[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره ششم، شهریور ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۰۹/۰۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۷/۱۰/۸

# بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* ژن *DRD2* و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* در بیماری اسکیزوفرنی

ساناز پورشکار[۱]، افسانه فیروزفر[۱]، محمدرضا دهقانی[۲]، سید مجتبی یاسینی اردکانی[۳]، سید مهدی کلانتر[۴*]

**مقاله پژوهشی**

**مقدمه:** اسکیزوفرنی یک اختلال روانی است که یک درصد جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در بروز اسکیزوفرنی مؤثرند. دو تا از ژن‌های شناخته شده دخیل در بروز این بیماری *DRD2* و *GSTM1* می‌باشند.

**روش بررسی:** این مطالعه مورد–شاهدی، شامل ۱۰۰ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی مراجعه‌کننده به بیمارستان اعصاب و روان یزد بود. هم‌چنین ۱۰۰ نفر که فاقد بیماری روان‌پزشکی شناخته شده‌ای بودند، به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. پس از استخراج DNA، با استفاده از تکنیک PCR-RFLP، پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* و با استفاده از تکنیک Multiplex PCR، پلی‌مورفیسم حذفی ژن *GSTM1* مورد بررسی قرار گرفت. پس از انجام آزمایش‌های مربوطه، و به‌دست آوردن نتایج، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16 صورت گرفت. در این بررسی از آزمون آماری Chi- Square و رگرسیون لجستیک استفاده شد.

**نتایج:** تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* بین بیماران و افراد سالم معنی‌دار نمی‌باشد (*P*:۰/۱۲۱) هم‌چنین ارتباطی بین پلی‌مورفیسم حذفی ژن *GSTM1* و بیماری اسکیزوفرنی وجود ندارد. به طور کلی توزیع فراوانی ژن حذفی بین بیماران و گروه کنترل معنی‌دار نبود (p= ۰/۰۸۹) و این پلی‌مورفیسم به طور معنی‌داری با علائم ارتباط داشت. (p= ۰/۰۱۲)

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* و پلی‌مورفیسم حذفی ژن *GSTM1* در بین بیماران مورد مطالعه شایع نبوده که در این خصوص نشان‌دهنده عدم تاثیرگذاری در جمعیت مورد مطالعه است. با این وجود چون جمعیت مورد مطالعه نماینده کل جمعیت ایرانی نمی‌باشد، نیازمند مطالعات وسیع‌تر در جمیت‌های بزرگ‌تر می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** اسکیزوفرنی، ژن *DRD2*، ژن *GSTM1*، پلی‌مورفیسم *Ser311Cys*

**ارجاع:** پورشکار ساناز، فیروزفر افسانه، دهقانی محمدرضا، یاسینی اردکانی سید مجتبی، کلانتر سید مهدی. **بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* ژن *DRD2* و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* در بیماری اسکیزوفرنی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۶): ۱۱-۱۶۰۲.

۱-دانشجو، گروه ژنتیک، پژوهشکده علوم تولید مثل، یزد، ایران
۲-استادیار، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
۳-استاد، گروه روان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
۴-استاد، واحد تولید مثل و ژنتیک، پژوهشکده علوم تولید مثل، یزد، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۱۵۱۸۹۱۸، پست الکترونیکی: genetic2017@yahoo.com، کد پستی: ۳۳۱۹۱۱۸۶۵۱

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

## مقدمه

بیماری اسکیزوفرنی چند عاملی به‌شمار می‌آید به این معنی که ممکن است این بیماری در نتیجه اختلال محیطی، استرس روانی یا بیماری جسمی در فردی که از لحاظ ژنتیکی مستعد ابتلای به این بیماری است برانگیخته شود (۱،۲). در بررسی‌های انجام شده شاخصه وراثتی اسکیزوفرنی در بین دیگر شاخصه‌ها بسیار چشم‌گیر است و در حدود ۸۰ درصد، از علل این بیماری مربوط به فاکتورهای ژنتیکی است (۳). علائم این بیماری در درجه اول به دو زیر گروه مثبت و منفی تقسیم می‌شود. علائم مثبت شامل توهم و هذیان، علائم منفی شامل کند شدن عاطفه و کناره‌گیری اجتماعی می‌باشد (۴،۵). دوپامین نوعی میانجی عصبی یا ماده‌ای شیمیایی است که در درون مغز پیام‌ها را از سلولی اسبه سلول دیگر می‌رساند. در بیماری اسکیزوفرنی آن دسته از راه‌های دستگاه عصبی مرکزی در مغز که با دخالت دوپامین کار می‌کنند بیش از حد فعال می‌شوند و این فعالیت افراطی به نحوی با نشانه‌های بیماری مربوط است (۶). بررسی پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های دخیل در مسیر گیرنده‌های دوپامین، یکی از موضوعات تحقیقاتی در زمینه ژنتیک اسکیزوفرنی است. وجود این پلی‌مورفیسم‌ها می‌تواند گیرنده‌های دوپامین را تحت‌تاثیر قرار دهد. یکی از پلی‌مورفیسم‌ها، پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* ژن *DRD2*، روی کروموزوم 11q22-23 می‌باشد (۷).

