکلروز می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه مروری حاضر با کمک موتور جستجوی Google و Google Scholar و مقالات نمایه شده در پایگاه علمی Pubmed استفاده گردید. در این مطالعه از کلید واژه گان cardio vascular Disease, Matrix Metalloproteinase, Atherosclerosis, Inflammatory heart, Aneurysm, جهت جستجو در بین مقالات استفاده شد.

یافته‌ها: ژن‌هایی که سبب ایجاد آترواسکلروز می‌شوند به ژن‌های ماتریکس متالوپروتئیناز معروف هستند حداقل ۸ نوع ژن ماتریکس متالوپروتئیناز شناسایی شده‌اند که بر روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارند از جمله ماتریکس متالوپروتئینازهای-۱، -۳، -۷، -۸، -۱۰، -۱۲، -۱۳ و -۲۰ که موجب تخریب ماتریکس خارج سلولی و ایجاد پلاک در عروق می‌شوند.

بحث و نتیجه گیری: ماتریکس متالو پروتئینازها نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی دارند. با افزایش بیان در سطح متالوپروتئیناز ها سبب ایجاد آترواسکلروزیس، آنوریسم، انفارکتوس میوکارد و نارسایی‌های قلبی می‌شوند. با رعایت تغذیه صحیح، عدم استعمال دخانیات و الکل، ورزش، کنترل کلسترول، فشار خون و استرس از ایجاد بیماری‌های قلبی جلوگیری خواهد شد.

کلمات کلیدی: متالوپروتئینازها، آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها و از مهم‌ترین دلایل مرگ ومیر درکشورهای در حال رشد می‌باشد. در ایالت متحده میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی دو برابر سرطان بوده و درکشور ایران نیز، مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی در حال افزایش می‌باشد وهمچنین ۵۰ درصد از موارد مرگ و میرها را شامل می‌شود (۱). سازمان بهداشت جهانی اعلام کرده است که ۶۰٪ از مرگ ومیرهای جهان مربوط به بیماری‌های مزمن می‌باشد که عمده‌ترین بخش آنها را بیماران عروقی تشکیل می‌دهند (۲). طی آمار انجام شده درسال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳ مشخص شده است که میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی به میزان ۴۱٪ افزایش یافته است، وهمچنین آمارانجام شده در سال ۲۰۱۳ نشان می‌دهد، تعداد افرادی که سالانه به دلیل بیماری‌های قلبی-عروقی ازدنیا رفته‌اند به بیش از ۱۷/۳ میلیون نفر می‌رسد (۱و۳). شیوع بیماری قلبی-عروقی در بین خانم‌ها و آقایان یکسان نیست و آقایان بیشتر از خانم‌ها در معرض ابتلا به این بیماری هستند. نتایج مطالعات آماری که درکشور آمریکا طی سال‌های مختلف و در سنین متفاوت انجام شده نشان‌گر این است که میزان شیوع این

(*نویسنده مسئول) آیدا غفارزاده، گروه ژنتیک، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
آدرس الکترونیکی: Ayda_Ghaffarzadeh@yahoo.com

بیماری در مردان بیشتر از زنان می‌باشد (۴، ۵). از بیماری‌های قلبی و عروقی می‌توان به انفارکتوس میوکارد، آنوریسم آئورت شکمی وبیماری عروق کرونر قلبی اشاره نمود (۶).

ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) به عنوان یک گروه آنزیمی نقش مهمی در تخریب کلاژن و دیگر پروتئین‌های داخل ماتریکس خارج سلولی دارند (۱). بافت همبند شامل (ECM)، سلول‌ها (فیبروبلاست‌های اولیه) و دیگر مواد که باعث حفظ و نگهداری بافت‌ها و سلول‌ها در داخل ارگان‌های بدن می‌شود است. ECM شامل کلاژن، الاستین، فیبرونکتین انواع مختلفی از لامینین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها است (۱).

MMPها باعث تخریب ECM (فیبرونکتین، لامینین، کلاژن‌ها و پروتئوگلیکان‌ها) می‌شود و در فرآیندهای طبیعی فیزیولوژیکی نظیر: رشد جنین، تولید مثل، ترمیم، بازسازی بافت و در جریان بیماری‌ها نقش دارند. ژن MMP-۱ (کلاژناز-۱) و ژن MMP-۳ (استرومولایزین-۱) یک بخشی از گروه ژن‌های ماتریکس متالوپروتئینازها هستند که به ترتیب روی کروموزوم ۱۱q۲۲/۳ و ۱۱q۲۲/۲ قرار گرفته‌اند (۲). خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) اندوپپتیدازهای وابسته به روی هستند و شامل ۶ عضو به عنوان کلاژنازها: (MMP-۱، MMP-۸، MMP-۱۳)، استرومولایزینها (MMP-۳، MMP-۱۰، MMP-۱۱) ماتریلیزین‌ها: (MMP-۷، MMP-۲۶)، نوع غشایی (MT) شامل ماتریکس متالوپروتئینازهای (MMP-۱۴، MMP-۱۵، MMP-۱۶) و انواع دیگر MMPها که هنوز کلاس بندی نشده‌اند شامل MMP-۱۲، MMP-۱۹، -۲۰، -۲۱، -۲۲، -۲۳ و MMP-۲۸ هستند (۴، ۳).

بازسازی (ECM) در بیماری‌های قلبی-عروقی مهم است. در این زمینه بررسی‌های کمی در مورد نقش MMPsها انجام شده است. آترواسکلروزیس حالت التهابی است که باعث تغییر ECM می‌شود (۵). نتیجه چندین مطالعه نشان می‌دهد که بیان ژن MMP-۱، -۲، -۳، -۷، -۸، -۹، ۱۲، ۱۳، ۱۴ در انفارکتوس میوکارد افزایش می‌یابد (۶). MMP-۱ و MMP-۳ در آترواسکلروزیس، آنوریسم، در انفارکتوس میوکارد و در نارسایی‌های قلبی نقش دارند (۷-۹). ماکروفاژها قادر به تولید MMP-۱، MMP-۳، MMP-۷، MMP-۸، MMP-۹، MMP-۱۲، MMP-۱۴، MMP-۲۸ هستند (۱۱، ۱۰).با توجه به این، حضور ماتریکس متالوپروتئینازها باعث پارگی پلاک، تخریب ضایعه آترواسکلروزیس، سندروم حاد کرونری و انفارکتوس میوکارد (MI) می‌شود.این به‌عنوان یک دلیل مهم برای شیوع بیماری و مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است (۱۲). تولید MMPها تحت کنترل سایتوکاین‌های التهابی نظیر TNF-α (فاکتورنکروز کننده تومور-α) و اینترلوکین-۱ است. اما سایتوکاین‌های ضد التهاب شامل (اینترلوکین-۱۰) (IL-۱۰) و TGF-β مانع تولید و ترشح MMPها می‌شوند. یک ترکیب پیچیده‌ای از چندین مکانیسم با وساطت MMPها باعث تخریب ضایعه آترواسکلروزیس (تخریب پلاک) می‌شود (۱۳). تا به‌حال بیش از ۲۳ ژن، MMP با پلی مورفیسم‌های مختلفی در جمعیت‌های متفاوتی شناخته شده است (۱۴). بیشتر این پلی مورفیسم‌ها در داخل نواحی تنظیمی (شامل پروموتر) که تاثیر اصلی در تولید و ترشح MMPs دارند اتفاق می‌افتند (۱۶، ۱۵). ژن‌های ماتریکس متالوپروتئینازها شامل: MMP-۷، MMP-۸، MMP-۱۰، MMP-۱، MMP-۳، MMP-۱۲ و MMP-۱۳ که بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۱ (۱۱q۲۲/۳) قرار گرفته‌اند و ترتیب قرارگیری آن‌ها به‌صورت centromere/MMP-۸/MMP-۱۰/ MMP-۱/MMP-۳/MMP-۱۲/MMP-۷/MMP-۱۳/telomere می‌باشد (۱۷). مطالعه هاپلوتایت‌ها اطلاعات مفیدی در مدیریت بیماران CAD ارائه می‌دهد و باعث شناسایی ریسک بین الل‌های مربوط به ژن‌های MMPs روی کروموزوم ۱۱q۲۲ می‌شود. پلی مورفیسم ۱G/۲G (اضافه شدن یک باز گوانین G>GG) در پروموتر ژن MMP-۱ در ناحیه -۱۶۰۷ و همچنین، پلی مورفیسم ۵A/۶A (حذف یا اضافه شدن یک باز آدنوزین) در پروموتر ژن MMP-۳ در ناحیه -۱۶۱۲ ناحیه اتصالی (binding site) برای فاکتورهای رونویسی ایجاد می‌کند که به ترتیب بر روی رونویسی ژن MMP-۱ و ژن MMP-۳ تاثیر می‌گذارند. حضور الل ۶A در ناحیه -۱۶۱۲ در ژن MMP-۳ باعث افزایش فعالیت نسبت به حضور آلل ۵A می‌شود.این تغییر ممکن است در توانایی MMPs در تخریب بافت همبند تاثیر بگذارد. MMPs نقش مهمی در ایجاد بیماری CAD دارد (۱۸). هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی ژن‌های دخیل بر آترواسکلروز می‌باشد.

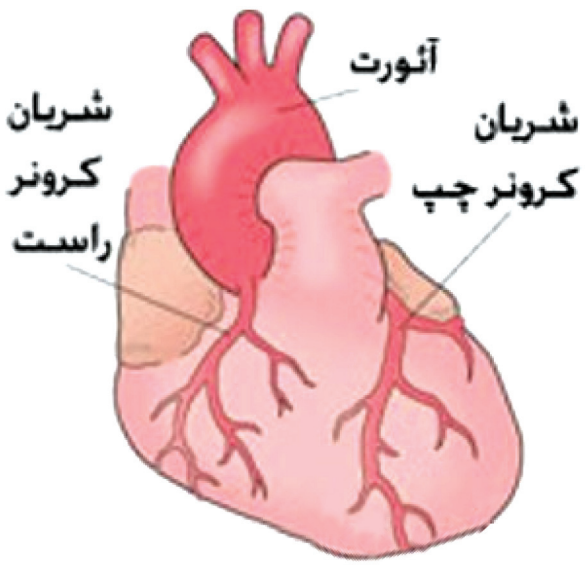
مواد و روش‌ها

مطالعه مروری حاضر با کمک موتور جستجوی Google و مقالات نمایه شده در پایگاه‌های علمی انگلیسی Pub Med و Google Scholar

استفاده و تعداد ۲۰۰ مقاله به‌دست آمد که از این تعداد ۱۳۰ مقاله مورد ارزیابی قرار گرفته و وارد مطالعه شدند. کلید واژه‌های استفاده شده شامل: cardio vascular Disease, Matrix Metalloproteinase, Atherosclerosis, Inflammatory heart, Aneurysm, می‌باشد.مقالاتی که به‌صورت ناقص و از نظر کیفیت نامتعارف بودند از مطالعه خارج شدند.

