



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی بالینی

عنوان:

بررسی میزان بیان ژنی سوپسترای-۱ گیرنده انسولین در لکوسیت های تک

هسته ای خون در بیماران مبتلا به COPD و مقایسه با گروه کنترل

نگارش:

فرزین بگری

اساتید راهنما:

دکتر مجتبی امانی

دکتر حسن قبادی مراللو

استاد مشاور:

دکتر محمدرضا اصلانی

بهمن ماه ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: ۰۸۴

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم که در طول زندگی و تحصیل همواره
پشتیبانم بودند.

باتشکر از

اساتید بزرگوارم که راهنمایی ها و مشاوره هایشان

همواره چراغ راهم بودند.

صفحه	عنوان
۱.....	چکیده:
	فصل اول: مقدمه
۴.....	(۱-۱) مقدمه و بیان مسئله.....
۸.....	(۲-۱) اهداف و فرضیات طرح.....
۸.....	(۱-۲-۱) هدف کلی طرح.....
۸.....	(۱-۲-۲) اهداف اختصاصی طرح.....
۹.....	(۱-۲-۳) فرضیات.....
۱۰.....	(۱-۳) تعریف واژه های اختصاصی.....
	فصل دوم: بررسی متون
۱۳.....	(۱-۲) مبانی نظری.....
۱۳.....	(۲-۱-۱) بیماری انسدادی مزمن ریه.....
۱۴.....	(۱-۱-۱-۲) اتیولوژی و عوامل خطر ساز.....
۱۷.....	(۲-۱-۱-۲) بررسی انواع اختلالات COPD.....
۲۲.....	(۳-۱-۱-۲) پاتوفیزیولوژی COPD.....
۲۲.....	(۴-۱-۱-۲) مکانیسم آسیب زایی COPD.....
۲۴.....	(۵-۱-۱-۲) تظاهرات بالینی.....
۲۶.....	(۶-۱-۱-۲) درمان COPD.....
۲۸.....	(۲-۱-۲) اینترلوکین ۶، CRP، و بیماری COPD.....
۲۹.....	(۳-۱-۲) گیرنده انسولین.....
۳۰.....	Insulin Receptor Substrates (IRSs) (۴-۱-۲).....
۳۱.....	Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) (۵-۱-۲).....
۳۱.....	IRS-1 و سنتز پروتئین.....
۳۲.....	IRS-1 و سنتز لیپید ها.....
۳۲.....	IRS-1 و متابولیسم قندها.....
۳۳.....	(۹-۱-۲) انسولین و لکوسیت ها.....

۳۴..... (۱-۹-۱-۲) انسولین و PMN ها

۳۴..... (۲-۹-۱-۲) انسولین و PBMC ها

فصل سوم: مواد و روش کار

۳۷..... (۳-۱) جامعه آماری و معیار ورود و یا خروج از مطالعه

۳۸..... (۳-۲) پرسشنامه

۳۸..... (۳-۳) آماده سازی نمونه

۳۹..... (۳-۴) استخراج RNA و Quantitative Real Time PCR

۴۱..... (۵-۳) توالی پرایمری GAPDH و IRS-1

۴۱..... (۶-۳) کارایی پرایمرهای مورد استفاده (Efficiency)

۴۳..... (۷-۳) Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay (ELISA)

۴۵..... (۸-۳) آنالیز آماری

۴۶..... (۹-۳) ملاحظات اخلاقی

۴۶..... (۱۰-۳) جدول متغیرها

فصل چهارم: نتایج

۴۸..... (۱-۴) دموگرافی افراد مورد مطالعه

۴۸..... (۲-۴) ارتباط IRS-1 با تغییرات سن، قد، و وزن

۴۹..... (۳-۴) تغییرات بیان ژن IRS-1 در لکوسیت های خونی و میزان پلاسمایی پروتئین آن در بیماران COPD