Liu ZW و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در جمعیت آسیایی، ارتباط بین پلی‌مورفیسم Ser311Cys ژن DRD2 را با اسکیزوفرنی باروش PCR، برروی ۲۲۶۸ بیمار مورد بررسی قرار دادند که نتایج نشان می‌دهد که آلل G از پلی‌مورفیسم Ser311Cys ژن DRD2 فاکتور خطر ابتلا به اسکیزوفرنی در جمعیت آسیایی می‌باشد (۸). آیتوکوا و همکاران (۹) در جمعیت ژاپن، گالیمبت و همکاران (۱۰) در جمعیت روسیه، ارتباط بین پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* ژن *DRD2* را با اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار دادند. که نتایج آن‌ها نشان داد که Cys311 با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط دارد. هم‌چنین هایمی و همکاران (۱۱) در جمعیت ژاپن و فن و همکاران (۱۲) در جمعیت چین و اسپورلاک و همکاران (۱۳) در جمعیت اروپایی ارتباط بین پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* ژن *DRD2* را با اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار دادند. که نتایج آن‌ها نشان داد که *Cys311* با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط ندارد. مطالعات مولکولی اخیر این فرضیه را ارائه می‌دهد که تنظیم نبودن متابولیسم گلوتاتیون (GSH) می‌تواند یکی از دلایل به وجود آمدن اسکیزوفرنی باشد. گلوتاتیون ترنسفرازها، خانواده بزرگی از پروتئین‌های عملکردی می‌باشد که برای پاسخ‌های تطبیقی، آنتی‌اکسیدانی به گونه‌های واکنش‌دهنده به اکسیژن (ROS) و پاکسازی ترکیبات سمی خارجی، حیاتی هستند (۱۴). در مغز، بیشترین میزان GSTها در یاخته‌های گلیایی وجود دارد که شامل مقدار زیادی GSH است و با سطح پایینی از GSH، سلول‌های عصبی را از آسیب اکسایشی حفظ می‌کنند. تعادل میان اکسیدانت‌های تخریب کننده عصبی و آنتی‌اکسیدانت‌های محافظت کننده عصبی از طریق مکانیسم اکسایش کاهش برقرار می‌شود که نقش مهمی در توسعه سلول‌های عصبی در مغز دارد. این نتایج نشان می‌دهد که استرس اکسایشی ممکن است نقش قابل توجهی در آسیب‌شناسی اتیولوژی اسکیزوفرنی داشته باشد. از طرف دیگر، آنزیم‌های GST نقش مهمی در سم‌زدایی از بدن دارند (۱۴). ژن *GSTM1* انسانی دارای ۸ اگزون می‌باشد که بر روی بازوی کروموزوم 1p13.3 قرار دارد و شایع‌ترین پلی‌مورفیسم آن، حذف کلی ژن (ژنوتیپ نول) که باعث فقدان عملکرد کلی آنزیم می‌شود، می‌باشد. گزارش شده است که این پلی‌مورفیسم شایع با بعضی از بیماری‌های مرتبط با استرس در ارتباط هستند (۱۵).

در مطالعه‌ای که توسط گایسین و همکاران، در کشور سوئیس، سال ۲۰۰۷، برای آزمون این‌که آیا ارتباطی بین نقص در سنتز گلوتاتیون و اسکیزوفرنی وجود دارد انجام شد، که این مطالعه نشان‌دهنده این بود که نقص در سنتز گوتاتیون تحت شرایط استرس اکسیداتیو یک عامل آسیب‌پذیری برای بیماری اسکیزوفرنی می‌باشد (۱۶). رافا و همکاران (۱۷) در کشور تونس، کاشانی و همکاران (۱۴) در کشور ایران، گراوینا و همکاران (۱۸) در کشور ایتالیا، ارتباط بین ژن *GSTT1* و

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

*GSTM1* و *GSTP1* با بیماری اسکیزوفرنی را بررسی کردند که نشان داد که اختلال در عملکرد ژن‌های GST ممکن است خطر ابتلا به اسکیزوفرنی را افزایش دهد. از آن‌جایی که بیماری اسکیزوفرنی یک بیماری شایع روانی است و نقش ژنتیک در آن ثابت شده است، مشخص نمودن پلی‌مورفیسم‌های شایع مرتبط با بیماری می‌تواند در مشاوره روان‌پزشکی و ژنتیک این دسته از بیماران مفید باشد و با توجه به آن راه‌کارهای مناسب در درمان بیماری ارائه گردد. هدف این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم Ser311/Cys311 ژن *DRD2* و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* در افراد سالم و بیماران اسکیزوفرنی و ارتباط آن با علائم مثبت و منفی می‌باشد.