بیماری عروق کرونری

همانطور که در شکل ۱-۱ نشان داده شده، در قلب دو شاخه از عروق با نام‌های عروق کرونری راست و عروق کرونری چپ وجود دارد که هر کدام انشعاباتی ایجاد کرده و کار اکسیژن رسانی به ماهیچه‌های قلب را انجام می‌دهند، اگر این عروق دچار گرفتگی شوند، بیماری عروق کرونر قلبی ایجاد می‌شود (۲۴). بیماری عروق کرونر قلب که به آن تنگی عروق کرونر هم گفته می‌شود، تقریبا یک سوم از کل بیماران قلبی را شامل می‌شود، بیماری عروق کرونر قلبی اصلی‌ترین عامل مرگ ومیر درکشور آمریکا بوده و بیش از ۱۳ میلیون نفر در این کشور از این بیماری رنج می‌برند، این بیماری در اثر ایجاد پلاک در عروق به وجود می‌آید و به دنبال این اتفاق جریان خون مسدود شده و خطرحمله قلبی و سکته در فرد افزایش می‌یابد (۳، ۲۵). بیماری عروق کرونر قلبی از مهم‌ترین بیماری‌های



شکل ۱- این شکل محل قرارگیری عروق کرونر رانشان می‌دهد، یکی از این عروق‌ها در سمت راست و دیگری درسمت چپ قرار گرفته است و هرکدام انشعاباتی دارند که کار اکسیژن رسانی به ماهیچه‌های قلب را انجام می‌دهند.

شناخته شده درکشور هندوستان بوده و درکشورهای درحال توسعه هم روبه افزایش می‌باشد، وهمچنین از رایج‌ترین علل مرگ و میر دراین کشورها شناخته شده است. میزان ابتلا به این بیماری در دودهه گذشته دو برابر شده و پیش بینی شده است که عامل اصلی مرگ ومیر در دهه آینده خواهد بود (۳).

علائم بیماری عروق کرونر قلبی

آنژین صدری یا درد قفسه سینه که به آن chest pain هم گفته می‌شود حالتی است که فرد دچاردرد در ناحیه قفسه سینه می‌شود که علت آن مربوط به گرفتگی شریانهای کرونری می‌باشد (۲۶). آنژین صدری از متداول‌ترین علائم بیماری عروق کرونر می‌باشد و دلیل ظهور آنژین، ناکافی بودن اکسیژن در ماهیچه‌های قلبی است، این درد در ناحیه سمت چپ سینه، بازوی چپ و گاهی در هر دو بازو، فک و بخش میانی هر دو شانه همراه است (۲۷). آنژین با علائمی همچون سنگینی، فشار، درد در ناحیه قفسه سینه، سوزش، بی‌حسی و یا احساس سیری همراه است.بیماری عروق کرونری ممکن است با علائم دیگری همچون: تنگی نفس، تپش نامنظم قلب، ضعف یا سرگیجه، حالت تهوع وتعریق همراه باشد (۲۷).

راه‌های درمان گرفتگی عروق کرونر

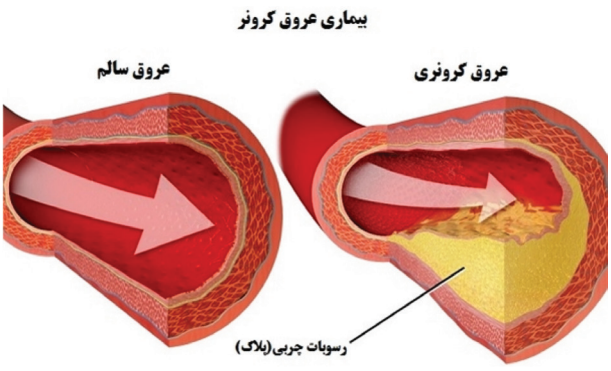
استاتین‌ها از نظر علمی، به عنوان داروهای کاهش کلسترول شناخته می‌شوند، وعلاوه بر کاهش سطح کلسترول، التهاب را نیز کاهش می‌دهند (۲۸، ۲۹). آسپرین خطر ابتلا به حمله قلبی و سکته مغزی را در افرادی که در معرض خطر هستند کاهش می‌دهد و مکانیسم آن بدین صورت است که مانع تشکیل پلاک می‌شود.این دارو اغلب بعد از حمله قلبی به بیمار داده می‌شود تا از لخته شدن خون و مرگ بافت قلبی جلوگیری شود (۳۰). آسپرین خطر ابتلا به حمله قلبی و سکته مغزی را در افرادی که در معرض خطر هستند کاهش می‌دهد و مکانیسم آن بدین صورت است که مانع تشکیل پلاک می‌شود. این دارو اغلب بعد از حمله قلبی به بیمار داده می‌شود تا از لخته شدن خون و مرگ بافت قلبی جلوگیری شود (۳۱). کلوپیدوگرل (پلویکس)، داروهای بلوک کننده بتا (نظیر پروپرانول یا آتنولول)، داروهای بلوک کننده کانال کلسیم (نظیر وراپامیل) و داروهای رقیق کننده خون (نظیر وارفارین) از جمله داروهای دیگری هستند که

برای بیماران مبتلا به گرفتکی عروق کرونر قلب تجویز می‌شوند. از روش‌های دیگر درمان می‌توان به آنژیوگرافی، آنژیوجنسیس، کاتاتریزاسیون و کرونروگرافی اشاره کرد (۳۱).

آترواسکلروزیس

آترواسکلروزیس یا تصلب شریان به عنوان دلیل اصلی ایجاد کننده بیماری عروق کرونر قلبی شناخته می‌شود و عبارت است از تشکیل پلاک در داخل عروق قلبی که موجب تنگ شدن و انسداد عروق می‌گردد (۳۲). این عارضه با رسوب کلسترول کم چگالی در دیواره داخلی سرخرگها اتفاق می‌افتد و نتیجه این فرایند تشکیل آترووم که شامل پلاکهای فیبری–چربی است می‌باشد و با افزایش سن رفته رفته زیاد شده و موجب تنگ شدن عروق می‌گردد (۳۳). شکل ۱–۲ عروق کرونری سالم وعروق کرونری گرفته را نشان می‌دهد.

تصلب شریان به عنوان عامل اصلی ایجاد کننده بیماری‌های ایسکمی قلب و مغز معرفی شده و از زمان‌های بسیار قدیم شناخته شده است. اولین بار ضایعه آترواسکلروز در اجساد مومیای شده مصر باستان که به بیش از سه هزار سال قبل از میلاد بر می‌گردد شناسایی شده است. برای ایجاد ضایعه آترواسکلروز، سیستم ایمنی بدن و فاکتورهای ایجادکننده این ضایعه درگیر می‌شوند و سبب تشکیل پلاک در رگ‌ها می‌گردد و به دنبال آن لخته خونی در داخل عروق ایجاد شده و سبب انفارکتوس (میوکارد و مغز) می‌شود (۳۴، ۳۵). ادوارد جنر واکسیناسیون را برای اولین بار به دنیا معرفی کرد، درسال ۱۷۸۶ نیز برای اولین بار فرضیه‌ای مبنی براینکه، گرفتگی عروق عامل ایجاد عارضه‌های قلبی می‌شود، را ارائه داد. بعد از او در سال ۱۹۱۲جیمز هریک ثابت کرد که علت بروز انفارکتوس حاد میوکارد مربوط به تشکیل لخته در عروق کرونر قلب می‌باشد. در سال ۱۹۶۰کونستانتین ایدس، چاپمن و فریدمن مراحل پیشرفت وایجاد ضایعه آترواسکلروتیک و سپس ایجاد لخته را به طور کامل توضیح دادند و شکاف خوردن پلاک و ورود آن به جریان خون را عامل ایجاد کننده لخته در رگها معرفی کردند. بعدها محققان دریافتند که کنده شدن لایه سلولی اندوتلیوم از روی پلاک می‌تواند سبب فعال شدن این روند شود و مشخص شدکه این لخته ایجاد شده عامل بروز سندروم‌های حاد کرونری می‌باشد که عبارتنداز انفارکتوس حاد میوکارد و آنژین و بسیاری از موارد مرگ و میر ناگهانی (۳۵). بروز بیماری عروق کرونر قلبی در سنین کمتراز ۵۵ سال در مردان و کمتر از ۶۵ سال در زنان را بیماری عروق کرونر قلبی زود رس می‌گویند. آترواسکلروزیس یک بیماری التهابی مزمن است و تشکیل پلاک‌های آترو اسکلروتیک در یک یا بیشتر عروق کرونر قلب، علت عمده بیماری عروق کرونر قلبی است (۳۶، ۳۷).



شکل۲- شکل سمت چپ عروق سالم و شکل سمت راست عروقی که در دیواره آن پلاک تشکیل شده است را نشان می‌دهد

عوامل موثر در تشکیل آترواسکلروزیس

آترواسکلروزیس یکی از دلایل عمده مرگ و میر وعامل بیماری در جهان غرب بوده و یک بیماری مالتی فاکتوریال است که عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی در ایجاد آن دخیل هستند. اگر چه در مردان بیش اززنان دیده می‌شود اما میزان بروز آترواسکلروزیس در زنان نیز به علت عادات غذایی، سیگار کشیدن واسترس افزایش یافته است.همچنین این بیماری در سفید پوستان بیشتر از سیاه پوستان دیده می‌شود (۳۸). کلمه اترواسکلروز از یک واژه یونانی به نام «اسکلروز» به معنی سخت شدن و انباشت چربی گرفته شده است. شروع این عارضه با تجمع کلسترول، نفوذ سلول‌های ایمنی، انباشت اجزای بافت همبند و تشکیل ترومبوزهمراه است (۳۹). این عارضه به‌طور خاص به برخی از مناطق گردش خون تاثیر می‌گذارد و در مراحل اولیه بیماری با سرعت بیشتری رشد می‌کند و ممکن است رفته رفته در برخی موارد سرعت رشدش بیشتر شده و یا متوقف گردد (۴۰). برخی مطالعات حاکی از این است که هیپرکلسترولمی مادر در دوران بارداری باعث افزایش قابل توجهی در تشکیل رگه‌های چربی در جنین می‌شود آترواسکلروزیس در جنین در سه ماهه اول درآئورت و در سه ماه دوم در عروق کرونر قلبی ظاهر می‌شود (۴۱، ۴۲). تشکیل لخته، فضای لومن عروق

را کاهش می‌دهد وپدیده آمبولی که به علت پاره شدن پلاک‌های ناپایدار اتفاق می‌افتد، باعث سندرم‌های حاد کرونر می‌شود (۴۳). همچنین تصلب شریان ممکن است از دوران کودکی آغاز شده و منجر به تشکیل رشته‌های چربی و پلاک‌های فیبروز در کودکان زیر ۱۰ سال و نوجوانان گردد (۳۷).

