

Original article

Potential of Early Diagnosis of Coronary Artery Disease Using Differential Expression of a Circulating Molecule: A Cross-Sectional Study

Sajede Radmard¹, Iman Razeghian Jahromi², Fahime Edalat;³ Maryam Gheisari;⁴
Armin Attar^{5*}

1. Students Research Committee, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Cardiovascular Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
3. Autophagy Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4. Department of Biology, Zarghan Branch, Islamic Azad University, Zarghan, Iran
5. Department of Cardiovascular Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Article Info.

Received: 13- Jun- 2025

Accepted: 05- Aug- 2025

Abstract

Background and Aims: Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of mortality and disability worldwide. The Antisense Non-Coding RNA in the INK4 Locus (ANRIL) plays a significant role in the development of atherosclerosis. The aim of this study is to evaluate the potential of this molecule as an early diagnostic biomarker for coronary artery disease by comparing its expression levels between patients with the disease and healthy individuals.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, 59 patients with CAD and 26 healthy individuals, were enrolled. Group allocation was based on the angiography reports. Blood samples were subjected to RNA extraction and cDNA synthesis, followed by quantification of the expression levels of both linear and circular forms of ANRIL using real-time PCR.

Results: The findings showed that the expression levels of both the circular and linear forms of ANRIL did not differ significantly between patients with CAD and healthy individuals. However, when the ratio of circular to linear ANRIL expression was calculated, a statistically significant difference was observed between the two groups (P value < 0.05).

Conclusion: Given the significant difference in the ratio of circular to linear ANRIL expression, this parameter may serve as a potential tool for the early detection of CAD through a simple, non-invasive blood test. This approach could substantially contribute to the prevention of morbidity and mortality, while also reducing the overall healthcare burden associated with this prevalent condition.

Keywords: Antisense Non-coding RNA in the INK4 locus, Coronary Artery Disease

* **Corresponding Author:** Armin Attar. Department of Cardiovascular Medicine, Al-Zahra Hospital, Shiraz, Iran. E-mail: attar_armin@yahoo.com

How to Cite: Radmard S, Razeghian Jahromi I, Edalat F, Gheisari M, Attar A., Expression of ANRIL, a long non-coding RNA, in patients with coronary artery disease: a cross-sectional study. *Journal of Student Research Committee Sabzevar University of Medical Sciences*, 2025;30(3): 44-52.

مقاله پژوهشی

تشخیص زودرس بیماری عروق کرونر؛ مطالعه‌ای مقطعی با استفاده از بیان تفریقی یک مولکول موجود در جریان خون

ساجده رادمرد^۱، ایمان رازقیان جهرمی^۲، فهیمه عدالت^۳، مریم قیصری^۴، آرمین عطار^{۵*}

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳. مرکز تحقیقات اتوفاژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. بخش زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی زرقان، زرقان، ایران
۵. گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۱۴

چکیده

مقدمه و اهداف: بیماری عروق کرونر (CAD) علت اصلی مرگ و ناتوانی در جهان است. یک RNA غیر کد کننده به نام ANRIL، در پاتوفیزیولوژی بیماری نقش مهمی دارد. هدف از این مطالعه آن است که با مقایسه میزان بیان این مولکول در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر و افراد سالم بتوان از آن به عنوان یک نشانگر برای تشخیص زودرس این عارضه استفاده کرد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش مقطعی، ۵۹ فرد بیمار مبتلا به CAD و ۲۶ فرد سالم وارد مطالعه شدند. تخصیص افراد به گروه‌ها، بر اساس گزارش آنژیوگرافی انجام گرفت. نمونه‌های خون تحت استخراج RNA و سنتز cDNA قرار گرفتند و میزان بیان فرم‌های خطی و حلقوی ANRIL با استفاده از real time PCR اندازه‌گیری شد.

