ژنتیک نوین
دوره یازدهم، شماره ٤، زمستان ١٣٩٥
صفحه ٦٢٢ - ٦١٧

بررسی پلی‌مورفیسم ژنتیکی ناحیه‌ی بالادستی ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* در بیماران مبتلا به پرولاپس دریچه‌ی میترال، مراجعه کننده به مرکز قلب تهران

Study of genetic polymorphism in promoter region of *NFATc1* and *Smad6* in patients affected by Mitral Valve Prolapse registered to the Tehran Heart Center

علی‌محمد احدی*[1]، سید فاطمه حسینی‌سرونی[1]، هدا آیت[1]

١- به‌ترتیب استادیار، دانشجوی کارشناسی ارشد، استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهرکرد

Ahadi AM*[1], Hoseini saroni F[1], Ayat H[1]

1- Assistant professor, MSc Student, Assistant professor, Department of Genetics, Faculty of Science, Shahrekord University

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: Ahadi_al@sci.sku.ac.ir

(تاریخ دریافت: ٩٣/٢/٣ - تاریخ پذیرش: ٩٥/١٠/٢٦)

چکیده

نقص دریچه‌های قلبی، ٢٥ الی ٣٠ درصد موارد اختلالات قلبی-عروقی را به خود اختصاص می‌دهد. پرولاپس دریچه میترال یکی از رایج‌ترین اختلالات دریچه‌ای محسوب می‌شود که شیوع آن در جهان ٤/٢ درصد است. فهم اساس ژنتیکی پرولاپس دریچه میترال می‌تواند به تشخیص زودهنگام آن کمک نماید. ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* به تازگی به فهرست ژن‌های دخیل در بروز اختلالات قلبی مادرزادی اضافه شده‌اند و از فاکتورهای نسخه‌برداری بسیار مهم در مراحل سلولی تکوین دریچه‌های قلب محسوب می‌شوند. هدف از این پژوهش، مطالعه نواحی بالادستی ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* و ارتباط احتمالی پلی‌مورفیسم آن با پرولاپس دریچه میترال در بیماران ایرانی است.

واژه‌های کلیدی

پرولاپس دریچه میترال
NFATc1
PCR-SSCP
Smad6

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1395.11.4.14.3]

مقدمه

امروزه اختلالات قلبی عروقی یکی از رایج‌ترین اختلالات چند علتی[1] است که فاکتورهای ژنتیکی و محیطی متفاوتی در بروز آن‌ها نقش دارند. بروز این اختلالات چهار تا شش در هر ۱۰۰۰ تولد است. این اختلالات یکی از عوامل غیرعفونی مرگ در سال‌های اولیه زندگی محسوب می‌شوند. نقص دریچه‌های قلبی و ساختارهای مربوط به آن در ۲۵ الی ۳۰ درصد کل اختلالات قلبی عروقی مشاهده می‌شوند. اختلالات دریچه‌ای مادرزادی در بین بیماری‌های دریچه‌ای فراوان‌تر است. در بزرگسالان بیماری‌های دریچه قلبی دلیل اصلی مرگ و میر به شمار می‌روند (Garg 2006; Dina et al. 2015). پرولاپس دریچه میترال[2] (MVP) یک ناهنجاری سیستولی بصورت برآمدگی لخت‌های دریچه میترال به درون دهلیز چپ است. این بیماری از شایع‌ترین ناهنجاری‌های دریچه قلبی محسوب می‌شود. مطالعه روی خصوصیات MVP تنها به آنالیز شجرنامه‌ها، بررسی گروه بیماران در بیمارستان و مراجعه افرادی که به‌طور ارثی دچار بیماری بوده یا صدای ناهنجار را در قلب خود داشتند محدود می‌شود. این بیماری دارای علائم بالینی متفاوت بوده و یک بیماری ارثی است که آن را به‌عنوان یک ناهنجاری قلبی مندلی در نظر می‌گیرند. تردیدی وجود ندارد که فهم اساس ژنتیکی MVP برای تشخیص اساس زیستی بیماری ضروری است (Layford et al. 2001; Padang R and Semsarian C. 2012). شیوع MVP در جهان ٤/٢ درصد و در جمعیت بزرگسال بین دو تا هشت درصد می‌باشد. بنابراین انتظار می‌رود ١٤٤ میلیون نفر در کل جهان مبتلا به این بیماری باشند. علاوه بر این افزایش سن نقش مهمی در گسترش و شدت این بیماری نشان می‌دهد. شایع‌ترین شکل وراثت آن اتوزومال غالب است اما وراثت وابسته به X این بیماری هم مشاهده شده که شیوع آن بسیار کم است (Grau et al. 2007). در این تحقیق به بررسی پلی مورفیسم‌های احتمالی در ناحیه کنترلی دو ژن *NFATc1* و *Smad6* پرداخته شده‌است.