فاکتورهای ایجاد کننده آترواسکلروزیس

فاکتورهای ایجاد کننده آترواسکلروزیس دو گروه هستند که عبارتند از فاکتورهای سنتی و فاکتورهای غیر سنتی. از فاکتورهای سنتی ایجاد کننده آترواسکلروزیس می‌توان به هیپرکلسترولمی، اختلالات لیپیدی، سیگار کشیدن، فاکتورهای اجتماعی و روانی و استرس، عادات و روش زندگی و الگوی مصرف غذایی نظیر عدم مصرف روزانه میوه و سبزیجات، فقدان تحرک و فعالیت‌های فیزیکی منظم، سابقه فامیلی بیماری عروق کرونر قلبی و فشارخون بالا می‌توان اشاره کرد (۳۷، ۴۸). همانند جدول ۱ ریسک فاکتورها را می‌توان به دو گروه فرعی و اصلی تقسیم کرد. علاوه بر فاکتورهای سنتی، هایپرهموسیستئینمیا نیز در ایجاد بیماری عروق کرونر قلبی نقش دارد وعبارت است ازافزایش میزان آمینو اسید هموسیستئین که حاوی گوگرد است و باعث آسیب اندوتلیالی می‌شود و به دنبال آن آتروژنز ایجاد می‌شود (۴۳).

در ۲۵ درصد از موارد، در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر قلبی مرگ ناگهانی و یا سکته قلبی حاد بدون هیچ گونه علامتی اتفاق می‌افتد (۳۷، ۴۹). بنابراین شناسایی فاکتورهای خطر غیرسنتی و نیزمارکرهای زیستی التهابی اهداف بعدی هستند که جهت تشخیص افراد در معرض خطرو درمان بیماری بکار گرفته خواهند شد (۵۰). بیماری عروق کرونر قلبی اساساً به واسطه تقابل عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌گردد، شواهد زیادی نشانگر این است که التهاب نقش مهمی در بیماری عروق کرونر قلبی ایفا می‌کند. اترواسکلروزیس و تشکیل پاتولوژیک پلاک‌های اترواسکلروتیک در یک یا بیشترعروق کرونر قلب، علت عمده ایجاد بیماری عروق کرونر قلبی است (۵۱).

ماتریکس خارج سلولی

ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در بیماری‌های قلبی-عروقی دارد، اختلال در متابولیسم ماتریکس خارج سلولی سبب بیماری‌های عروقی و میوکارد می‌شود. ماتریکس خارج سلولی باعث حفظ حالت فیزیولوژیکی طبیعی می‌گردد. نقش ماتریکس خارج سلولی در سلول‌های قلبی، شامل یکپارچه سازی سیگنال‌های مکانیکی، میانجی ارتباط سلول‌ها، نقش در بقای سلول و آپوپتوز، یکپارچگی ساختاری رگهای خونی و میوکارد، تنظیم خواص دیاستولی، بازسازی بعد از آسیب، نقش در التهاب و رشد، جلوگیری از عملکرد سایتوکاین‌ها و عوامل رشد و به عنوان داربست برای سلول‌های لنگر عمل می‌کند (۵۲).

اجزای تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی

ماتریکس از پروتئین‌های فیبری مانند کلاژن، الاستین و

جدول ۱- ریسک فاکتورهای اصلی و فرعی ایجاد کننده آترواسکلروزیس

فاکتورهای اصلی قابل اصلاح	فاکتورهای اصلی غیر قابل اصلاح	فاکتورهای فرعی قابل اصلاح
افزایش کلسترول خون	افزایش سن	چاقی
افزایش فشارخون	جنسیت	عدم تحرک
سیگار کشیدن	سابقه خانوادگی	استرس
دیابت	اختلال ژنتیکی	کاهش استروژن بعد از یائسگی
–	–	افزایش مصرف کربوهیدرات‌ها
–	–	مصرف الکل
–	–	مصرف چربی‌های اشباع نشده
–	–	ویروس کلامیدیا پنومونیا

گلیکوپروتئین‌های بلند مانند فیبرونکتین و لامینین تشکیل شده است.همه این پروتئین‌ها و پلی ساکاریدهای موجود در ماتریکس باعث رشد و تمایز سلول‌های گوناگونی می‌شود ودرکل ماتریکس خارج سلولی در عملکرد طبیعی بیولوژیکی نقش مهمی دارد (۵۶، ۵۵). بسیاری از آنزیم‌ها می‌توانند سبب تخریب ماتریکس خارج سلولی شوند این آنزیم‌ها عبارتند از: سرین پروتئینازها، سیستئینال پروتئینازها، کربوکسیلیک پروتئینازها، ماتریکس متالوپروتئینازها (۵۲).

ماتریکس متالوپروتئینازها

ماتریکس متالوپروتئینازها گروهی از آنزیم‌های پروتئولیتیک هستند که مانع از تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌شود بدین ترتیب که با از بین بردن اتصالات اجزا ماتریکس باعث از بین رفتن پلاک‌ها می‌شوند (۲۷). این آنزیم‌های پروتئولیتیک وابسته به فلز روی هستند و قادر به تجزیه تمام زیرساختارهای ماتریکس خارج سلولی از جمله کلاژن لامینین، فیبرونکتین و پروتئوگلیکان هستند (۵۹،۵۸، ۵۶). ماتریکس متالوپروتئینازها نقش مهمی در فرآیندهای بیولوژیکی و پاتولوژیکی مختلف مانند: آنژیوژنز، تکثیر سلولی، آپوپتوز، تغییر تحرک سلولی، اثر بر سیستم ایمنی بدن و دفاع میزبان دارند (۶۰). این آنزیم‌ها خانواده بزرگی برای تخریب ماتریکس خارج سلولی به‌شمار می‌روند (۶۱). ماتریکس متالو پروتئینازها در پاسخ به محرک‌های خاصی و توسط سلول‌های التهابی بیان می‌شوند. انواع مختلفی از ماتریکس متالوپروتئینازها وجود دارند که از نظر ساختاری و عملکردی هر کدام متفاوت هستند، این مولکول‌ها براساس ویژگی‌ها و شباهت‌های ساختاریشان طبقه‌بندی می‌شوند (۵۵).

کلاس‌بندی ماتریکس متالوپروتئینازها

ماتریکس متالوپروتئینازها به پنج کلاس اصلی تقسیم می‌شوند که عبارتند از: کلاژناز، ژلاتیناز، استرومولیزین، Membrane type و ماتریلیزین. این پروتئین باید حداقل یک دمین محافظت شده و یک دمین کاتالیزوری داشته باشد که با یون روی (Zn) لیگاند می‌شود، علاوه بر این ماتریکس متالوپروتئینازها باید یک ناحیه‌ای غنی از پرولین و یک ناحیه C ترمینال داشته باشد که در تشخیص سوبسترا الزامی است (به استثنای ماتریکس متالوپروتئینازهای-۷، -۲۳، -۲۶ (۵۵). دمین‌های دیگری رانیز می‌توان در برخی از ماتریکس متالوپروتئینازها پیدا کرد، مانند دمین ترانس ممبرین، سیتوزولی، فیبرونکتینی (۶۲). ماتریکس متالوپروتئینازها را نه تنها باید به‌عنوان آنزیم‌های کاتالیزوری ماتریکس درنظر گرفت بلکه به‌عنوان آنزیم‌هایی درتنظیم سیگنالینگ سلول-سلول و سلول-ماتریکس نیزعمل می‌کنند (۶۳). ماتریکس متالوپروتئینازها در برخی از فرآیندهای طبیعی مانند رشد جنین، بازسازی رحم پس از زایمان، بازسازی پوکی استخوان، تخمک گذاری و بهبود زخم نقش دارند. همچنین ماتریکس متالو پروتئینازها به رشد عروق و بازسازی دیواره رگ در پاسخ به آسیب‌ها کمک می‌کنند (۶۴). تغییر در فعالیت ماتریکس متالو پروتئینازها سبب ایجاد مشکلاتی مثل: تخریب غضروف‌ها، فرسایش واز بین رفتن استخوان‌ها در بیماری روماتوئید آرتریت (۶۵)، بیماری آرتروز (۶۶)، انفارکتوس حاد قلبی (۶۷)، و سرطان تخمدان و متاستاز سلول‌های سرطانی می‌شود (۶۸، ۵۸). وقتی میزان بیان ماتریکس متالو پروتئینازها در پاسخ به التهاب افزایش می‌یابد موجب تخریب ماتریکس خارج سلولی و پلاک تشکیل شده در عروق می‌شود. ماتریکس متالوپروتئینازها می‌توانند منجربه تخریب اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی عروق نظیر کلاژن‌های نوع ۱، ۲، ۳، ۷، ۹، ۱۰والاستین، پروتئوگلیکان، لامینین و فیبرونکتین گردد (۷۰، ۶۹). ماتریکس متالوپروتئینازها پروتئین‌های متفاوتی دارند که باهم قادر به تخریب همه ماکرومولکول‌های موجود در ماتریکس هستند (۷۱).