نتایج: یافته‌ها نشان دادند که میزان بیان فرم حلقوی و خطی مولکول ANRIL بین افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر و افراد سالم تفاوت معنی‌داری ندارد. لیکن زمانی که نسبت بیان فرم حلقوی به خطی محاسبه می‌شود، تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده می‌شود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اختلاف معنی‌دار نسبت بیان فرم حلقوی به فرم خطی، می‌توان از این تفاوت برای شناسایی زودرس بیماری عروق کرونر از طریق یک آزمایش خون ساده و غیرتهاجمی استفاده کرد. این قابلیت می‌تواند به پیشگیری از ابتلا و مرگ‌ومیر افراد و کاهش بار سلامتی ناشی از این عارضه فراگیر کمک شایان توجهی کند.

کلید واژگان: آر ان ای غیر کد کننده آنتی سنس در جایگاه اینک ۴، بیماری عروق کرونری

نویسنده مسئول: دکتر آرمین عطار، گروه بیماری‌های قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران attar_armin@yahoo.com

استناد به مقاله: رادمرد ساجده، رازقیان جهرمی ایمان، عدالت فهیمه، قیصری مریم، عطار آرمین، تشخیص زودرس بیماری عروق کرونر؛ مطالعه‌ای مقطعی با استفاده از بیان تفریقی یک مولکول موجود در جریان خون، مجله کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، پاییز ۱۴۰۴، دوره ۳۰، شماره ۳، صفحات: ۴۴-۵۲.

ناحیه کروموزوم ۲۱p۹ به عنوان یک نشانگر ژنتیکی قوی برای بیماری شریان کرونری (CAD) و آترواسکلروز شناخته شده است (۸). قابل توجه است که ناحیه ۲۱p۹ اثر خود را به طور مستقل از عوامل خطر سنتی قلبی-عروقی اعمال می کند و این موضوع نشان دهنده یک مکانیسم نوین است (۹). یک متا آنالیز تأیید کرده است که افرادی که حامل آلل های خطر در این ناحیه هستند، نسبت به کسانی که تنها دارای بیماری single vessel هستند، بار بیشتری از CAD آنژیوگرافیک، از جمله بیماری multivessel، دارند (۱۰).

RNA غیر کد کننده آنتی سنس در ناحیه INK4a، یک RNA بلند غیر کد کننده (lncRNA) است که از ناحیه INK4b-ARF-INK4a در کروموزوم ۲۱p۹ رونویسی می شود. اختلال در تنظیم ANRIL با چندین بیماری از جمله آترواسکلروز و انواع مختلف سرطان ها مرتبط است. در آترواسکلروز، نسخه های مختلف ANRIL (خطی و حلقوی) نقش های متمایزی دارند، به طوری که نسخه های خطی به عنوان یک عامل خطر و نسخه های حلقوی به عنوان محافظت کننده عمل می کنند (۱۱، ۱۲).

امروزه بیماری عروق کرونر که سالیانه افراد بسیاری را در جهان و ایران درگیر می کند به یک چالش عمده در سامانه های سلامت تبدیل شده است. وجود این بیماری معمولاً در مراحل نهایی و زمانی تشخیص داده می شود که در اثر رشد پلاک های آترواسکلروز علائم بالینی بروز پیدا کرده است. امروزه انگیزه یافتن بیومارکر مولکولی برای تشخیص بیماری عروق کرونر بیش از پیش شده است. این کشف می تواند برای تشخیص زودهنگام و درمان شخصی سازی شده بیماری عروق کرونر به کمک سامانه های امتیازدهی خطرات قلبی عروقی امروزی مورد استفاده قرار گیرد. اگر بتوان با یک آزمایش خون ساده و استفاده از میزان و نسبت بیان مولکول های در جریان خون که در فرایند تشکیل پلاک نقش اثرگذاری دارند استفاده کرد نه تنها از مرگ و میر زودرس افراد جلوگیری به عمل می آید بلکه با به کار بستن روش های پیشگیرانه از رشد پلاک و رخداد حوادث قلبی عروقی نیز تا حدود زیادی مصون ماند.