خانواده ژن *NFAT* کدکننده فاکتورهای نسخه‌برداری هستند که در مسیرهای انتقال علامت لازم جهت تکوین سیستم عصبی و دریچه قلب، رشد ماهیچه‌های قلبی و اسکلتی و تمایز استئوکلاست‌ها ضروری است و شامل پنج عضو NFATc1 تا NFATc5 می‌باشند. NFATc1 پروتئینی با ۹۰۲ آمینواسید است و دارای یک ناحیه تنظیمی در انتهای آمین خود می‌باشد که در انتقال آن به هسته و اتصال به DNA نقش دارد و نیز دارای یک قلمرو در انتهای کربوکسیلی خود است که با اثر روی فاکتورهای نسخه‌برداری GATA4، GATA5 و GATA6 واکنش می‌دهد. هم‌چنین این پروتئین واکنش با AP1 را در سلول‌های ایمنی میانجی‌گری می‌کند (Mongol et al. 2016; Shen et al. 2013). نسخه‌برداری از ژن‌های خانواده NFAT وابسته به Ca^{2+} است. در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی در ارتباط با نقش این دو در تکوین انجام شده‌است. اگرچه سوالات مطرح شده در ارتباط با نقش NFAT که نسخه‌برداری از بقیه ژن‌ها نیز به آن وابسته است بی‌پاسخ مانده، اما شناسایی عناصر تنظیمی که در نسخه‌برداری و تنظیم این خانواده ژنی دخیل هستند بسیار حائز اهمیت است (Isabella et al. 2001).

پروتئین‌های خانواده Smad به‌عنوان انتقال دهنده‌های علائم ابر خانواده TGFβ شناخته شده‌اند. *Smad6* شامل چهار اگزون می‌باشد و جایگاه کروموزومی آن 15q21-q22 است. این ژن به شدت در اندام‌های در حال تکوین همچون دست، پا، چشم و قلب بیان می‌شود. مطالعات نشان داده *Smad6* نقش بسیار مهمی در هماهنگ کردن وظایف BMP طی تکوین قلب دارد (Katherine et al. 2000; Song et al. 2015). ژن *Smad6* در طی دوران جنینی و حتی بزرگسالی، در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود. بیان این ژن در افزایش ضخامت دریچه‌ها دخیل است و جهش در این ژن باعث کاهش تزاید سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه کاهش قطر رگ‌های خونی می‌شود (Galvin et al. 2000). با توجه به اهمیت بیان ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* در این پژوهش مطالعه نواحی بالادستی ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* که در تنظیم بیان نقش اصلی را برعهده دارد و ارتباط آن با پرولاپس دریچه میترال در بیماران ایرانی مدنظر قرار گرفته است.

[1] Multi factorial
[2] Mitral Valve Prolapse

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1395.11.4.14.3]

مواد و روش‌ها

در این تحقیق پس از انجام مشاوره دقیق و کسب رضایت و معرفی تحقیق، از ۳۰ بیمار زن مراجعه کننده به مرکز قلب تهران و ۱۰ زن سالم به‌عنوان کنترل، پنج میلی‌لیتر نمونه خون محیطی گرفته شد. نمونه‌های خون تا زمان شروع آزمایشات در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. استخراج DNA با روش فنل-کلروفرم انجام شد (Sambrook and Russel 2001). پرایمرهای اختصاصی برای نواحی بالادستی ژن‌های *Smad6* و *NFATc1* و با استفاده از نرم‌افزار Gene Runner طراحی شد (جدول ۱).