محل تولید ماتریکس متالو پروتئینازها

هم در سلول‌های صاف و هم در ماکروفاژها سنتز و ترشح طیف وسیعی از ماتریکس متالوپروتئینازها وجود دارد (۷۲). ماتریکس متالوپروتئینازهای-۱، -۳، -۷، -۸، -۹، -۱۲، -۱۴و -۲۸ توسط ماکروفاژها تولید می‌شوند (۷۳، ۷۴). این پروتئین‌ها هم در ایجاد سندرم حاد کرونری و هم در ایجاد آتروژنز نقش دارند. حداقل ۸ نوع ژن ماتریکس متالوپروتئیناز شناسایی شده که بر روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارند. این ژن‌ها شامل: ماتریکس متالوپروتئینازهای-۱، -۳، -۷، -۸، -۱۰، -۱۲، -۱۳و-۲۰هستند (۷۵). بقیه ژن‌های ماتریکس متالوپروتئینازها بین کروموزوم‌های

شماره ۱، ۸، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۲۰ و ۲۲ پخش شده‌اند. گزارش‌های متعددی در سال‌های اخیر نشان داده‌اند که ماتریکس متالوپروتئینازها بر روی پروتئین‌های دیگری غیر از ماتریکس هم اثر می‌گذارند که این پروتئین‌ها عبارتند از: سایتوکاین‌ها، کموکین‌ها و رسپتورها (۷۶).

محل ترشح ماتریکس متالو پروتئینازها

ماتریکس متالو پروتئین‌ها به عنوان زیموژن ترجمه می‌شوند و حاوی توالی پپتیدی سیگنال دهنده هستند که ویزیکول‌های ترشحی را هدف قرار می‌دهند. ماتریکس متالوپروتئینازها به سطح سلول ترشح می‌شوند. بنابراین فعالیت کاتالیکی خود را روی پروتئین‌های غشایی یا پروتئین‌های داخل مسیر ترشحی و یا فضای خارج سلولی انجام می‌دهند (۶۲).

غیرفعال شدن ماتریکس متالوپروتئیناز

برای غیر فعال شدن پروماتریکس متالوپروتئیناز باید یک واکنش غیر فعال سازی انجام شود که این واکنش بین تیول‌های اضافی باقی مانده از سیستئین در پرودمین محافظت کننده و یون روی که در بخش کاتالیزوری وجود دارد انجام می‌شود و مسیر فعال شدن پروتئین بسته می‌ماند. برای اینکه پروماتریکس متالوپروتئیناز فعالیت کاتالیزوری خودش را شروع کند (فعال شود) باید تعامل zn^{2+}-thiol متوقف شود (۷۷). واکنش zn^{2+}-thiol می‌تواند توسط ۳ مکانیسم متوقف شود که عبارتند از: ۱- از بین رفتن پرو دمین توسط پروتئین دیگری مانند فورین، ۲- کاهش تیول آزاد توسط معرف‌های غیر فیزیولوژیکی مانند عوامل آلکیله کننده، یون‌های فلزی سنگین و دی سولفیدها (۷۸). ۳-اختلال در خاصیت آلوستریک زیموژن در لنگر انداختن یا ارتباط با سایر ماکرومولکول‌ها مانند اینتگرین‌ها و پروتئوگلیکان (۶۲).

عوامل کاهنده و افزاینده ماتریکس متالوپروتئینازها

انسولین و سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد مثل اینتر لوکین-۱ و فاکتورهای نکروز دهنده تومور-آلفا به عنوان عوامل القا کننده بیان ماتریکس متالوپروتئینازها هستند. عواملی مانند فاکتورهای رشدتومور-بتا، هپارین، سایتوکاین‌های ضدالتهاب مانند اینترلوکین-۱۰ و کورتیکواستروئیدها به عنوان عوامل مهارکننده بیان ماتریکس متالوپروتئینازها عمل می‌کنند (۷۹، ۸۰). در نهایت ترکیبی از این مکانیسم‌های پیچیده، باعث پارگی پلاک توسط ماتریکس متالو پروتئینازها می‌شود (۸۱).

سطح بیان ژن ماتریکس متالوپروتئینازهای-۱، -۲، -۳، -۷، -۸، -۹، -۱۲، -۱۳ و-۱۴ درطی بیماری انفارکتوس میوکارد (MI) افزایش می‌یابد (۸۵). ماتریکس متالوپروتئینازهای-۱ و-۳درایجاد آترواسکلروزیس، آنوریسم، MIونارسایی‌های قلب (HF)نقش دارند (۸۶، ۸۷).

TIMPها

TIMPها یا مهار کننده‌های ماتریکس متالوپروتئینازها دارای ۴ عضو هستند (۸۹)، که دارای توالی‌های همسانی بوده و میزان تولید ماتریکس متالوپروتئینازها را کنترل می‌کند (۵۵). هر کدام از اعضای این خانواده‌ها از دو بخش اساسی تشکیل شده‌اند که عبارتند از: یک دمین terminal-N که از شش سیستئین محافظت شده و از سه پل دی سولفیدی تشکیل شده که فعالیت مهارکنندگی ماتریکس متالوپروتئینازها را انجام می‌دهد و از یک دمین C-terminal که از ۶ سیستئین محافظت شده و از سه پل دی سولفیدی تشکیل شده است (۹۰). تمام اعضایTIMPها قادرهستند که مانع فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها شوند. این کاراز طریق هماهنگی بین یون روی موجود در بخش فعال ماتریکس متالو پروتئینازها با گروه‌های آمینو و کربونیل موجود در بخش N-terminal، TIMPها انجام می‌شود ولی TIMPهایی هم وجود دارند که به‌صورت اختصاصی عمل می‌کنند و فقط نوع خاصی از ماتریکس متالوپروتئینازها را شناسایی می‌کنند (۹۱).

مقداربسیاری از ماتریکس متالوپروتئینازها وTIMPها در سطح رونویسی و توسط تعدادی ازفاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها وکموکاین‌ها تنظیم می‌شوند (۹۲). اگرچه کار اصلی TIMPها غیر فعال کردن ماتریکس متالوپروتئینازها است ولی وظایف دیگری را دارند که می‌توان به نقش در رشد سلولی و آپاپتوزیس و مهاجرت اشاره کرد (۹۳). اکثر ژن‌های ماتریکس متالوپروتئینازها تنها زمانی بیان می‌شوند که بازسازی فیزیولوژیکی یا آسیب بافت اتفاق افتد. از این رو تنظیم رونویسی ماتریکس متالوپروتئینازها یک گام مهمی است (۹۴). مطالعات زیادی نشان می‌دهد که ژن‌های خانواده

Jun، Ets و Fos به عنوان فاکتورهای رونویسی برای ژن ماتریکس متالوپروتئینازها عمل می‌کنند و نقش مهمی در تنظیم بیان این ژن‌ها در پاسخ به محرک‌های مختلف مانند سایتوکاین‌ها و محرک‌های رشد ایفا می‌کنند (۹۵).

تنظیم بیان ژن‌های کد کننده ماتریکس متالوپروتئینازها

میزان بیان ماتریکس متالوپروتئینازها در سطح رونویسی تنظیم می‌شود، جایی که پروموتر این ژن‌ها به مولکول‌های تنظیم کننده مختلفی نظیر فاکتورهای رشد، هورمون‌ها و سایتوکاین‌ها پاسخ می‌دهند (۹۶). مطالعات متعددی نشان داده است که تغییرات ژنتیکی ماتریکس متالوپروتئینازها استعداد ابتلا به بیماری‌هایی نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی را تحت تاثیرقرار می‌دهد (۹۷). نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد مواقعی که آتروما تشکیل می‌شود مقدار بیان ماتریکس متالوپروتئینازهای-۱، -۹، -۳، -۱۲ در مقادیر بالاتری نسبت به دیواره‌های عروق طبیعی اتفاق می‌افتد (۶۹).

ماتریکس متالو پروتئینازها در پاره شدن پلاک و ایجاد آتراسکلروز، سندرم حادکرونری وانفارکتوس حاد میوکارد نقش دارد که از مهم‌ترین دلایل مرگ و میر در کشورهای مدرن می‌باشند (۷۳).

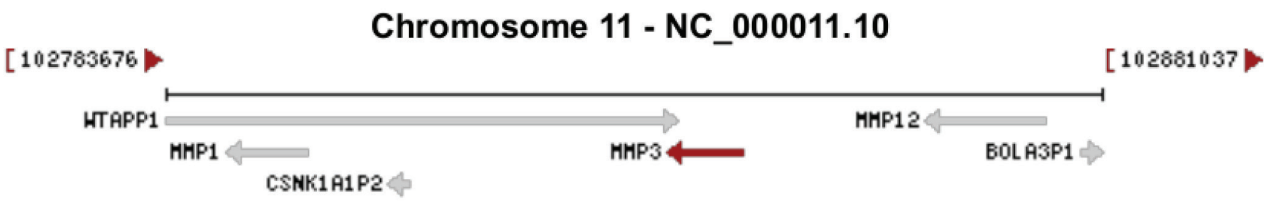
ماتریکس متالوپروتئیناز-۱

ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ روی کروموزوم شمار ۱۱ (۱۱q۲۲/۲) قرار گرفته است و از ۱۰ اگزون تشکیل شده است (۸۸). آنزیم ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ نقش برجسته‌ای در تخریب کلاژن دارد و از این رو به آن کلاژناز-۱ ویا پپتیداز M۱۰/۰۰۱ گفته می‌شود (۵۵). این ژن با اسامی دیگری چون CLG, CLGN خوانده می‌شوند. جهش در این ژن بیماری انسداد ریوی مزمن را ایجاد می‌کند (۹۸). ماتریکس متالوپروتئیناز-۱جزء یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های تشکیل دهنده این خانواده است و کلاژن موجود در ماتریکس خارج سلولی را تخریب می‌کند. این آنزیم به خصوص کلاژن نوع ۱ را که از اجزاء مهم تشکیل دهنده ماتریکس خارج سلولی و همچنین جزء اصلی‌ترین نوع کلاژن است را تخریب می‌کند. این نوع کلاژن در ساختار بسیاری از پروتئین‌های بدن وجود دارد و نقش مهمی در ساختار و بازسازی ماتریکس خارج سلولی ایفا می‌کند (۹۹).ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ از انواع مختلفی از سلول‌های طبیعی مانند فیبروبلاست‌های استروما، ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، اپیتلیال و از سلول‌های مختلف تومور تولید می‌شود (۱۰۰). میزان بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ در شرایط طبیعی فیزیولوژیک بدن به مقدار طبیعی است اما ممکن است بیان آن در بعضی موارد افزایش یابد (۵۵). تولید ماتریکس متالوپروتئینازها که در سلول‌های نرمال کم است و این باعث می‌شود که آسیبی به بافت و غضروف نرسد. در آسیب‌ها و بیماری‌های مختلفی مقدار بیان ماتریکس متالو پروتئیناز-۱ افزایش می‌یابد (۵۹).