بیماری عروق کرونر (CAD) همچنان علت اصلی مرگ و میر و سال های تعدیل شده با ناتوانی (DALYs) در سراسر جهان است (۱). در سال ۲۰۰۱، CAD موجب ۷/۳ میلیون مرگ در سراسر جهان شد که سه چهارم آن ها در کشورهای با درآمد پایین و متوسط رخ داد. بر اساس اطلاعات منتشر شده از سازمان بهداشت جهانی (WHO) گزارش شده است که تا سال ۲۰۳۰، سالانه بیش از ۲۳ میلیون مرگ به دلیل بیماری های قلبی-عروقی در سراسر جهان رخ دهد. آترواسکلروز، عامل اصلی خطر برای بیماری های قلبی عروقی، یک وضعیت التهابی است که با تجمع پیش رونده لیپید در دیواره های شریانی مشخص می شود (۲). بیماری عروق کرونری (CAD) یک وضعیت پیچیده و چند عاملی و بخش قابل توجهی از آن به عوامل ژنتیکی مرتبط است. عوامل محیطی همچون دیابت، هیپرلیپیدمی، سابقه خانوادگی، فشارخون بالا، چاقی، شغل و سیگار در کنار عوامل ژنتیکی نقش مهمی در توسعه بیماری های قلبی-عروقی (CVDs) دارند (۳).

RNA های غیر کد کننده (ncRNAs) مولکول های RNA هستند که به پروتئین ها ترجمه نمی شوند اما نقش های مهمی در تنظیم فرایندهای بیولوژیکی مختلف دارند. این RNA ها به طور کلی به دودسته اصلی تقسیم می شوند: RNA های کوتاه غیر کد کننده (sncRNAs) و RNA های بلند غیر کد کننده (lncRNAs). RNA های بلند غیر کد کننده به عنوان رونوشت هایی تعریف می شوند که طول آن ها بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید است. این RNA ها در فرایندهای سلولی متعددی از جمله بازسازی کروماتین، تنظیم رونویسی و پایداری mRNA نقش دارند (۴، ۵). چندین RNA بلند غیر کد کننده (lncRNAs) شناسایی شده اند که نقش های مهمی در بیماری های قلبی-عروقی ایفا می کنند. این lncRNA ها در پاتوفیزیولوژی شرایط مختلف قلبی-عروقی از جمله آترواسکلروز، انفارکتوس میوکارد، نارسایی قلبی و بیماری های عروقی نقش حیاتی دارند (۶، ۷).

مواد و روش‌ها

این مطالعه منطبق بر اصول مندرج در معاهده هلسینکی انجام شده و مورد تأیید و تصویب کمیته اخلاق منطقه‌ای قرار گرفته است. از افراد شرکت‌کننده در مطالعه قبل از هرگونه اقدامی، رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. این مطالعه در بازه زمانی اردیبهشت تا آذرماه سال ۱۴۰۳ انجام شده است. افراد در محدوده سنی ۳۵ تا ۷۰ سال که بنا بر تشخیص متخصصین قلب و عروق جهت انجام آنژیوگرافی به بیمارستان قلب الزهرا ارجاع می‌شدند، وارد مطالعه گردیدند. معیارهای خروج شامل افرادی است که در سابقه آن‌ها التهاب فعال از جمله بیماری‌های قلبی (به‌جز بیماری عروق کرونر)، بیماری کلیوی مزمن، و اختلالات ریوی انسدادی وجود دارد. همچنین افرادی که از امضا رضایت‌نامه انصراف می‌دادند، نیز از مطالعه خارج شدند. افراد شرکت‌کننده در مطالعه، بنا بر گزارش آنژیوگرافی به دودسته مبتلا به بیماری عروق کرونر و سالم دسته‌بندی شده و از هر گروه نمونه خون به میزان پنج میلی‌لیتر در لوله‌های ویژه خون‌گیری دارای ماده ضد انعقاد EDTA اخذ شد و در شرایط سرما به آزمایشگاه مولکولی انتقال یافت. نمونه‌ها تا زمان انجام فرآیندهای مربوطه در فریز منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همچنین اطلاعات مختلف افراد شرکت‌کننده نظیر سن، جنس، پروفایل چربی، سطح تحصیلات، وضعیت سیگار کشیدن و وضعیت قند خون در قالب یک پرسشنامه توسط یک پرستار باتجربه تکمیل گردید.