در مرحله بعد واکنش PCR با شرایط غلظتی بافر PCR (1X)، Mgcl2 (1.5mM)، dNTP (200µM)، پرایمر پیشرو (0.4 µM)، پرایمر معکوس(0.4 µM)، آنزیم Taq پلیمراز (1U) در حضور ۰/۱ میکروگرم DNA الگو و دستگاه ترمال سایکلر (TC-512) Techne بهینه‌سازی شد. شرایط حرارتی برای آمپلیکون مربوط به ناحیه بالادستی ژن *NFATc1* به طول آمپلیکون ۱۸۰جفت‌باز به‌صورت پنج دقیقه در دمای ۹٤ درجه سانتی‌گراد به‌عنوان مرحله واسرشت اولیه به تعداد یک سیکل و سپس ۳۰ ثانیه ۹٤ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه ٦۲ درجه سانتی‌گراد و ۳۰ ثانیه ۷۲ درجه سانتی‌گراد به تعداد ۳۵ سیکل و در نهایت پنج دقیقه ۷۲ درجه سانتی‌گراد به تعداد یک سیکل بهینه‌سازی شد. شرایط حرارتی برای آمپلیکون مربوط به ناحیه بالادستی ژن *Smad6* به‌طول آمپلیکون ۲٤٦ جفت‌باز به‌صورت پنج دقیقه ۹٤ درجه سانتی‌گراد به‌عنوان مرحله واسرشت اولیه به تعداد یک سیکل و سپس ۳۰ ثانیه ۹٤ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه ۵۹ درجه سانتی‌گراد و ۳۰ ثانیه ۷۲ درجه سانتی‌گراد به تعداد ۳۵ سیکل و در نهایت پنج دقیقه ۷۲ درجه سانتی‌گراد بهینه‌سازی شد. پس از بررسی اولیه محصول PCR در ژل آگارز یک درصد، جهت بررسی وجود پلی‌مورفیسم‌های احتمالی در قطعات تکثیر شده، محصول PCR جهت انجام SSCP[1] مورد استفاده قرار گرفت. جهت انجام SSCP، در یک میکروتیوب ۹ میکرولیتر از محصول PCR به‌همراه دو میکرولیتر بافر بارگزاری (۰/۲۵ درصد برموفنل بلو، ۰/۲۵ درصد زایلن سیانل، ۵۰ درصد حجمی/حجمی گلیسرول در آب)، شش میکرولیتر فرمامید، دو میکرولیتر TBE 0.5X و یک میکرولیتر سود ۰/۱ مولار مخلوط شد. سپس این مخلوط به مدت ۱۵ دقیقه در بن ماری در حال جوش قرار گرفت و سپس ویال‌ها به سرعت دریخ فرو برده شدند و به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه شده و در نهایت در ژل آکریل آمید ۱۰ درصد حاوی یک درصد گلیسرول و به مدت پنج ساعت در ولتاژ ثابت برابر ۱٤۰ الکتروفورز شدند. در نهایت رنگ‌آمیزی و بررسی وضعیت کنفورمرها با روش نیترات نقره انجام شد (Bassam et al. 1991).

نتایج

طول قطعه تکثیر شده برای پرایمر NFATc1 ۱۸۰ جفت‌باز و برای پرایمر Smad6 ۲٤٦ جفت‌باز می‌باشد. شکل ۱ و ۲ نشان دهنده محصول PCR حاصل از پرایمرهای NFATc1 و Smd6 است که جهت بررسی کیفیت در ژل آگارز الکتروفورز شده است. محصولات PCR حاصل که از نظر کیفیت باند الکتروفورز و عدم وجود باندهای غیر اختصاصی مورد تایید قرار گرفتند، پس از انجام مراحل لازم جهت انجام SSCP و رنگ‌آمیزی ارزیابی شدند. شکل‌های ۳ و ٤ مربوط به واکنش SSCP نواحی بالادستی NFATc1 و Smad6 می‌باشد. هیچ‌کدام از نمونه‌های مربوط به بیماران در کنار گروه کنترل و هم‌چنین با یکدیگر تفاوت کنفورماسیونی نشان ندادند.

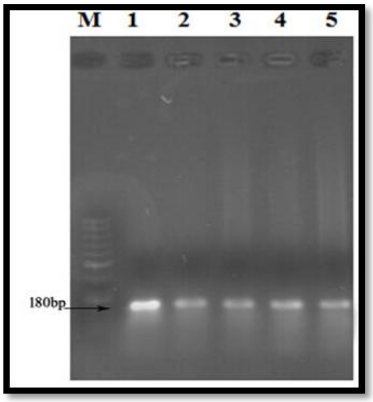
[1] Singel stranded conformational polymorphism