افزایش بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ در ابتلا به انواع مختلفی از سرطان‌ها و بیماری‌ها نقش دارد که عبارتند از: سرطان کولورکتال (۱۰۱)، سرطان مثانه (۱۰۲)، سرطان نازوفارنکس (۱۰۳) و در انسداد عروق و بیماری عروق کرونر قلبی نقش دارد (۱۰۴).ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۱ بر روی بازوی بزرگ کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارد واندازه این ژن ۸ کیلو باز است (۵۹) (شکل ۳).

ماتریکس متالوپروتئیناز-۳

ماتریکس متالوپروتئیناز-۳ که استرومولیزین ۱هم نامیده می‌شود و قادر به تخریب پروتئوگلیکان‌های غضرف، فیبرونکتین، لامینین و کلاژن نوع۴ است. ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئیناز-۳ بر روی کروموزوم شماره ۱۱ و درکنار ژن کد کننده ماتریکس متالو پروتئیناز-۱ قرار گرفته است (۱۰۴).محل تولید ماتریکس متالوپروتئیناز-۳از سلول‌های فیبروبلاست استروما، از ماکروفاژها و



شکل۳- کروموزوم شماره ۱۱ و محل قرارگیری ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۳ و ماتریکس متالوپروتئیناز-۱

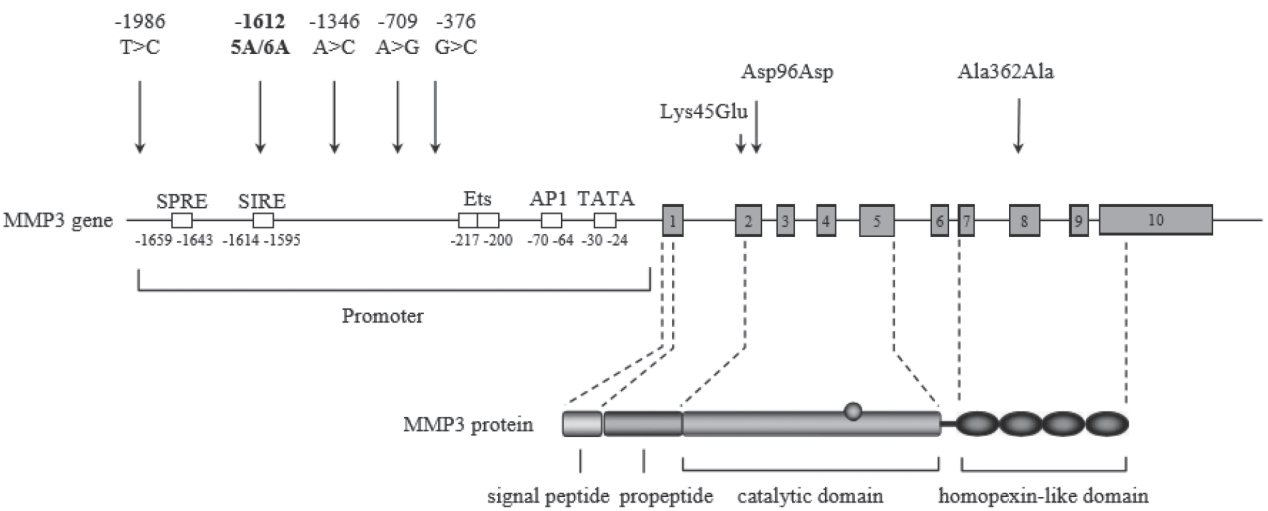
ازسلول‌های سینوویال تولید می‌شوند (۱۰۶).این ژن با اسامی: SL-۱, STMY, STR۱, CHDS۶, MMP-۳, STMY۱ معرفی می‌شوند (۱۰۷). ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئیناز-۳نیز مانند بقیه ژن‌های خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها در واکنش‌های طبیعی فیزیولوژیکی نظیر رشد رویان، تولید مثل، بازسازی بافت‌ها در انواع مختلفی از بیماری‌ها نظیر بیماری آرتروز، تصلب شریان (آترواسکلروز) و ایجاد تومورنقش دارد. همچنین این آنزیم توانایی تخریب کلاژناز نوع ۱۰، ۴ و نوع ۳ را نیزدارد (۱۰۷).این ژن حاوی ۱۰ اگزون است و آدرس آن ۱۱q۲۲/۳ است (۱۰۷) (شکل ۴).

ماتریکس متالو پروتئیناز-۷

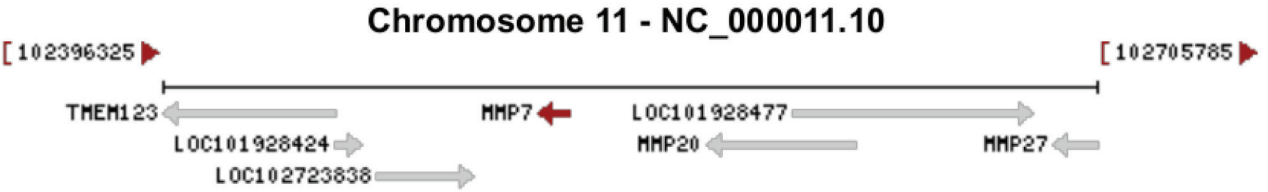
ماتریکس متالوپروتئیناز-۷ یکی دیگر از اجزای تشکیل دهنده این خانواده است و باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌شود. و در واکنش‌های طبیعی فیزیولوژیکی نظیررشد رویان، تولید مثل و باز سازی بافت و درایجاد بیماری‌هایی نظیر آرتروز و متاستاز نقش دارد (۱۰۸). ماتریکس متالو پروتئیناز- ۷ قادر به تخریب پروتئوگلیکان‌ها، فیبرونکتین، الاستین و کازئین می‌باشد. این آنزیم با بقیه آنزیم‌های خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها یک تفاوت عمده دارد و آن این است که فاقد دمین C ترمینال محافظت شده می‌باشد. ماتریکس متالوپروتئیناز-۷ در بهبود زخم نقش دارد.ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئیناز-۷ بر روی کروموزوم شماره ۱۱ (۱۱q۲۲/۲) قرار گرفته است (۱۰۸).این ژن با اسامی: MMP-۷;MPSL۱ PUMP-۱ ; شناخته می‌شود.ماتریکس متالوپروتئیناز-۷ از ۶ اگزون تشکیل شده است. این آنزیم نقش عمده‌ای در ایجاد بیماری‌های قلبی دارد (۱۰۸) (شکل ۵.

ماتریکس متالو پروتئیناز-۸

یکی از اجزای خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها بوده و باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌شود. مانند بقیه اجزای خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها در واکنش‌های طبیعی فیزیولوژیکی نظیر: رشد رویان، تولیدمثل و بازسازی و همچنین در ایجاد بیماری‌هایی نظیر آرتروز و متاستاز نقش دارد (۱۰۹).این ژن چندین فرم آنزیمی



شکل۴- ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۳ به‌طور کامل



شکل۵- کروموزوم شماره ۱۱ و محل قرارگیری ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۷

ایجاد می‌کند که هر کدام دارای بخش N ترمینال متفاوتی هستند.این پروتئین قادر به تخریب کلاژن نوع ۱، ۲ و نوع ۳ می‌باشد (۱۰۹). ژن کد کننده ماتریکس متالو پروتئیناز-۸ بر روی کروموزوم شماره ۱۱ (۱۱q۲۲/۳) قرار گرفته است و از ۱۲ اگزون تشکیل شده است و در نتیجه پردازش‌های متنوع چندین فرم رونویسی ایجاد می‌شود (۱۰۹) (شکل ۶).

ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۲

این آنزیم نیز مانند بقیه اجزای خانواده ماتریکس متالو پروتئینازها خاصیت تخریب ماتریکس خارج سلولی را دارد و در برخی از فرایندهای طبیعی فیزیولوژیکی دخالت می‌کند (۱۱۰).این آنزیم که معروف به ماکروفاژ الاستاز است قادر به تخریب الاستین در هر دو صورت محلول و نامحلول می‌باشد. ماتریکس متالو پروتئیناز-۱۲ علاوه بر الاستین قادر به تخریب پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی شامل لامینین،، کلاژن نوع۴ و فیبرونکتین می‌باشد (۱۱۱، ۱۱۲). این آنزیم توسط ماکروفاژهای فعال تولید می‌شود (۱۰۱). این آنزیم در ایجاد بیماری آنوریسم نقش دارد و همچنین جهش در آن باعث ایجاد اختلال در عملکرد ریه‌ها و باعث انسداد ریوی می‌گردد (۱۱۳).

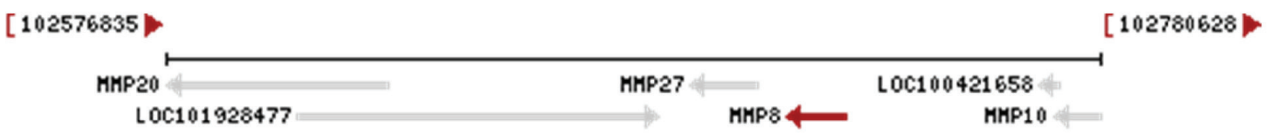
ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۲ بر روی کروموزوم ۱۱ (۱۱q۲۲/۲) قرار گرفته و از ۱۰ اگزون تشکیل شده است (۱۱۳).این ژن با نام های MMP-۱۲ ;MME; HME ;ME خوانده می‌شود (۱۱۳) (شکل ۷).

ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۳

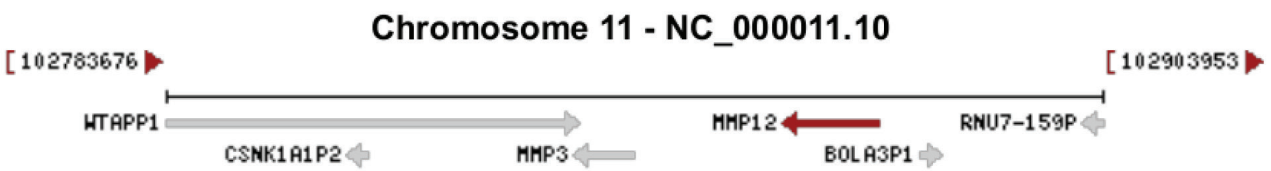
این آنزیم مانند بقیه ژن‌های خانواده ماتریکس متالو پروتئینازها قادر به تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌باشد و در برخی ازفرایندهای طبیعی فیزیولوژیکی نقش دارد. ماتریکس متالو پروتئیناز-۱۳ قادر به تخریب کلاژن نوع ۱، ۲ و ۳ می‌باشد (۱۱۴).این آنزیم باعث از بین رفتن غضروف در بیماران مبتلا به آرتروز می‌شود (۱۱۴).این ژن با اسامی MMP-۱۳ ; MANDP۱ ; MDST ; CLG۳ خوانده می‌شود (۱۱۴).ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۳ بر روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار گرفته است (۱۱q۲۲/۲) و از ۱۰ اگزون تشکیل شده است (۱۱۴) (شکل ۸).

پلی مورفیسم

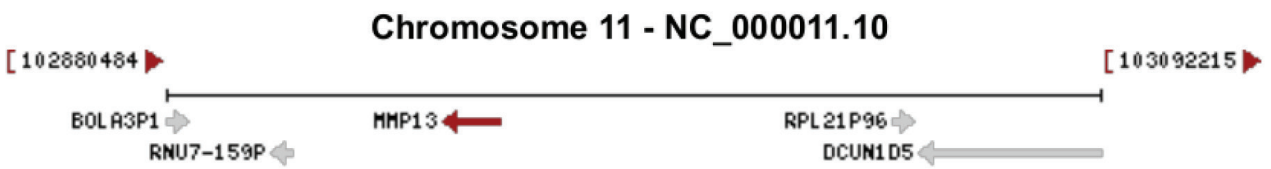
پلی مورفیسم انواع مختلفی از توالی آللی را نشان می‌دهد که ممکن است در بیش از یک فرم ظاهر شود (۵۵). این اتفاق از لحاظ



شکل۶- کروموزوم شماره ۱۱ و محل قرارگیری ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۸



شکل۷- کروموزوم شماره ۱۱ و محل قرارگیری ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۲



شکل۸- کروموزوم شماره ۱۱ و محل قرارگیری ژن ماتریکس متالوپروتئیناز-۱۳

بیولوژیکی طبیعی است وحداقل در ۱٪ از جمعیت اتفاق می‌افتد (۱۱۵). تقریبا ۹۰٪ از پلی مورفیسم‌های DNA پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) هستند که در اثر تغییر یک باز ایجاد می‌شوند (۸۰).

اگر چه پلی مورفیسم‌های DNA اکثرا عملکردی خنثی دارند، اما برخی از آن‌ها می‌توانند اثرات متفاوتی در تنظیم بیان ژن یا درعملکرد پروتئین کد شده داشته باشد که اختلالات و بیماری‌های مختلفی را به‌دنبال دارد (۱۱۶).

پلی‌مورفیسم در ژن‌های کد کننده ماتریکس متالوپروتئینازها

در پروموتر چندین ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئینازها پلی مورفیسم‌هایی یافت شده است.این ناحیه از پروموتر وظیفه کنترل رونویسی ژن را برعهده دارد. چنین پلی مورفیسم‌هایی به عنوان بیومارکر مورد استفاده قرار می‌گیرند که پیش آگهی از بیماری‌های مختلفی می‌دهند (۵۵). مقدار بیان ژن ماتریکس متالوپروتئینازها تحت تاثیراین تغییرات تک نوکلئوتیدی (SNP) که درپروموتر اتفاق می‌افتد قرار می‌گیرد (۵۹). این ژن‌ها عبارتند از: ماتریکس متالوپروتئیناز-۳، -۹، -۱۲ و-۱ که، درنتیجه پلی مورفیسم‌هایی که اتفاق می‌افتد ومنجر به بیان بیش ازحد این ماتریکس متالوپروتئینازها می‌شود. بیماری‌های عروقی به خصوص آنوریسم و همچنین ایجاد سرطان‌های مختلفی مانند سرطان کولورکتال را به‌دنبال دارد (۱۱۶). تغییرات خودبخودی در توالی پروموتر ماتریکس متالوپروتئینازها می‌تواند در مراحل مهمی مانند اتصال عوامل رونویسی به این نواحی از پروموتوردر نهایت در بازده کلی رونویسی تاثیر بگذارد که منجر به اختلاف در بیان ماتریکس متالوپروتئینازها می‌گردد. در واقع پلی مورفیسم می‌تواند باعث تغییر در سایت‌های اتصالی عوامل تنظیم کننده رونویسی شود که این کار میزان رونویسی و میزان بیان ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۵۵).

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه Dalepiane و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم‌های ژن ماتریکس متالو پروتئینازهای-۹، ۳، -۱ و-۱۲ و ریسک ابتلا به بیماری عروق کرونر وجود ندارد واین پلی مورفیسم‌ها از تشدید بیماری عروق کرونر قلبی حمایت نمی‌کنند. در این مطالعه ۱۱۶ بیمار و ۶۷ کنترل نرمال برزیلی مشارکت داشتند و برای تعیین ژنوتیپ‌ها از روش RELP-PCR استفاده شد. متوسط سنی بیماران در این مطالعه معادل ۱۰/۵±۶۲/۵ سال بود (۱۱۷).

فلاح و همکاران در سال ۲۰۱۰ به مطالعه بیماران مبتلا به تنگی شرایین کرونر پرداختند.در این مطالعه ۱۴۵ بیمار و ۱۵۷ کنترل نرمال به لحاظ پلی مورفیسم ژن ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ به روش آنزیمی ارزیابی شدند و نتایج نشان داد پلی مورفیسم ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ در مردان بیمار درمقایسه با افراد کنترل شایع‌تر بوده و در ارتباط با تنگی شرایین کرونر می‌باشد (۱۱۸).

ستاری و همکاران در سال ۲۰۱۷ به مطالعه پلی مورفیسم ژن ماتریکس متالو پروتئیناز-۲ در بیماران مبتلا به عروق کرونر قلبی پرداختند.درآن مطالعه ۲۱۵بیمار و ۱۲۹ کنترل نرمال مشارکت داشت و به روش آنزیمی ژنوتایپ و الل‌های مورد نظر تعیین شدند. نتایج این مطالعه نشان داد پلی مورفیسم ۱۳۰۶- ماتریکس متالو پروتئیناز در ارتباط با بیماری می‌باشد والل t با نسبت شانس معادل ۰/۶۴ افراد را مستعد بیماری عروق کرونر قلبی می‌نماید (P= ۰/۰۵) (۱۱۹).

محمودی و همکاران در سال ۲۰۱۷، ۱۰۰ بیمار مبتلا به عروق کرونر و ۱۰۰ کنترل نرمال را به لحاظ سطح پلاسمایی، پلی مورفیسم ژن و سطح بیان ژن کد کننده ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ ارزیابی کردند. در این بررسی متوسط سن بیماران ۲۳/۵±۵۹/۴ بود و نتایج آن نشان داد سطح سرمی ماتریکس متالو پروتئیناز در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است و اختلاف معنی‌داری دارد و سطح بیان ژن کد کننده ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ در افراد ناقل T به طور معنی‌داری از افراد ناقل الل C بیشتر است. در حالیکه فراوانی اللی و ژنوتیپ‌های ژن کد کننده ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ در هر دو گروه شاهد و مورد یکسان بود و تفاوت معنی‌داری نداشتند. به‌طور کلی در آن مطالعه ارتباط بین پلی مورفیسم ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ و بیماری عروق کرونر قلبی به اثبات نرسید.گرچه افزایش سطح سرمی ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ در ارتباط با بیماری عروق کرونر قلبی بود (۱۲۰).

غفارزاده و همکاران طی سال ۲۰۱۹ در مطالعه خودشان نشان دادند که پلی مورفیسم‌های ژن‌های ماتریکس متالوپروتئیناز -۱ و ماتریکس متاوپروتئیناز -۳احتمال ابتلا به بیماری عروق کرونر قلبی را افزایش

می‌دهد و این مطالعه در افراد بالای ۵۰ سال معنی‌دار بود (۱۲۱) ماتریکس متالو پروتئینازها نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی دارند. بدین صورت که این آنزیم‌ها با از بین بردن الاستین و کلاژن موجود در چهارچوب تشکیل دهنده سلول‌ها باعث ایجاد آترواسکلروز و به دنبال آن سبب ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شوند (۱۲۲).

پلی مورفیسم‌های موجود در پروموتر ژن کد کننده ماتریکس متالوپروتئینازها بر روی فعالیت رونویسی تاثیر می گذارد (۷۹). بدین صورت که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی که در پروموتر ژن‌های کد کننده ماتریکس متالوپروتئینازها اتفاق می‌افتد می‌تواند باعث ایجاد و یا محدود شدن سایت‌های اتصالی فاکتورهای رونویسی شود (۱۲۳، ۱۲۴).

References

1- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349(9063):1436-42.
2- Mendis S, Davis S, Norrving B.Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. Stroke. 2015; 46(5): 121-2.
3- Gaui EN, Oliveira GM, Klein CH. Mortality by heart failure and ischemic heart disease in Brazil from 1996 to 2011. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(6): 557-65.
4- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N Engl J Med. 2015; 372:1333–1341.
5- Mathews TJ. MacDorman MF. Infant Mortality Statistics from the 2007 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. National Vital Statistics Reports, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011; 59(6):20-26.
6- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349(9063):1436-42.
7- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016; 31(1):177-183.
8- Spurr NK, Gough AC, Gosden J, Rout D, Porteous DJ, van Heyningen V, Docherty AJ. Restriction fragment length polymorphism analysis and assignment of the metalloproteinasesstromelysin and collagenase to the long arm of chromosome 11. Genomics. 1988; 2:119–127.
9- Jabłońska-TrypućA, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the Main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs.J Enzyme Inhib Med Chem. 2016; 31(1):177-183.
10- Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. International journal of molecular sciences. 2016 Jun;17(6):868.
11- Libby, P, RE Gerszten and PM Ridker (2014). Biomarkers, proteomics, metabolomics, and personalized medicine. In Heart Disease, 10th Ed., D Mann et al. (eds.). Elsevier: Philadelphia.
12- Lindsey, ML and R Zamilpa. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. Cardiovasc Ther. 2012; 30(1): 31–41.
13- Papazafiropoulou A, Tentolouris N. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. Hippokratia. 2009; 13(2):76-82.
14- Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2012; 32: 2045–2051.
15- De Jesus, NM, L Wang, AW Herren, J Wang, F Shenasa, DM Bers, ML Lindsey and CM Ripplinger. Atherosclerosis exacerbates arrhythmia following myocardial infarction: role of myocardial inflammation. Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society, 2015; 12: 169–178.
16- Lambert, JM, EF Lopez, ML Lindsey. Macrophage roles following myocardial infarction. Int J Cardiol. 2008; 130: 147–158.
17- Ma, Y, YA Chiao, J Zhang, AM Manicone, YF Jin and ML Lindsey. Matrix metalloproteinase-28 deletion amplifies inflammatory and extracellular matrix responses to cardiac aging. Microsc Microanal. 2012; 18(1): 81–90.
18- Viles-Gonzalez JF, Fuster V, BadimonJJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J. 2004; 25(14):1197-207.
19- Newby AC. Metalloproteinase production from macrophages-a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction. Exp Physiol. 2016; 101(11):1327-1337.
20- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs.Cardiovasc Res. 2006; 69(3):562-73.
21- Tabatabaee FA, Heidari F, Khazaei S, Etemad A, Ismail P. Association of MMP-1, 9, 12 and TIMP-1 gene polymorphisms in Malaysian male hypertensive subjects. Biomedical Research. 2018; 29(9):1734-42.