لازم به ذکر است که انجام آنژیوگرافی توسط یک متخصص قلب و عروق اینترونشنال واحد انجام می‌گرفت. تشخیص میزان گرفتگی عروق کرونر بر اساس راهنمای منتشره از سوی American College of Cardiology بوده است، به‌نحوی که گرفتگی بیشتر از ۷۰ درصد برای non-left main disease و بیشتر از ۵۰ درصد برای left main disease به‌عنوان جراحی شدید در نظر گرفته می‌شد. البته طول جراحی نیز بر تعیین شدت گرفتگی تأثیرگذار بود. قطر گرفتگی بین ۴۰ تا ۶۹ درصد نیز به‌عنوان جراحی متوسط در نظر گرفته می‌شد. همچنین افراد شرکت‌کننده در مطالعه بر اساس وجود یا عدم وجود دیابت و بالا بودن چربی خون (LDL) تقسیم‌بندی

شدند. بر این اساس، مصرف داروهای کاهنده LDL به دستور پزشک یا میزان LDL بیشتر از 100mg/dL (2.6mmol/L) به‌عنوان بالا بودن کلسترول خون در نظر گرفته شد. همچنین مصرف داروهای کاهنده قند خون به دستور پزشک یا هموگلوبین A1C بیشتر از 6.5% یا میزان قند خون ناشتا بیشتر از 126mg/dL یا قند خون دوساعته بیشتر از 200mg/dL به‌عنوان وجود دیابت در نظر گرفته شد.

در آزمایشگاه مولکولی نمونه‌ها ابتدا مورد استخراج RNA قرار گرفتند. در این مرحله، RNA تام توسط محلول RNX plus طبق دستور شرکت سازنده (سیناژن، ایران) استخراج شد. در گام بعدی، از روی RNA استخراج‌شده، DNA مکمل (cDNA) ساخته شد. این مرحله توسط کیت ویژه AddScript cDNA Synthesis (شرکت Adbio، کره جنوبی) مطابق دستورالعمل سازنده و پس از طی کردن یک فرآیند دمایی-زمانی اختصاصی صورت گرفت. در مرحله نهایی، میزان بیان دو شکل خطی (linear) و حلقوی (circular) مولکول ANRIL با استفاده از پرایمرهای اختصاصی با انجام واکنش Real Time-PCR و با استفاده از کیت RealQ Plus 2x Master Mix Green (شرکت Ampliqon، دانمارک) با یک فرآیند دمایی-زمانی اختصاصی صورت پذیرفت. ژن Beta-2 microglobulin به‌عنوان کنترل داخلی در نظر گرفته شد و تجزیه و تحلیل بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، الگوهای بیان ANRIL حلقوی (CAN) و ANRIL خطی (LAN)، همراه با نسبت بیان CAN/LAN، در میان دسته‌های مختلف شدت بیماری عروق کرونر بررسی شد. مقادیر کمی CAN و LAN به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار برای هر گروه ارائه شد. مقایسه‌های آماری با استفاده از آزمون‌های مناسب انجام شد و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. به‌طورکلی ۱۰۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که از این تعداد ۱۵ نفر، به دلیل عدم همکاری جهت تکمیل اطلاعات از مطالعه خارج شدند. ۲۶ نفر افراد

بیان CAN بین گروه‌ها از نظر آماری معنادار نبود ($P = 0.393$).

بیان ANRIL خطی (LAN) نیز الگوی مشابهی داشت. بیماران گروه طبیعی میانگین LAN برابر با 0.15 ± 0.24 داشتند. بیماران با SVD و VD2 میانگین LAN به ترتیب 0.19 ± 0.24 و 0.21 ± 0.26 را نشان دادند. در گروه VD3 میزان LAN کمی کاهش یافته و به 0.12 ± 0.14 رسید. همانند CAN، تفاوت‌های بین گروهی در میزان LAN نیز از نظر آماری معنادار نبود ($P = 0.539$) (جدول ۱).

سالمی بودند که به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند و ۵۹ نفر هم مبتلا به بیماری عروق کرونری بودند.