جدول ۱- توالی پرایمرهای استفاده شده در این تحقیق

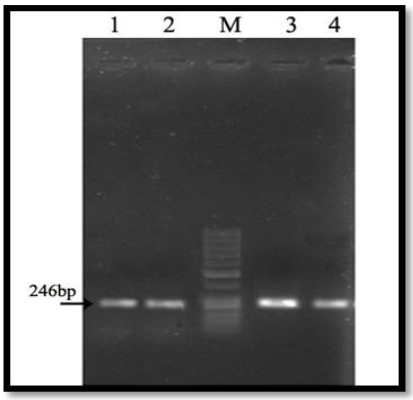
نام پرایمر	توالی	شماره دستیابی[3] در بانک ژنی	طول قطعه تکثیر شونده[2]
NAT-F	5′- GCAGCAGGGGCGTGATGTC-3′	NM_172390.2	۱۸۰ جفت‌باز
NAT-R	5′- TGCTGCTGGGATCTGGCG-3′		
Smd-F	5′- GGGTATCAACAAGCCTGCC-3′	XR_931827.2	۲٤٦ جفت‌باز
Smd-R	5′- TCAACAACTCCAGCCCCCG-3′		

[2] Amplicon length
[3] Accession Number

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1395.11.4.14.3]



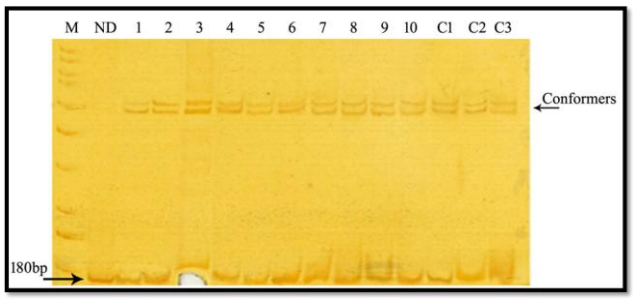
شکل ۱- نمونه الکتروفورز ژل آگارز یک درصد، بررسی محصولات PCR قطعه ۱۸۰ جفت‌بازی مربوط به ناحیه پروموتری ژن NFATc1. M: مارکر ۵۰ جفت‌بازی اندازه DNA، ستون‌های یک تا پنج نمونه‌های مربوط به بیماران می‌باشد.



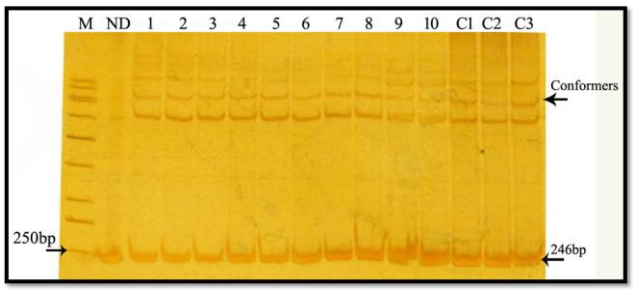
شکل ۲- نمونه الکتروفورز ژل آگارز یک درصد ، بررسی محصولات PCR قطعه ۲٤٦ جفت‌بازی مربوط به ناحیه بالادستی ژن Smad6. M: مارکر اندازه DNA، ستون‌های یک تا چهار نمونه‌های مربوط به بیماران می‌باشد.

بحث

مطالعه حاضر یک برآورد اولیه از وجود پلی مورفیسم در نواحی بالادستی دو ژن *NFATc1* و *Smad6* به‌عنوان ژن‌های مهم در تکوین قلب می‌باشد. نتایج چنین مطالعاتی می‌تواند در درمان اختلالات قلبی با استفاده از سلول‌های بنیادین و با دیدگاه شناسه بیانی در مورد چنین ژن‌هایی حائز اهمیت باشد. اختلالات قلبی نوزادان حدود ۲۵ درصد کل اختلالات مادرزادی را شامل می‌شود که شیوع و مرگ و میر بالایی در نوزادان زیر یک‌سال دارد. مکانیسم‌های ژنتیکی که باعث این اختلالات می‌شود به کندی در حال حل شدن است و تحقیقات مختلفی در ارتباط با مکانیسم-های مولکولی که تکوین قلب را کنترل می‌کنند در تعدادی از موجودات زنده در حال انجام است (Garg 2006). ما در این پژوهش ۳۰ نمونه بیمار زن مبتلا به پرولاپس دریچه میترال را از نظر وجود پلی مورفیسم‌های احتمالی در پروموتر ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* برای اولین بار در کشور مورد مطالعه قرار دادیم. بیماران مورد مطالعه در دامنه سنی ۲۵ تا ۵۰ قرار داشتند. در انتخاب بیماران چندین عامل در نظر گرفته شد. بیمارانی که سابقه فامیلی مثبت نداشتند در مطالعه وارد نشدند و این موضوع جمع‌آوری نمونه را با مشکل مواجه نمود. بیماران توسط متخصص جراح قلب در بیمارستان قلب تهران انتخاب شدند و تمامی آن‌ها از افرادی بودند که به‌دلیل عارضه MVP به شکل حاد به جراحی نیاز داشتند.