22- Singh HO, Marathe SD, Nain S, Samani D, Nema V, Ghate MV, Gangakhedkar RR. Promoter polymorphism MMP-1 (-1607 2G/1G) and MMP-3 (-1612 5A/6A) in development of HAND and modulation of pathogenesis of HAND. J Biosci. 2017; 42(3): 481-490.
23- Pendás AM, Santamaría I, Alvarez MV, Pritchard M, López-Otín C. Fine physical mapping of the human matrix metalloproteinase genes clustered on chromosome 11q22.3. Genomics. 1996; 37(2): 266-8.
24- Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. Cardiovasc Res. 2006; 69(3): 636-45.
25- Turunen MP, Hiltunen MO, Ylä-Herttuala S. Gene therapy for angiogenesis, restenosis and related diseases. Exp Gerontol. 1999; 34(4):567-74.
26- Libby P, Schoenbeck U, Mach F, Selwyn AP, Ganz P Current concepts incardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization.Am J Med. 1998 23;104(2):14-18.
27- Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp Clin Cardiol. 2002; 7(1):40-53.
28- Morais Junior GS, Rodrigues NO, Henriques AD, Tonet-Furioso AC, Brito CJ, Gomes LO, Moraes CF, Nóbrega OT. Matrix Metalloproteinase-1 Gene Polymorphism Associated with Ultrasound-Assessed Carotid Thickness among Older Adults. J Aging Res. 2018; 2018:14(7)75-89.
29- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003 Jan 28;107(3):363-9.
30- Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease.J Cardiol. 2009; 53(3):317-33.
31- Jing X, Chen SS, Jing W, Tan Q, Yu MX, Tu JC. Diagnostic potential of differentially expressed Homer1, IL-1β, and TNF-α in coronary artery disease.Int J Mol Sci. 2014 29; 16(1):535-46.
32- Liu P1, Sun M, Sader S Matrix metalloproteinasesin cardiovascular disease.Can J Cardiol. 2006; 22:25-30.
33- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005, 21; 352(16):1685-95.
34- Arakaki PA, Marques MR, Santos MC. MMP-1 polymorphism and its relationship to pathological processes. J Biosci. 2009; 34(2):313-20.
35- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016; 31(1):177-183.
36- Abilleira S, Bevan S, Markus HS The role of genetic variants of matrix etalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. J Med Genet. 2006; 43(12):897-901.
37- Egeblad M, Werb Z New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat Rev Cancer. 2002;2(3):161-74
38- Lepetsos P, Pampanos A, Kanavakis E, Tzetis M, Korres D, Papavassiliou AG, Efstathopoulos N Association of MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population. J Orthop Res. 2014; 32(9):1155-60.
39- Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2007; 42(3):113-85.
40- Ra HJ, Parks WC. Control of matrix metalloproteinase catalytic activity.Matrix Biol. 2007; 26(8):587-96.
41- Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007; 8(3):221-33.
42- Ye S, Patodi N, Walker-Bone K, Reading I, Cooper C and Dennison E 2007 Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and-13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis; Int. J. Immunogenet. Rheumatol Int. 2009; 29(4):383-8.
43- Barlas IO, Sezgin M, Erdal ME, Sahin G, Ankarali HC, Altintas ZM, Türkmen E.Association of (-1,607) 1G/2G polymorphism of matrix metalloproteinase-1 gene with knee osteoarthritis in the Turkish population (knee osteoarthritis and MMPs gene polymorphisms). - Rheumatol Int. 2009; 29(4):383-8.
44- Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev. 2005; 85(1):1-31.
45- Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. Cardiovasc Res. 2003; 59(4):812-23.
46- Jormsjö S, Ye S, Moritz J, Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM, Henney A, Hamsten A, Eriksson P Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease.Circ Res. 2000;86(9):998-1003.
47- Halpert I, Sires UI, Roby JD, Potter-Perigo S, Wight TN, Shapiro SD, Welgus HG,Wickline SA, Parks WC. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996; 93(18):9748-53.
48- Lambert JM, Lopez EF, Lindsey ML. Macrophage roles following myocardial infarction. Int J Cardiol. 2008; 130(2):147-58.
49- Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. Int J Mol Sci. 2016 2; 17(6). 50-

59.
50- Lindsey ML, Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. Cardiovasc Ther. 2012; 30(1):31-41.
51- Papazafiropoulou A, Tentolouris N. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. Hippokratia. 2009; 13(2):76-82.
52- De Jesus NM, Wang L, Herren AW, Wang J, Shenasa F, Bers DM, Lindsey ML, Ripplinger CM. Atherosclerosis exacerbates arrhythmia following myocardial infarction: Role of myocardial inflammation. Heart Rhythm. 2015; 12(1):169-78.
53- Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities.J Cell Sci. 2002; 115(19):3719-27.
54- Stetler-Stevenson WG1. Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities. Sci Signal. 2008; 1(27): 6-10.
55- Yan C1, Boyd DD. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. J Cell Physiol. 2007; 211(1):19-26.
56- Massarotti M, Marchesoni A, Biondi ML, Marasini B. Polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter gene and severity of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002; 29(10):22-41.
57- Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. Cardiovasc Res. 2006; 15; 69(3):636-45.
58- Brinckerhoff CE, Rutter JL, Benbow U. Interstitial collagenases as markers of tumor progression. Clin Cancer Res. 2000; 6(12):4823-30.
59- Woo M, Park K, Nam J, Kim JC. Clinical implications of matrix metalloproteinase-1,-3,-7,-9,-12, and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms in colorectal cancer. Journal of gastroenterology and hepatology. 2007 Jul;22(7):1064-70..
60- Tasci AI, Tugcu V, Ozbek E, Ozbay B, Simsek A, Koksal V. A single-nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances bladder cancer susceptibility. BJU Int. 2008; 101(4):503-7.
61- Tasci AI, Tugcu V, Ozbek E, Ozbay B, Simsek A, Koksal V.A single-nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances bladder cancer susceptibility. BJU Int. 2008; 101(4):503-7.
62- Nishizawa R, Nagata M, Noman AA, Kitamura N, Fujita H, Hoshina H, Kubota T, Itagaki M, Shingaki S, Ohnishi M, Kurita H, Katsura K, Saito C, Yoshie H, Takagi R. The 2G allele of promoter region of matrix metalloproteinase-1 as an essential pre-condition for the early onset of oral squamous cell carcinoma. BMC Cancer.2007; 5:71-87.
63- Orbe J, Fernandez L, Rodríguez JA, Rábago G, Belzunce M, Monasterio A, Roncal C, Páramo JA. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed. Atherosclerosis. 2003; 170(2):269-76.
64- de Souza AP, Trevilatto PC, Scarel-Caminaga RM, Brito RB, Line SR. MMP-1 promoter polymorphism: association with chronic periodontitis severity in a Brazilian population. J Clin Periodontol. 2003; 30(2):154-8.
65- Drzewoski J, Sliwińska A, Przybyłowska Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease. K, Sliwiński T, Kasznicki J, Zurawska-Klis M, Kosmalski M, Majsterek I.Kardiol Pol. 2008;66(10):104-110.
66- Vairaktaris E, Yapijakis C, Derka S, Serefoglou Z, Vassiliou S, Nkenke E, Ragos V, Vylliotis A, Spyridonidou S, Tsigris C, Yannopoulos A, Tesseromatis C, Neukam FW, Patsouris E. Association of matrix metalloproteinase-1 (-1607 1G/2G) polymorphism with increased risk for oral squamous cell carcinoma.Anticancer Res.2007;27(1):459-64.
67- Song YQ, Ho DW, Karppinen J, Kao PY, Fan BJ, Luk KD, Yip SP, Leong JC, Cheah KS, Sham P, Chan D. Association between promoter-1607 polymorphism of MMP1 and lumbar disc disease in Southern Chinese. BMC medical genetics. 2008 Dec;9(1):1-6.
68- Jurajda M, Muzík J, Izakovicová Hollá L, Vácha J. A newly identified single nucleotide polymorphism in the promoter of the matrix metalloproteinase-1 gene. Mol Cell Probes. 2002; 16(1):63-6.
69- Zucker S, Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer. Cancer Metastasis Rev. 2004; 23(1-2):101-17.
70- Hinoda Y, Okayama N, Takano N, Fujimura K, Suehiro Y, Hamanaka Y, Hazama S,Kitamura Y, Kamatani N, Oka M. Association of functional polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 genes with colorectal cancer.Int J Cancer. 2002; 102(5):526-9.
71- Beilby JP, Chapman CM, Palmer LJ, McQuillan BM, Thompson PL,Hung J. Stromelysin-1 (MMP-3) gene 5A/6A promoter polymor-phism isassociated with blood pressure in a community population.J Hypertens 2005;23:537–42.
72- Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, Pillay P, Cole TJ. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. Circ Res. 2003; 92(11):1254-61.
73- Dalepiane VLN, Silvello DN, Paludo CA, Roisenberg I, Simon D. Matrix metalloproteinase genepolymorphisms in patients with coronary artery disease. Genet Mol Biol 2007; 30:50-58.
74- Beton O, Arslan S, Acar B, Ozbilum N, Berkan O Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease.Biomed Rep. 2016;5(6):709-714.
75- Huang HL, Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Sun YC, Ko

YL. Genetic variants associated with circulating MMP1 levels near matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q21-22 in Taiwanese: interaction with obesity. BMC medical genetics. 2013 Dec 1;14(1):30.