## روش بررسی

این مطالعه مورد شاهدی، شامل ۱۰۰ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی مراجعه‌کننده به بیمارستان اعصاب و روان یزد بود. بیماران توسط روانپزشک معرفی شدند، و با رضایت آگاهانه از بیمار و احترام به فرد و اختیار او، راز داری، عدم ضرررسانی، تهیه پرسش‌نامه و پرکردن آن توسط همراه بیمار و گرفتن رضایت‌نامه از خود بیمار یا همراه بیمار و تاییدیه کمیته اخلاق بود. برای هر بیمار یک کنترل از مراجعین به آزمایشگاه مرکزی که فاقد بیماری روان‌پزشکی شناخته شده‌ای بودند، و سعی شد گروه کنترل از نظر سن و جنس با افراد بیمار مطابقت داشته باشند. از بیماران و هم‌چنین افراد گروه کنترل، ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد و تا زمان استخراج DNA، در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. استخراج DNA ژنومی برای بررسی ژنتیکی با روش Salting out (رسوب‌دهی توسط نمک) از لنفوسیت‌های خون محیطی صورت گرفت و در دمای منفی ۲۰درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام PCR نگه‌داری شد. برای تکثیر قطعه مورد نظر از ژن *DRD2*(*Ser311Cys*)، PCR انجام شد برای تولید قطعات ۱۳۹ جفت بازی یک جفت پرایمر با توالی زیر مورد استفاده قرار گرفت. 5′- (F: AGCCACCACCAGCTGACTCT3′) و 5′- (R: GCATGGTCTGGATCTCAAAGATCT3′) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۰/۶ میکرولیتر DNA ژنومی، ۰/۸ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای مربوطه، ۸ میکرولیتر مسترمیکس که با آب مقطر استریل به حجم ۲۵ میکرولیتر رسیده و تکثیر با استفاده از دستگاه ترموسایکلر Eppendorf با برنامه دمایی دناتوراسیون اولیه در C°۹۵ به مدت ۴ دقیقه، دناتوراسیون ثانویه C°۹۴ به مدت ۳۰ ثانیه، دمای C°۶۳/۸ برای اتصال پرایمرها به مدت ۳۰ ثانیه و دمای ۷۲ جهت گسترش پرایمرها به مدت ۴۵ ثانیه به تعداد ۳۰ سیکل جهت تکثیر و گسترش نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ صورت گرفت. و پس از آن بر روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز شد و باند ۱۳۹ جفت بازی مشاهده گردید. هضم آنزیمی توسط آنزیم *Bsmf* I صورت گرفت. سپس در بن‌ماری در دمای ۳۷ درجه به مدت ۱۶ ساعت گذاشته شد. و پس از آن، نمونه‌ها بر روی ژل آگارز ۲/۵٪ الکتروفورز شد. برای آلل Ser، باند ۱۲۴ جفت بازی، برای آلل Cys، باندهای ۱۳۹ جفت بازی مشاهده گردید. لازم به ذکر است که برای آلل Ser باند ۱۵ جفت‌بازی نیز وجود دارد که به علت کوچک بودن، دیده نمی‌شود (شکل ۱).

برای تشخیص حذف هموزیگوت در ژن *GSTM1* با روش Multiplex دو جفت پرایمر، یک جفت پرایمر *GSTM1* و یک جفت پرایمر *β-Globin* برای تایید تکثیر مورد استفاده قرار گرفت. پرایمرهای مورد استفاده در این مرحله ۴۴ نوکلئوتید برای تولید قطعات ۲۱۹ جفت بازی و ۴۰ نوکلئوتید برای تولید قطعات ۲۶۸ بازی مورد استفاده قرار گرفتند.

واکنش PCR در میکروتیوب‌های ۰/۲ml با ۰/۸ml، DNA ژنومی و هر یک از پرایمرهای *GSTM1* و *β-Globin* به مقدار ۰/۸ml و ۹ ml مسترمیکس به اضافه آب مقطر تا حجم نهایی ۲۵ml انجام شد. تکثیر با استفاده از دستگاه ترموسایکلر Eppendorf با برنامه دمایی دناتوراسیون اولیه در C°۹۴ به مدت ۵ دقیقه، دناتوراسیون ثانویه C°۹۴ به مدت ۱دقیقه، دمای C°۶۲ برای اتصال پرایمرها به مدت ۱دقیقه و دمای ۷۲ جهت گسترش پرایمرها به مدت ۱ دقیقه به تعداد ۳۰ سیکل