آنالیزهای آماری نشان داد که در گروه کنترل، سطح میانگین CAN برابر با 0.09 ± 0.12 بود. بیماران با SVD میانگین بیان بالاتری به میزان 0.15 ± 0.21 نشان دادند. به همین ترتیب، در گروه VD2 میانگین سطح CAN اندکی به 0.17 ± 0.24 افزایش یافت، در حالی که در گروه VD3 مقدار آن به 0.12 ± 0.14 بازگشت که مشابه سطح بیماران با عروق طبیعی بود. علی‌رغم این تفاوت‌های عددی، اختلافات

جدول ۱. بیان Anril خطی، Anril حلقوی و نسبت حلقوی به خطی در چهار گروه کنترل، بیماری تک رگی، بیماری دو عروقی و بیماری سه عروقی

مقدار احتمال	نسبت حلقوی به خطی	خطی Anril	حلقوی Anril	
<0.001	0.69 ± 0.43	0.15 ± 0.24	0.09 ± 0.12	کنترل
0.006	0.47 ± 0.34	0.19 ± 0.24	0.15 ± 0.21	بیماری تک رگی
0.014	0.52 ± 0.40	0.21 ± 0.26	0.17 ± 0.24	بیماری دو عروقی
<0.001	0.45 ± 0.42	0.12 ± 0.14	0.09 ± 0.16	بیماری سه عروقی
	0.018	0.539	0.393	مقدار احتمال

آماري تفاوت معنی‌داری برای ($P = 0.319$ ، CAN) LAN ($P = 0.783$) یا نسبت ($P = 0.928$) نشان ندادند.

در گروه SVD، ۱۲ بیمار بدون و ۱۱ بیمار با دیابت و یا هایپرلیپیدمی مقایسه شدند. میانگین مقادیر CAN به ترتیب 0.25 ± 0.22 (بدون بیماری) و 0.11 ± 0.11 (با بیماری) بود. مقادیر LAN نیز به ترتیب 0.24 ± 0.14 و 0.24 ± 0.17 بودند. نسبت‌های CAN/LAN برابر با 0.38 ± 0.17 (بدون بیماری) و 0.56 ± 0.44 (با بیماری) بودند. این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبودند ($P = 0.118$ ، CAN: LAN: $P = 0.303$ ، نسبت CAN/LAN: $P = 0.209$).

در گروه VD2، روند مشابهی مشاهده شد. در بین ۱۴ بیمار بدون و ۹ بیمار با دیابت و یا هایپرلیپیدمی، میانگین مقادیر CAN به ترتیب 0.21 ± 0.29 و 0.12 ± 0.15 بود. مقادیر LAN در هر دو گروه تقریباً برابر با 0.21 باقی ماند و نسبت‌های CAN/LAN به ترتیب 0.44 ± 0.30 (بدون بیماری) و 0.62 ± 0.52 (با بیماری) بودند. تحلیل‌های

هرچند میزان‌های مطلق CAN و LAN بین گروه‌های بیماران تفاوت معناداری نداشت، اما تحلیل نسبت CAN/LAN الگوی متفاوتی را نشان داد. میانگین نسبت CAN/LAN در گروه طبیعی نسبتاً بالا و برابر با 0.69 ± 0.43 بود. در بیماران با SVD این نسبت به 0.47 ± 0.34 کاهش یافت و مقدار مشابهی در گروه 0.52 ± 0.40 (VD) مشاهده شد. در گروه VD3 نسبت مذکور حتی پایین‌تر و برابر با 0.45 ± 0.42 بود. آزمون‌های آماری نشان دادند که اختلاف معناداری در نسبت CAN/LAN بین گروه‌ها وجود دارد ($P = 0.018$).

در آنالیز بعدی، افراد سالم و مبتلا به دو زیرگروه با و بدون بیماری دیابت و یا هایپرلیپیدمی تقسیم شدند. در گروه طبیعی، بیماران به دو زیرگروه بدون ($n = 16$) و با ($n = 10$) دیابت و یا هایپرلیپیدمی تقسیم شدند. میانگین مقادیر CAN در این زیرگروه‌ها به ترتیب 0.11 ± 0.14 و 0.09 ± 0.06 بود. مقادیر LAN به ترتیب 0.16 ± 0.25 (بدون بیماری) و 0.13 ± 0.22 (با بیماری) بود. نسبت‌های CAN/LAN نیز به ترتیب 0.69 ± 0.48 و 0.68 ± 0.37 بودند. مقایسه‌های

نسبت‌های CAN/LAN نیز به ترتیب 0.82 ± 0.68 و 0.35 و 0.25 ± 0.13 بودند. با اینکه نسبت CAN/LAN در بیماران با بیماری همراه کاهش یافته بود، این تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نشدند ($P = 0.190$ ، CAN: P، LAN: P = 0.364 ، نسبت CAN/LAN: P = 0.120). (جدول ۲).