76- Kondapalli MS, Galimudi RK, Gundapaneni KK, Padala C, Cingeetham A, Gantala S, Ali A, Shyamala N, Sahu SK, Nallari P, Hanumanth SR3.MMP 1 circulating levels and promoter polymorphism in risk prediction of coronary artery disease in asymptomatic first degree relatives. Gene. 2016; 595(1):115-120.

77- Qintao C, Yan L, Changhong D, Xiaoliang G, Xiaochen L. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population. Genet Test Mol Biomarkers. 2014; 18(12):826-31.

78- Beyzade S, Zhang S, Wong YK, Day IN, Eriksson P, Ye S.Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(12):2130-7.

79- Hu W, Ye Y, Yin Y, Sang P, Li L, Wang J, Wan W, Li R, Bai X, Xie Y, Meng Z. Association of matrix metalloprotease 1, 3, and 12 polymorphisms with rheumatic heart disease in a Chinese Han population. BMC Med Genet. 2018; 19(1):27.

80- Dey S, Ghosh N, Saha D, Kesh K, Gupta A, Swarnakar S. Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) Promoter polymorphisms are well linked with lower stomach tumor formation in eastern Indian population. 124/123 PLoS One. 2014; 9(2):81-91.

81- Gronski TJ Jr, Martin RL, Kobayashi DK, Walsh BC, Holman MC, Huber M, Van Wart HE, Shapiro SD. Hydrolysis of a broad spectrum of extracellular matrix proteins by human macrophage elastase. J Biol Chem. 1997; 272(18):12189-94.

82- Ma Y, Chiao YA, Zhang J, et al. Matrix metalloproteinase-28 deletion amplifies inflammatory and extracellular matrix responses to cardiac aging. Microsc Microanal. 2012; 18(1):81–90.

83- McGlinchey PG, Spence MS, Patterson CC, et al. The matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) 5A/6A promoter polymorphism is not associated with ischaemic heart disease: analysis employing a family based approach. Dis markers. 2004; 20(6):289–294.

84- Dalepiane VL, Silvello DN, Paludo CA, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. Genet Mol Biol. 2007; 30:505–510.

85- Huang HL, Wu S, Hsu LA, et al. Genetic variants associated with circulating MMP1 levels near matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q21- 22 in Taiwanese: interaction with obesity. BMC Med Genet. 2013; 14(1):30.

86- Chen Y, Nixon NB, Dawes PT, et al. Influence of variations across the MMP-1 and -3 genes on the serum levels of MMP-1 and -3 and disease activity in rheumatoid arthritis. Genes Immun. 2012; 13:29–37.

87- Beyzade S, Zhang S, Wong YK, et al. Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. J Am Collcardiol. 2003; 41:2130–2137.

88- MMP-1 gene-Genetics Home Reference. Available from, 2019: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMP-1/ October 15.

89- Qintao C, Yan L, Changhong D, et al. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 andcoronary artery disease susceptibility: a casecontrol study in a Han Chinese population. Genet Test Mol Biomarkers. 2014; 18:826–831.

90- Li M, Shi J, Fu L, et al. Genetic polymorphism of MMP family and coronary disease susceptibility: a meta-analysis. Gene. 2012; 495:36–41.

91- Pearce E, Tregouet DA, Samnegård A, et al. Haplotype effect of the matrix metalloproteinase-1 gene on risk of myocardial infarction. Circ Res. 2005; 97:1070–1076.

92- Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. Cardiovasc Res. 2006; 69:625–635.

93- Rutter JL, Mitchell TI, Butticè G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrixmetalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. Cancer Res. 1998; 58:5321–5325.

94- Dey S, Ghosh N, Saha D, et al. Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) Promoter polymorphisms are well linked with lower stomach tumor formation in eastern Indian population. PLoS One. 2014; 9(2):e88040.

95- Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, et al. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. Open Cardiovasc Med J. 2011; 5:110–116.

96- Cheng YC, Kao WH, Mitchell BD, et al. Genome-wide association scan identifies variants near MatrixMetalloproteinase (MMP) genes on chromosome 11q21-22 strongly associated with serum MMP-1 levels. Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2:329–337.

97- Seifi M, Fallah S, Firoozrai M. Influence of genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-3 on extent of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery stenosis. Arch Med Res. 2009; 40:600–604.

98- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988; 16(3): 1215.

99- Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, et al. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2009; 84:1130– 1146.

100- Scrimgeour NR, Wrobel A, Pinho MJ, Høydal MA.2019, microRNA-451a prevents Activation of matrix metalloproteinases 2/9 in human cardiomyocytes during pathological stress stimulation. Am J Physiol Cell Physiol. 10(16):14-20.

101- Angel P, Imagawa M, Chiu R, Stein B, Imbra RJ, Rahmsdorf HJ, Jonat C, Herrlich P, Karin M. Phorbol ester-inducible genes contain a common cis element recognized by a TPA-modulated trans-acting factor. Cell. 1987; 49(6):729-39.

102- Massarotti M, Marchesoni A, Biondi ML, Marasini B. Polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter gene and severity of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002; 29(10):2241; author reply 2242.

103- The National Center for Biotechnology Information advances science and health. MMP-3 gene- Genetics. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/MMP-3/ 10- Jul.]

104- Park JB, Suh KS, Jang JY, Seong SH, Yang MH, Kang JS, Jang MS.Immunohistochemical Evaluation of Matrix Metalloproteinases-1, -9, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1, and CD117 in Granulomatous Rosacea Compared with Non-granulomatous Rosacea. Acta Derm Venereol. 2019; 10(12):1-2.

105- Ozkan H, Okuturlar Y, Koçoğlu H, Hursitoglu M, Gedikbasi A, Utku İK, OkuturlarO, Dogan H, Serin SO, Harmankaya O, Demir E, Demir B. Serum Levels and Urinary Excretion of Tenascin-C and TIMP-1 in Acute Kidney Injury. Clin Lab. 2019; 65(10): 24-31.

106- The National Center for Biotechnology Information advances science and health. MMP-7 gene- Genetics. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/MMP-7/ 21- Jan.]

107- The National Center for Biotechnology Information advances science and health. MMP-12 gene- Genetics. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/MMP-12/ 12- Jan.

108- Park JB, Suh KS, Jang JY, Seong SH, Yang MH, Kang JS, Jang MS. Immunohistochemical Evaluation of Matrix Metalloproteinases-1, -9, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1, and CD117 in Granulomatous Rosacea Compared with Non-granulomatous Rosacea. Acta Derm Venereol. 2019; 10(12):1-2.

109- Hu Q, Xu S, Ye C, Jia J, Zhou L, Hu G. Novel Pituitary Actions of Epidermal Growth Factor: Receptor Specificity and Signal Transduction for UTS1, EGR1, and MMP13 Regulation by EGF. Int J Mol Sci. 2019; 20(20):1-17.

110-Wang Q, Liu X, Zhang J, Lu L, Feng M, Wang J. Dynamic features of liver fibrogenesis and fibrosis resolution in the absence of matrix metalloproteinase-9. Mol Med Rep. 2019; 11:51-68.

111- Orbe J, Fernandez L, Rodríguez JA, Rábago G, Belzunce M, Monasterio A, Roncal C, Páramo JA. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed. Atherosclerosis. 2003; 170(2):269-76.

112-Agraval H, Yadav UC. MMP-2 and MMP-9 mediate cigarette smoke extractinduced epithelial-mesenchymal transition in airway epithelial cells via EGFR/Akt/GSK3β/β-catenin pathway: Amelioration by fisetin. Chemico-biological interactions. 2019; 10 (8)846.

113-De Jesus NM, Wang L, Herren AW, Wang J, Shenasa F, Bers DM, et al. Atherosclerosis exacerbates arrhythmia following myocardial infarction: role of myocardial inflammation. Heart Rhythm. 2015; 12(1):169-78.

114-Papazafiropoulou A, Tentolouris N. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. Hippokratia. 2009; 13(2):76-83.

115-Lindsey ML, Zamilpa R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. Cardiovascular therapeutics. 2012; 30(1):31-41.

116-Hayashi M, Shimada Y, Nishimura Y, Hama T, Tanaka T. Genomic organization, chromosomal localization, and alternative splicing of the human phosphodiesterase 8B gene. Biochemical and biophysical research communications. 2002; 297(5):1253-8.

117-Dalepiane VLN, Silvello DN, Paludo CA, Roisenberg I, Simon D. Matrix metalloproteinase genepolymorphisms in patients with coronary artery disease. Genet Mol Biol 2007; 30:50-59.

118-Fallah S, Seifi M, Ghasemi A, Firoozrai M, Samadikuchaksaraei A Matrix metalloproteinase-9 and paraoxonase 1 Q/R192 gene polymorphisms and the risk of coronary artery stenosis in Iranian subjects. J Clin Lab Anal. 2010; 24(5):305-10.

119-Sattari M, Hassanzad M, Jamaldini SH, Najafi A, Imani M1, Mohammadhassani M3, Hasanzad M4. Association between matrix metaloproteinases 2-1306C/T polymorphism and the risk of coronary artery disease in Iranian population. Pathophysiology. 2017; 24(3):185-189.

120- Mahmoodi K, Kamali K, Karami E, Soltanpour MS. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. J Res Med Sci. 2017; 22:8.

121- Ghaffarzadeh A, Bagheri M et al, Association of MMP-1 (rs1799750)-1607 2G/2G and MMP-3 (rs3025058)-1612 6A/6A Genotypes With Coronary Artery Disease Risk Among Iranian Turks. J Cardiovasc Pharmacol.2019; 74(5):420-425.

122- Bumber B, Marjanovic Kavanagh M, Jakovcevic A, Sincic N, Prstacic R, Prgomet D, Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of cervical metastases in papillary thyroid cancer. Clin Otolaryngol. 2019; 10:18-24.

123- Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. Cardiovasc Res. 2006; 69(3): 625-35.

124- Ye S, Gale CR, Martyn CN. Variation in the matrix metalloproteinase-1 gene and risk of coronary heart disease. Eur Heart J. 2003; 24(18):1668-71.