شکل ۳- نمونه‌ای از ژل SSCP مربوط به بررسی ناحیه بالادستی ژن *NFATc1*. ژل آکریل آمید ۱۰ درصد. M: مارکر اندازه DNA، ND: نمونه دناتوره نشده، C1 تا C3 نمونه‌های کنترل می‌باشند. نمونه‌های ۱ تا ۱۰ مربوط به بیماران می‌باشد که در تمامی نمونه‌ها الگوی کنفورمرها یکسان است.



شکل ٤- نمونه‌ای از ژل SSCP مربوط به ناحیه بالادستی ژن *Smad6*. ژل آکریل آمید ۱۰ درصد. M: مارکر اندازه DNA، ND: نمونه دناتوره نشده، C1 تا C3 گروه کنترل می‌باشند. نمونه‌های ۱ تا ۱۰ مربوط به بیماران می‌باشد که در تمامی نمونه‌ها الگوی کنفورمرها یکسان است.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1395.11.4.14.3]

هم‌چنین سن بیماران ملاک دیگری در انتخاب بود. به‌دلیل تعداد بسیار کم بیمار با سنین پایین و هم‌چنین ماهیت این بیماری که بروز آن در حدود میانسالی است با محدودیت دیگری مواجه بودیم و امکان نمونه‌گیری از سایر اعضا خانواده به خاطر نگرانی‌های اخلاقی موجود فراهم نبود. استفاده از ۱۰ فرد سالم به‌عنوان کنترل صرفاً جهت بهینه‌سازی آزمایشات بود و به‌دلیل اینکه هیچ پلی‌مورفیسمی یافت نشد نیاز به گروه معنی‌دار کنترل وجود نداشت. نکته دیگر قابل ذکر جنسیت بیماران می‌باشد. در این مطالعه کلیه بیماران مورد بررسی زن انتخاب شدند. شیوع بالاتر این بیماری در زنان در مقالات زیادی گزارش و تاکید شده‌است و این انتخاب زمانی بیشتر موجه می‌باشد که بدانیم موقعیت تکوینی اختلال نیز در زنان متفاوت است (Delling and Vasan 2014). شاید یکی از دلایل عدم مشاهده پلی‌مورفیسم در مبتلایان بررسی شده در تحقیق حاضر عدم ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها با انواع دیررس MVP باشد. در عین حال با توجه به تفاوت شیوع در دو جنس زن و مرد (Sattur et al. 2010) بهتر است این موضوع مد نظر قرار گیرد. انتخاب نوع ژن‌ها از نقاط قوت این تحقیق می‌باشد. در این تحقیق پلی‌مورفیسم ناحیه کنترلی ژن *NFAT1c* مد نظر قرار داده شد. مطالعات اخیر نقش اعضا خانواده ژنی *NFAT* را در سیکل سلولی و هم‌چنین فرایند آپوپتوز[1] برجسته کرده است و این می‌تواند تایید کننده نقش این خانواده ژنی در فرایند تکوین جنینی و به‌ویژه ارگان‌های مهم باشد که در مطالعات دیگری نیز گزارش شده‌است (Mongol et al. 2016; Shen et al. 2013). مطالعات کلینیکی نشان می‌دهد که *NFATc1* می‌تواند با اختلال در تیغه جدا کننده دو بطن (VSD) مرتبط باشد. پلی‌مورفیسم در اینترون ۲(rs724256)، اینترون ٦(rs11665469)، اینترون ۷(rs75455) ژن *NFATc1* ارتباط برجسته‌ای با VSD دارد (Shen et al. 2013). در گزارشی دیگر برای اولین بار ارتباط بین *NFATc1* و بیماری TA[2] کشف شد. در این بیماری اتصال بین دهلیز و بطن راست که قبلا توسط دریچه سه لختی حفظ می‌شد از بین می‌رود. تا قبل از این آزمایش نقص در دریچه سه لختی با هیچ جایگاه ژنی مرتبط نمی‌دانستند اما در این آزمایش دو مورد SNP در ژن *NFATc1* با این بیماری مرتبط بودند که اولین مورد آن SNP در نوکلئوتید T/C در اگزون ۲ باعث قرارگیری لوسین به جای پرولین در موقعیت ٦٦ می‌شود و دومین مورد هم SNP در نوکلئوتید A/C در اگزون ۸ باعث قرارگیری لوسین به‌جای ایزولوسین در موقعیت ۷۰ می‌شود (Zahi and Yehya 2012). با توجه به این گزارش‌ها می‌توان پیشنهاد کرد که عدم وجود پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتوری این ژن‌ها که در تحقیق ما گزارش شده‌است، به معنی عدم دخالت این ژن‌ها در MVP نیست و به زبان دیگر مطالعه اگزون‌ها (نواحی کدگذار) و حتی اینترون‌های این ژن‌ها در بیماران MVP می‌تواند هدف بررسی بعدی باشد.