آماري تفاوت معنی‌داری نشان ندادند ($P = 0.452$ ، CAN: P، LAN: P = 0.940 ، نسبت CAN/LAN: P = 0.326). در گروه VD۳، مقایسه‌ای بین ۷ بیمار بدون و ۲۶ بیمار با دیابت و یا هایپرلیپیدمی انجام شد. میانگین مقادیر CAN به ترتیب 0.16 ± 0.25 و 0.06 ± 0.09 بود، در حالی که مقادیر LAN به ترتیب 0.17 ± 0.18 و 0.11 ± 0.13 بودند.

جدول ۲. بیان Anril خطی، Anril حلقوی و نسبت حلقوی به خطی در چهار گروه کنترل، بیماری تک رگی، بیماری دو عروقی و بیماری سه عروقی با و بدون دیابت و یا هایپرلیپیدمی

نسبت حلقوی به خطی	Anril خطی	Anril حلقوی		
0.69 ± 0.48	0.16 ± 0.25	0.11 ± 0.14	خیر ($n=16$)	کنترل
	0.13 ± 0.22	0.06 ± 0.09	بله ($n=10$)	
	0.783	0.319	مقدار احتمال	
0.38 ± 0.17	0.24 ± 0.24	0.22 ± 0.25	خیر ($n=12$)	بیماری تک رگی
	0.14 ± 0.24	0.08 ± 0.11	بله ($n=11$)	
	0.303	0.118	مقدار احتمال	
0.44 ± 0.30	0.21 ± 0.27	0.21 ± 0.29	خیر ($n=14$)	بیماری دو عروقی
	0.21 ± 0.26	0.12 ± 0.15	بله ($n=9$)	
	0.940	0.452	مقدار احتمال	
0.82 ± 0.68	0.17 ± 0.18	0.16 ± 0.23	خیر ($n=7$)	بیماری سه عروقی
	0.11 ± 0.13	0.07 ± 0.13	بله ($n=26$)	
	0.364	0.190	مقدار احتمال	

CAN/LAN نشان می‌دهد، ممکن است دچار تغییرات معناداری شود. به‌طور خاص، نسبت پایین‌تر CAN/LAN با درگیری شدیدتر عروق کرونری همراه است.

برای بررسی بیشتر عوامل مؤثر بر بیان ANRIL، تحلیل‌های زیرگروهی بر اساس حضور یا عدم حضور دیابت و یا هایپرلیپیدمی در هر دسته بیماری انجام شد. این تحلیل‌های زیرگروهی نشان می‌دهد که دیابت و یا هایپرلیپیدمی، به‌عنوان عوامل خطر شایع قلبی عروقی، تأثیر قابل توجهی بر بیان CAN، LAN یا نسبت CAN/LAN در جمعیت مورد مطالعه ندارند. مجموع نتایج این تحلیل اهمیت ارزیابی نسبت بیان ایزو فرم‌های ANRIL به جای میزان‌های مطلق آن‌ها در زمینه بیماری عروق کرونری را برجسته می‌کند. تغییر معنادار نسبت CAN/LAN با شدت بیماری، به‌ویژه نسبت پایین‌تر در بیماران با درگیری سه رگ، نشان‌دهنده نقش احتمالی تعادل بین ایزو فرم‌های حلقوی و خطی ANRIL