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

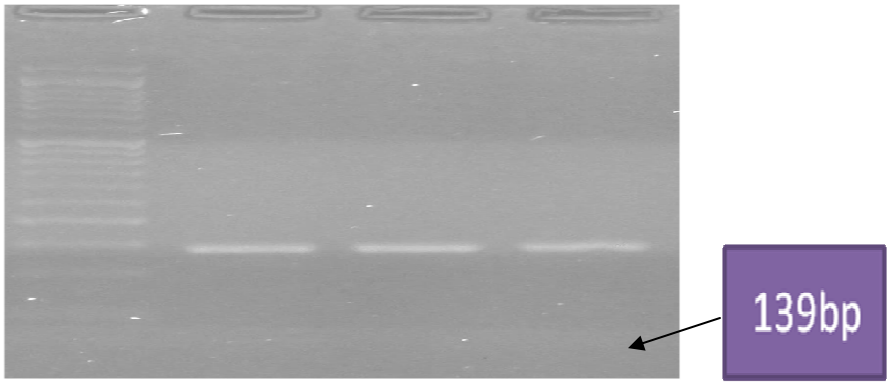
جهت تکثیر و گسترش نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ صورت گرفت. و پس از آن بر روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز شد و باند ۲۱۹ و ۲۶۸ جفت بازی مشاهده گردید (شکل ۲).

**تجزیه و تحلیل آماری**

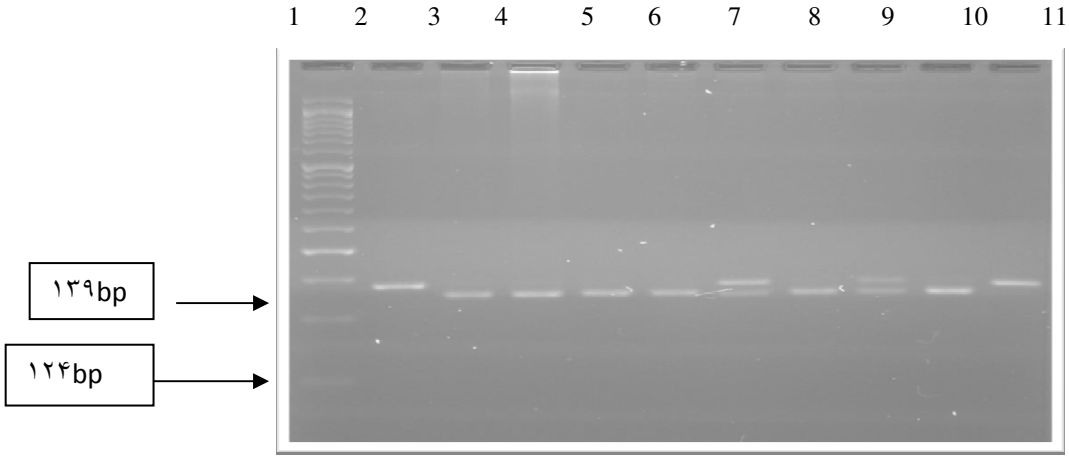
پس از انجام آزمایش‌های مربوطه، و به‌دست آوردن نتایج، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS Inc., Chicago, IL; Version 16 صورت گرفت. در این بررسی از تست فیشر $p<0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای بررسی ارتباط ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* (ژن *DRD2*) و پلی‌مورفیسم حذفی ژن *GSTM1* با بیماری اسکیزوفرنی استفاده شد.

**ملاحظات اخلاقی**

پروپوزال این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی مورد تایید قرار گرفته است.

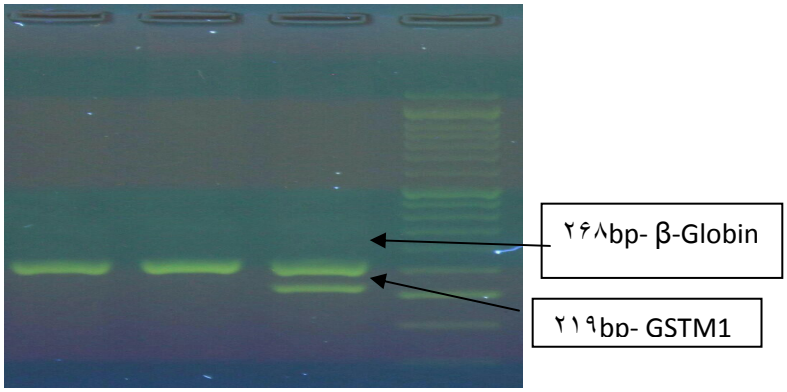



شکل ۱: تصویر الکتروفورز محصول PCR ژن *DRD2*




شکل ۲: تصویر الکتروفورز محصولات هضم آنزیمی توسط آنزیم *Bsmf* I، ستون ها به ترتیب از سمت چپ شامل ۱- Ladder، ۲- محصول PCR ۳-نمونه هموزیگوت *Ser311/Ser311* ۴- نمونه هموزیگوت *Ser311/Ser311* ۵- نمونه هموزیگوت *Ser311/Ser311* ۶- نمونه هموزیگوت *Ser311/Ser311* ۷- نمونه هتروزیگوت *Ser311/Cys311* ۸- نمونه هموزیگوت *Ser311/Ser311* ۹- نمونه هتروزیگوت *Ser311/Cys311* ۱۰- نمونه هموزیگوت *Ser311/Ser311* ۱۱- محصول PCR