۵۰..... (۴-۴) شدت بیماری COPD و میزان پلاسمایی پروتئین IRS-1

۵۲..... (۵-۴) شدت بیماری COPD و میزان بیان ژن IRS-1 در لکوسیت های خونی

۵۲..... (۶-۴) ارتباط IRS-1 با تست های عملکرد ریوی

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵۵..... (۱-۵) بحث

۵۸..... (۲-۵) محدودیت های مطالعه

۵۹..... (۳-۵) نتیجه گیری

۶۰..... (۴-۵) پیشنهادات

۶۰.....	(۵-۵) ترجمان دانش
۶۱.....	منابع
۷۲.....	ضمائم

فهرست اشکال، جداول و نمودارها

۱۷.....	شکل ۲-۱:
۲۰.....	شکل ۲-۲:
۲۹.....	شکل ۲-۳:
۳۹.....	شکل ۳-۱:
۴۳.....	شکل ۳-۲:
۲۵.....	جدول ۲-۱:
۲۶.....	جدول ۲-۲:
۴۰.....	جدول ۳-۱:
۴۰.....	جدول ۳-۲:
۴۴.....	جدول ۳-۳:
۴۶.....	جدول ۳-۴:
۵۰.....	جدول ۴-۱:
۵۱.....	جدول ۴-۲:
۵۳.....	جدول ۴-۳:
۴۲.....	نمودار ۳-۱:
۴۳.....	نمودار ۳-۲:
۴۵.....	نمودار ۳-۳:
۴۸.....	نمودار ۴-۱:
۵۰.....	نمودار ۴-۲:
۵۱.....	نمودار ۴-۳:
۵۲.....	نمودار ۴-۴:

اختصارات:

ATS	American Thoracic Society
CAT scores	COPD Assessment Test scores
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C Reactive Protein
eIF2	eukaryotic Initiation Factor 2
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FOXO1	Forkhead Box O1
FVC	Forced Vital Capacity
JNK1	C-jun N-terminal Kinase 1
GluT	Glucose transporter
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease
GSK-3 β	Glycogen Synthase Kinase- 3 β
IGF-1/2	Insulin Growth Factor 1/2
IL	Interleukin
IKK β	I Kappa B Kinase beta
IRS-1	Insulin Receptor Substrate-1
MAPK	Mitogen- Activated Protein Kinase
MMP	Matrix Metalloproteinase
mMRC	modified Medical Research Council
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
NF- κ B	Nuclear factor kappa B
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PMN	Polymorphonuclear neutrophils
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PKB	Protein Kinase Beta
ROS	Reactive Oxygen Species
S6K1	Ribosomal S6 Kinase 1
SIRP- α	Signal Regulatory Protein- α
SOCS	Suppressor Of Cytokine Signaling
SREBP	Steroid Regulatory Element-Binding Protein
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
TSC	Tuberous Sclerosis Complex
UPR	Unfolded Protein Response

بررسی میزان بیان ژنی سوبسترای ۱-گیرنده انسولین در لکوسیت های تک هسته

ای خون در بیماران مبتلا به COPD و مقایسه با گروه کنترل

چکیده

زمینه: بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) یک بیماری التهابی بشمار می رود. این بیماران مستعد مقاومت انسولینی، دیابت، و سندروم متابولیک اند. بطور کلی، بیان ژن و پروتئین IRS-1 در شرایط التهابی کاهش پیدا می کنند.

هدف: مطالعه حاضر با هدف بررسی بیان ژن IRS-1 در لکوسیت های خونی و میزان پلاسمایی پروتئین آن به عنوان بیومارکرهایی برای غربالگری شدت بیماری انجام شد.

مواد و روش ها: تعیین میزان کمی پروتئین پلاسمایی و بیان ژنی IRS-1 در لکوسیت های خونی در ۴۰ بیمار COPD و ۳۰ شخص سالم به عنوان کنترل به ترتیب توسط الیزا و qRT-PCR، و گروه بندی بیماران نیز بر اساس معیار های GOLD و نتایج اسپیرومتری، و پرسشنامه های mMRC و CAT انجام شد.

نتایج: میزان پلاسمایی پروتئین IRS-1 در بیماران نسبت به گروه کنترل افزایش چشمگیری یافت ($P < 0.001$). همچنین با افزایش نمره CAT میزان کمی پلاسمایی IRS-1 افزایش می یابد ($r = 0.349, P < 0.05$). میزان بیان ژن در لکوسیت های خونی بیماران نسبت به افراد سالم ($P < 0.05$)، و در مرحله IV از بیماری بر اساس معیار GOLD نسبت به مراحل III و II بیماری کمتر بود ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: در این مطالعه میزان پلاسمایی پروتئین IRS-1 و بیان ژنی آن در بیماران COPD تغییرات چشمگیری یافت. بنابراین، ارزیابی همزمان بیان ژنی و پروتئین پلاسمایی IRS-1 در بیماران COPD می تواند نشانگر بهتری برای غربالگری شدت بیماری باشد.

کلمات کلیدی: سربسترا-۱ گیرنده انسولین، التهاب، COPD، معیار GOLD