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، الگوهای بیان ANRIL حلقوی (CAN) و ANRIL خطی (LAN)، همراه با نسبت بیان CAN/LAN، در میان دسته‌های مختلف شدت بیماری عروق کرونر بررسی شد. دسته‌های مختلف شدت بیماری بر اساس گزارش آنژیوگرافی به افراد با بیماری یک رگ (SVD)، بیماری دو رگ (VD۲) و بیماری سه رگ (VD۳) تقسیم شدند. هرچند میزان بیان مطلق CAN و LAN بین گروه‌های بیماران با افراد سالم تفاوت معناداری نداشت، اما نسبت بیان فرم حلقوی به فرم خطی (CAN/LAN) تفاوت معنی‌داری بین افراد سالم و گروه‌های بیمار نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اگرچه میزان‌های فردی CAN و LAN در مراحل مختلف آترواسکلروز کرونری نسبتاً پایدار باقی می‌مانند، اما تعادل بین این دو ایزوفرم، همان‌طور که نسبت

می کند به گونه ای که کوچک ترین تغییر به سمت نوع خطی می تواند منجر به شدت گرفتن مسیر آتروژنیک شود و فرم حلقوی از عروق در برابر شکل گرفتن آترواسکلروز محافظت می کند (۱۷). از آنجاکه این مطالعه، تفاوت در نسبت بیان فرم حلقوی به فرم خطی را نشان داده است، مطالعات آینده را می توان با حجم نمونه بزرگ تر و طراحی های طولی برای تأیید این یافته در نظر داشت. بررسی دقیق تر نقش نسبت CAN/LAN به عنوان یک نشانگر زیستی برای شدت بیماری عروق کرونری توصیه می شود.

به طور خلاصه، تحلیل بیان ANRIL حلقوی، ANRIL خطی و نسبت بیان آن ها (CAN/LAN) در میان بیماران با درجات مختلفی از بیماری عروق کرونر نشان داد که اگرچه مقادیر مطلق CAN و LAN بین گروه ها تفاوت معناداری نداشت، اما نسبت CAN/LAN به طور معناداری در بیماران با شدت بالاتر بیماری، به ویژه در بیماران با درگیری سه رگ، کمتر بود. این یافته ها نشان می دهد که نسبت نسبی بیان ایزو فرم های حلقوی و خطی ANRIL، بیش از میزان مطلق آن ها، ممکن است ارتباط نزدیک تری با شدت بیماری آترواسکلروتیک داشته باشد. علاوه بر این، حضور دیابت و یا هایپرلیپیدمی تأثیر معناداری بر CAN، LAN یا نسبت CAN/LAN در هیچ یک از گروه های بیماری نداشت. این نتایج بر ارزش بالقوه نسبت CAN/LAN به عنوان یک نشانگر مولکولی جدید برای شدت بیماری عروق کرونری، مستقل از عوامل خطر سنتی قلبی عروقی، تأکید می کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از زحمات کارکنان بخش آنژیوگرافی بیمارستان قلب الزهرا جهت همکاری در تهیه و جمع آوری نمونه ها تشکر و قدردانی می نمایند.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

در پاتوفیزیولوژی آترواسکلروز است. با توجه به اینکه نقش محافظتی ANRIL حلقوی در عروق و نقش پیش برنده ANRIL خطی در تکثیر سلولی و پیشرفت آترواسکلروز در مطالعات قبلی مطرح شده است، تغییر مشاهده شده به سمت کاهش نسبت CAN/LAN در مراحل پیشرفته بیماری کرونری با یک مدل بیولوژیک قابل قبول از پیشرفت بیماری هماهنگ است. همچنین، عدم وجود تفاوت های معنادار مربوط به فشارخون بالا یا هایپرلیپیدمی نشان می دهد که تغییرات مشاهده شده بیشتر به فرآیند آترواسکلروتیک و تشکیل پلاک مرتبط است تا عوامل خطر ثانویه.