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020




شکل۳: الکتروفورز محصول Multiplex PCR ژن *GSTM1* ستون‌ها به ترتیب ۱و۲- نمونه حذفی اللی *GSTM1* و ایجاد باند مربوط به *B-Globin* به‌ترتیب در فرد کنترل و بیمار ۳- باند مربوط به ژن *GSTM1* و *B-Globin* ۴- Ladder

## نتایج

در این مطالعه سعی شد گروه کنترل از نظر سن و جنس با افراد بیمار مطابقت داشته باشند.

۱۰۰ فرد مبتلا به اسکیزوفرنی که شامل ۳۷ زن و ۶۳ مرد و هم‌چنین از ۱۰۰ فرد کنترل با ۳۸ زن و ۶۲ مورد بررسی قرار گرفتند (P= ۰/۸۸ ).

و هم‌چنین میانگین سنی در دو گروه بیمار و کنترل ۱۰/۱±۳۷/۹۴ سال بود.

نتایج بررسی پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* نشان داد که توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های *Ser/Ser* و *Ser/Cys* و *Cys/Cys* در این پلی‌مورفیسم، بین بیماران اسکیزوفرنی و افراد کنترل، معنی‌دار نمی‌باشد (P= ۰/۱۲ ).

و هم‌چنین ارتباطی بین پلی‌مورفیسم حذفی ژن *GSTM1* و بیماری اسکیزوفرنی وجود ندارد. به‌طور کلی توزیع فراوانی ژن حذفی بین بیماران و گروه کنترل معنی‌دار نبود (P=۰/۰۸۹) (جدول ۲).

جدول ۱: توزیع فراوانی‌های ژنوتیپی پلی‌مورفیسم‌ها در افراد اسکیزوفرنی و کنترل

| | بیماران | کنترل | کل | p-value* |
|---|---|---|---|---|
| جنسیت (مرد/زن) | ۳۷/۶۳ | ۳۸/۶۲ | ۷۵/۱۲۵ | ۰/۸۸ |
| سن (سال) | ۱۰/۱±۳۷/۹۴ | ۱۰/۱±۳۷/۹۴ | | ۱/۰۰ |
| *GSTM1* | | | | |
| حذفی | ۵۲<br>٪۵۲ | ۴۰<br>٪۴۰ | ۹۲<br>٪۴۶ | ۰/۰۸۹ |
| حضور | ۴۸<br>٪۴۸ | ۶۰<br>٪۶۰ | ۱۰۸<br>٪۵۴ | |
| *Ser311Cys* | | | | |
| *Ser311/Ser311(CC)* | ۹۶ | ۱۰۰ | ۱۹۶ | ۰/۱۲۱ |
| *Ser311/Cys311(CG)* | ۴ | ۰ | ۴ | |

*آزمون آماری: Chi- Square و رگرسیون لجستیک

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

## بحث

از مطالعات انجام شده در جمعیت‌های مختلف سراسر دنیا، نتایج مختلفی از لحاظ تاثیر پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* ژن *DRD2* و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* با خطر ابتلا به اسکیزوفرنی به‌دست آمده است. که می‌تواند به‌دلیل عواملی چون اندازه و ترکیب جمعیت‌های مورد مطالعه، تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی جمعیت‌های مورد مطالعه، شرایط چند عاملی و زمینه‌های ژنتیکی متفاوت باشد. در مطالعه حاضر، پلی‌مورفیسم Ser311Cys ژن *DRD2* و پلی‌مورفیسم ژن GSTM1 و رابطه این پلی‌مورفیسم‌ها را با اسکیزوفرنی در جمعیت بیماران اسکیزوفرنی مراجعه کننده به بیمارستان تخصصی اعصاب و روان در یزد مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس بررسی مقالات منتشر شده، این مطالعه اولین بررسی رابطه این پلی‌مورفیسم‌ها با بیماری اسکیزوفرنی وعلائم مثبت و منفی در جمعیت بیماران اسکیزوفرنی ایرانی می‌باشد و نتایج نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه، پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* با بیماری اسکیزوفرنی ارتباطی ندارد. و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* با علائم در ارتباط می‌باشد. Itokawa M و همکاران (۱۹۹۳) در کشور ژاپن جهش Ser به Cys ژن *DRD2* را در بیماران اسکیزوفرنی مشاهده کرده و مطالعات آن‌ها نشان داد که پلی‌مورفیسم Ser311Cys با بیماری اسکیزوفرنی در ارتباط می‌باشد (۹). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر، Arinami T و همکاران (۱۹۹۴) در جمعیت ژاپن به بررسی ارتباط آلل Cys با بیماری اسکیزوفرنی پرداختند که نتایج آن‌ها نشان دهنده ارتباط معنی‌دار پلی‌مورفیسم Cys311 با بیماری اسکیزوفرنی بود (۱۰). Golimbet V و همکاران (۲۰۰۸) در جمعیت روسیه، ارتباط آلل Ser311Cys با بیماری اسکیزوفرنی مورد بررسی قرار دادند و نتایج آن‌ها نشان داد که فراوانی آلل Cys در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بوده و این آلل در ارتباط با بیماری اسکیزوفرنی می‌باشد (۱۱). در مقابل نتایج مطالعات Spurlock G و همکاران (۱۹۹۸) در اروپا، نشان‌دهنده عدم ارتباط پلی‌مورفیسم Ser311Cys و بیماری اسکیزوفرنی در جمعیت اروپایی بود (۱۳).

Himei A و همکاران (۲۰۰۲) در کشور ژاپن به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Ser311Cys ژن *DRD2* با بیماری اسکیزوفرنی پرداختند که نتایج، نشان دهنده عدم ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری بود. اما نتایج این مطالعه در زمینه ارتباط پلی‌مورفیسم Ser311Cys با علائم بیماری اسکیزوفرنی، نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و علائم مثبت و منفی بیماری وجود دارد و این پلی‌مورفیسم، تاثیر قابل‌توجهی در علائم و نشانه‌های اسکیزوفرنی دارا می‌باشد (۱۹). در مطالعه‌ای که توسط Fan H و همکاران (۲۰۱۰) در کشور چین انجام شد، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Ser311Cys با بیماری اسکیزوفرنی یافت نشد (۱۲).

Kashani FL و همکاران (۲۰۱۱) در کشور ایران به بررسی ارتباط بین ژن‌های *GSTT1*، *GSTM1*، *GSTP1* با بیماری اسکیزوفرنی پرداختند که نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که اختلاف در عملکرد ژن‌های GST ممکن است خطر ابتلا به اسکیزوفرنی را افزایش دهد (۱۴). هم‌چنین Gravina P و همکاران (۲۰۱۱) در کشور ایتالیا ارتباط بین ژن‌های *GSTP1*،*GSTT1*، *GSTM1* و *GSTA1* را با بیماری اسکیزوفرنی مورد مطالعه قرار دادند که نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که ترکیبی از پلی‌مورفیسم GSTهای مختلف، نقش مهمی در استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی دارد (۱۸). در سال ۲۰۱۰ رودریگز سانتیگو و همکاران بر روی تعداد کپی‌های ($CNV_s$) ژن گلوتاتیون ترانسفراز مطالعه‌ای انجام دادند. این بررسی برروی ۶۵۴ بیمار اسکیزوفرن و ۶۰۴ فرد سالم از جمعیت کشور اسپانیا انجام شد و در بین آن‌ها پلی‌مورفیسم مورد نظر (*GSTM1*)(null) با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط داشته است (۲۰). در مقابل، در مطالعه Matsuzawa D و همکاران (۲۰۰۹) در جمعیت ژاپن، ارتباطی بین ژن‌های GST و بیماری اسکیزوفرنی یافت نشد (۲۱).

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

در یک بررسی آماری در سال ۲۰۱۵ توسط سوکانگ کیم و همکاران، ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن گلوتاتیون ترانسفراز(*STM1,GSTT1,GSTP1*) و اسکیزوفرنی بررسی شده که هیچ‌کدام ارتباطی با بیماری نشان ندادند. در مطالعات بعدی ارتباط ضعیفی بین *GSTM1* و اسکیزوفرنی در جمعیت آسیای شرقی نشان داده شد. در نهایت *GSTM1* به‌عنوان تنها فاکتور خطر ابتلا به اسکیزوفرنی در آسیای شرقی معرفی شد (۲۲). در یک بررسی در ژاپن توسط جانی سارووتاری و همکاران در سال ۲۰۱۳، ارتباط اختلالات متابولیکی در اسکیزوفرنی با پلی‌مورفیسم‌های حذفی *GSTM1* و *GSTT1* با مقایسه ۱۵۴ بیمار و ۲۰۳ کنترل بررسی شد که در نتیجه بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم با اختلالات متابولیکی تایید شد (۲۳).

## نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم *Ser311Cys* و پلی‌مورفیسم ژن *GSTM1* در بین بیماران مورد مطالعه شایع نبوده که در این خصوص نشان‌دهنده عدم تاثیرگذاری در جمعیت مورد مطالعه است. با این وجود چون جمعیت مورد مطالعه نماینده کل جمعیت ایرانی نمی‌باشد، نیازمند مطالعات وسیع‌تر می‌باشد.

## سپاس‌گزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی انجام شده در پژوهشکده تولیدمثل می‌باشد (کد مصوب: ۳۶۵۸). از حامی مالی این طرح، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، از ریاست محترم پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، جناب آقای پروفسور افلاطونیان و نیز مدیریت مرکز دکتر عبدلی و پرسنل محترم آزمایشگاه ژنتیک و پرسنل محترم بیمارستان تخصصی اعصاب و روان بهمن و جناب آقای دکتر محمد یحیی وحیدی تشکر و قدردانی می گردد.

**تعارض در منافع:** وجود ندارد.

## References:

1- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. ***Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia.*** N Engl J Med1999; 340(8): 603-8.

2- Bromet EJ, Fennig S. ***Epidemiology And Natural History of Schizophrenia.*** Biol Psychiatry1999; 46(7): 871-81.

3- Maric NP, Svrakic DM. ***Why Schizophrenia Genetics Needs Epigenetics: A Review***. Psychiatr Danub 2012; 24(1): 2-18.

4- Teaching Network E, London DCP. Jim van Os, ***Shitij Kapur.*** Lancet 2009; 374: 635-45.

5- Yahaya A, Yen GS. ***Schizophrenia: The Most Serious of Psychotic Disorders***. 2006.

6- da Silva Alves F, Figee M, Van Amelsvoort T, Veltman D, de Haan L. ***The Revised Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Evidence from Pharmacological MRI Studies with Atypical Antipsychotic Medication.*** Schizophrenia Research 2008; 102(1): 96-7.

7- Prasad S, Semwal P, Deshpande S, Bhatia T, Nimgaonkar VL, Thelma BK. ***Molecular Genetics of Schizophrenia: Past , Present and Future***. J Biosci 2002; 27(1): 35-52.

8- Liu ZW, Liu JL, An Y, Zhang L, Wang YM. ***Association between Ser311Cys Polymorphism in***

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

***The Dopamine D2 Receptor Gene and Schizophrenia Risk: A Meta-Analysis in Asian Populations.*** Genet Mol Res 2012; 11(1): 261-70.

***9-*** Itokawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M. ***A Structural Polymorphism Of Human Dopamine D2 Receptor D2 (Ser 311→ Cys).*** Biochemical and Biophysical Research Communications 1993; 196(3): 1369-75.

***10-*** Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S,Shimizu H,Hamaguchi H, et al. ***Association of Dopamine D2 Receptor Molecular Variant with Schizophrenia.*** Lancet 1994; 343(8899): 703-4.

***11-*** Golimbet VE, Lebedeva IS, Monakhov MV, Korovaĭtseva GI, Lezheĭko TV, Abramova LI, et al] . [***The Cys Allele of the DRD2 (Ser311Cys Polymorphism) is Associated with Schizophrenia and Worse Sustained Attention in Patients].*** Zh nevrol psikhiatr im SS Korsakova/Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikhiatrov. 2008; 109(9): 67-70.

***12-*** Fan H, Zhang F, Xu Y ,Huang X, Sun G, Song Y, et al. ***An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population***. Neurosci Lett 2010; 477(2): 53-6.

***13-*** Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K, et al. ***European Multicentre Association Study of Schizophrenia: A Study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly Polymorphisms***. Am J Med Genet 1998; 81(1): 24-8.

***14-*** Kashani FL, Kordi-Tamandani DM, Sahranavard R, Hashemi M, Kordi-Tamandani F, Torkamanzehi A. ***Analysis of Glutathione S-Transferase Genes Polymorphisms and the Risk of Schizophrenia in a Sample of Iranian Population***. Neuron glia biol 2011; 7(2-4): 199-203

***15-*** .Khalighinasab MR, Saify K, Saadat M. ***Association Between GSTM1 And GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Methamphetamine Dependence.*** Molecular Biology Research Communication 2015; 4(1): 25-32.

***16-*** Gysin R, Kraftsik R, Sandell J, Bovet P, Chappuis C, Conus P, et al***. Impaired Glutathione Synthesis in Schizophrenia: Convergent Genetic and Functional Evidence***. Proc Natl Acad Sci 2007; 104(42): 16621-6.

***17-*** Raffa M, Lakhdar R, Ghachem M, Barhoumi S, Safar MT, Bel Hadj Jrad B, et al. ***Relationship Between Gstm1 and Gstt1 Polymorphisms and Schizophrenia: A Case–Control Study in a Tunisian Population.*** Gene 2013; 512(2): 282-5.