بیماری های قلبی عروقی به ویژه بیماری عروق کرونر علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان به شمار می روند (۱۳). شیوع بیماری های قلبی-عروقی مخصوصاً بیماری عروق کرونری به شدت در چین، هند، پاکستان و خاورمیانه از جمله ایران در حال افزایش است (۱۴). مطالعات اپیدمیولوژیک، عوامل مختلفی را در احتمال بروز CAD دخیل می دانند. بیماری عروق کرونری (CAD) یک وضعیت پیچیده و چندعاملی است که بخش قابل توجهی از آن به عوامل ژنتیکی مرتبط است. عوامل محیطی همچون دیابت، هایپرلیپیدمی، سابقه خانوادگی، فشارخون بالا، چاقی، شغل و سیگار در کنار عوامل ژنتیکی نقش مهمی در توسعه بیماری های قلبی-عروقی (CVDs) دارند (۳). طبق مطالعات همراهی گسترده ژنومی (GWAS) عوامل ژنتیکی در بروز این بیماری تا ۵۰ درصد دارای نقش هستند (۱۵). آخرین مطالعات ژنومی نشان داده است که یک منبع خطر برای بیماری عروق کرونر در کروموزوم ۹p۲۱.۳ وجود دارد (۱۶). RNA های غیر کد کننده به دو فرم کوتاه (microRNA) و بلند (lncRNA) تقسیم می شوند (۱۷). ANRIL یک RNA غیر کد کننده در جایگاه INK4 واقع در کروموزوم ۹p۲۱ است. ANRIL چندین نوع ایزوفرم دارد. دو نوع از این ایزوفرم ها که نقش کلیدی در تصلب شرایین دارند و منجر به بیماری عروق کرونر می شوند، انواع دایره ای (circular) و خطی (linear) هستند (۱۸). در بعضی مطالعات عنوان شده است که ANRIL اثر خود را بر آترواسکلروز با تغییر نسبت ایزوفرم خطی به دایره ای تنظیم

References

- [1]. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: a narrative review. *Journal of epidemiology and global health*. 2021;11(2):169-77.
- [2]. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(6):3346.
- [3]. Prins BP, Lagou V, Asselbergs FW, Snieder H, Fu J. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):1-10.
- [4]. Hombach S, Kretz M. Non-coding RNAs: classification, biology and functioning. *Non-coding RNAs in colorectal cancer*. 2016:3-17.
- [5]. Bella F, Campo S. Long non-coding RNAs and their involvement in bipolar disorders. *Gene*. 2021;796:145803.
- [6]. da Cunha Agostini L, Almeida TC, da Silva GN. ANRIL, H19 and TUG1: a review about critical long non-coding RNAs in cardiovascular diseases. *Molecular Biology Reports*. 2024;51(1):31.
- [7]. Boon RA, Jaé N, Holdt L, Dimmeler S. Long noncoding RNAs: from clinical genetics to therapeutic targets? *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(10):1214-26.
- [8]. Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(2):196-206.
- [9]. Samani NJ, Schunkert H. Chromosome 9p21 and cardiovascular disease: the story unfolds. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2008;1(2):81-4.
- [10]. Chan K, Patel RS, Newcombe P, Nelson CP, Qasim A, Epstein SE, et al. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden: a collaborative meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(9):957-70.
- [11]. Chi J-s, Li J-z, Jia J-j, Zhang T, Liu X-m, Yi L. Long non-coding RNA ANRIL in gene regulation and its duality in atherosclerosis. *Current Medical Science*. 2017;37(6):816-22.
- [12]. Gareev I, Kudriashov V, Sufianov A, Begliarzade S, Ilyasova T, Liang Y, et al. The role of long non-coding RNA ANRIL in the development of atherosclerosis. *Non-coding RNA Research*. 2022;7(4):212-6.
- [13]. Zhang Y, Zhang L, Wang Y, Ding H, Xue S, Qi H, et al. MicroRNAs or long noncoding RNAs in diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Aging and disease*. 2019;10(2):353.
- [14]. Organization WH. Country statistics and global health estimates. Brazil: WHO statistical profile. 2015.
- [15]. Roberts R, Stewart AF. Genetics of coronary artery disease in the 21st century. *Clinical cardiology*. 2012;35(9):536-40.

- [16]. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16812-23.
- [17]. Razeghian-Jahromi I, Karimi Akhormeh A, Zibaenezhad MJ. The role of ANRIL in atherosclerosis. *Disease markers*. 2022;2022(1):8859677.
- [18]. Razeghian-Jahromi I, Zibaenezhad MJ, Karimi Akhormeh A, Dara M. Expression ratio of circular to linear ANRIL in hypertensive patients with coronary artery disease. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1802.