***18-*** Gravina P, Spoletini I, Masini S, Valentini A, Vanni D, Paladini E, et al. ***GeneticPolymorphisms of Glutathione S-Transferases GSTM1, GSTT1, GSTP1 And GSTA1 as Risk Factors for Schizophrenia.*** Psychiatry Res 2011; 187(3): 454-6.

***19-*** Himei A, Koh J, Sakai J, Inada Y, Akabame K, Yoneda H. ***The Influence on the Schizophrenic Symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and– 141C Ins/Del Polymorphisms.*** Psychiatry and Clinical Neurosciences 2002; 56(1): 97-102.

***20-*** Rodriguez-Santiago B, Brunet A, Sobrino B, Serra-Juhe C, Flores R, Armengol L, et al. ***Association of Common Copy Number Variants at the Glutathione S-Transferase Genes and Rare Novel Genomic***

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]
Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

***Changes with Schizophrenia.*** Mol Psychiatry 2010; 15(10): 1023-33.

***21-*** Matsuzawa D ,Hashimoto K, Hashimoto T, Shimizu E, Watanabe H, Fujita Y, et al. ***Association Study Between the Genetic Polymorphisms of Glutathione-Related Enzymes and Schizophrenia in a Japanese Population.*** Am J MedGenet Neuropsychiatr Genet 2009; 150B(1): 86-94.

***22-*** Kim SK, Kang SW, Chung JH, Park HJ, Cho KB, Park MS. ***Genetic Polymorphisms of Glutathione-Related Enzymes (GSTM1, GSTT1, And GSTP1) And Schizophrenia Risk: A Meta-Analysis***. Int J Mol Sci 2015; 16(8): 19602-11.

***23-*** Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Kamihashi R, Yoshimori Y, Oniki K, Tsuchimine S, et al. ***Possible Associations between Antioxidant Enzyme Polymorphisms and Metabolic Abnormalities in Patients with Schizophrenia.*** Neuropsychiatric Dis Treat 2013; 9: 1683-98.

[ DOI: 10.18502/ssu.v27i6.1596 ]

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 16:19 IRST on Sunday December 6th 2020

**Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences**
**Vol 27| NO 6 | Sep 2019**

**Received: 23 Nov 2018**
**Accepted: 29 Dec 2018**

# Study of the association between DRD2 Gene Ser311Cys and GSTM1 Gene Polymorphism in Schizophrenia

**Sanaz poorshekar[1], Afsaneh Firoozfar[1], Mohammadreza Dehghani[2], Seyed Mojtaba Yassini Ardekani[3], Seyed Mehdi Kalantar[*4]**

**Original Article**

**Introduction:** Schizophrenia is a mental disorder affecting 1% of the world's population. Two of genes have been recognized to be involved in development of this disease: *DRD2* and *GSTM1*.

**Methods:** This case-control study included 100 patients suffering from schizophrenia who referred to Yazd Neuropsychiatry Hospital. Also, 100 healthy patients without schizophrenia were selected as the control group. After DNA extraction, it was genotyped 100 schizophrenic and 100 healthy controls by use of restricted fragment of length polymorphism (RFLP) for Ser311Cys polymorphism and multiplex PCR for *GSTM1*. After performing relevant experiments and gaining some results, statistical analysis was performed using SPSS software16. In this study, Chi-square and logistic regression tests were used to investigate the relation between genotype of polymorphism and schizophrenia.

**Results:** Data analysis showed that frequency distribution of Ser311Cys polymorphism genotypes between the patients and healthy participants was not significant (P: 0.121). Also, for GSTM1, there was no association between the polymorphism and schizophrenia. In general, the frequency distribution of the deleting gene between the patients and the control group was not significant (P= 0.089). And this polymorphism was significantly associated with symptoms (P = 0.012).

**Conclusion:** The results of this study show that Ser311Cys polymorphism and GSTM1 polymorphism is not common among the studied patients, therefore it indicates its non-effectiveness in the study population. However, because the study population is not representative of the entire Iranian population, further studies with larger population are needed.

**Keywords:** Schizophrenia, *DRD2 gene, GSTM1gene,* Ser311cys Polymorphism

**Citation:** poorshekar S, Firoozfar F, Dehghani M, Yassini Ardekani M, Kalantar S. **Study of the association between DRD2 Gene Ser311Cys and GSTM1 Gene polymorphism in Schizophrenia.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(6): 1602-11.

[1]Department of Genetics, Research & Clinical Centre for Infertility, Yazd, Iran

[2]Medical Genetics Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

[3]Research Center of Addiction and Behavioral Sciences Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

[4]Department of Genetics, Research & Clinical Centre for Infertility, Yazd, Iran

***Corresponding author: Tel:** 09131518918, **email:** genetic2017@yahoo.com