در رابطه با ژن *Smad6*، مطالعات نشان داده است که هر نوع اختلال در بیان ژن *Smad6* در قلب در زمان تکوین با مکانیسمی وابسته به BMP موجب بروز اختلالات شدید خواهد شد (Katherine et al. 2000; Kristine et al. 2011). مطالعات مشابه نشان داد که جهش در برخی نواحی ژن *Smad6* باعث ناهنجاری‌های قلبی عروقی مادرزادی می‌شود (Huay et al. 2012; Tan et al. 2012). این گزارشات می‌تواند تا حدی توجیه کننده عدم یافتن پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتری ژن‌های مورد مطالعه در این تحقیق باشد. به‌نظر می‌رسد هر نوع تغییر ژنتیکی که باعث کاهش یا افزایش بیان این ژن‌ها شود (به‌ویژه در ناحیه بالادستی و پروموتری) موجب سقط جنین بسیار زود هنگام و حتی عدم توفیق رویان جهت لانه گزینی خواهد شد و ممکن است در افراد زنده به چنین مواردی کمتر برخورد نماییم.

فرض دیگر اینست که دخالت همزمان ژن‌های دیگری در شیوع MVP مد نظر قرار گیرد. مطالعات ارتباط قطعی ژن‌های *MMVP1*[3] (Disse et al. 1999)، *MMVP2* (Lisa et al. 2003) و *MMVP3* (Francesca et al. 2005) را با بروز اختلالات دریچه میترال اثبات نموده است. دخالت ژن فیلامین A که روی کروموزوم X می‌باشد و نوع نادری از MVP را باعث می‌شود (Kyndt et al. 1998) موید هتروژنی بالای این اختلال بوده و نگرشی محتاطانه‌تر به این نوع بررسی‌ها را یادآوری می‌کند. دخالت دو ژن *NFATc1* و *Smad6* در مسیرهای مهم منجر به تکوین دریچه قلب موجب شد تا فرضیه دخالت احتمالی پلی مورفیسم‌های ناحیه بالادستی در

[1] Apoptosis
[2] Tricuspid Atresia
[3] Myxomatous Mitral Valve Prolapse 1

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1395.11.4.14.3]

بروز اختلالات دریچه در برخی از افراد شکل بگیرد. در این تحقیق ناحیه هسته‌ای پروموتر ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* مورد بررسی قرار گرفتند و نهایتاً در هیچ یک از نمونه‌ها تفاوت بارزی در الگوی کنفورمرها مشاهده نشده بود. به‌طور کلی دو فرضیه برای این نتیجه می‌توان ارائه داد: پلی مورفیسم در ناحیه بالادستی ژن‌های *Smad6* و *NFATc1* در بروز بیماری نقشی ندارد و یا اثرات پلی مورفیسم‌های عملکردی تهدید کننده زندگی جنین انسان است. با توجه به اهمیت پلی‌مورفیسم در ناحیه بالادستی ژن‌های *NFATc1* و *Smad6* نیاز به تحقیقات بیش‌تر در این زمینه احساس می‌شود.

سپاسگزاری

این طرح در قالب تفاهم نامه همکاری با مرکز قلب تهران انجام گرفته است. نویسندگان مقاله از آقای دکتر عباسی در مرکز قلب تهران به‌دلیل همکاری در معرفی بیماران واجد شرایط این تحقیق قدردانی می‌نمایند. هم‌چنین از دانشگاه شهرکرد به‌خاطر حمایت مالی این تحقیق قدردانی می‌شود.

منابع

Bassam BJ, Caetano Anollés G, Gresshoff PM (1991) Fast and sensitive silver staining of DNA in polyacrylamide gels. Anal Biochem: 196:80-3.

Delling FN, Vasan RS (2014) Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse New Insights into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis Circulation.129:2158-2170.

Dina C, Bouatia Naji N, Tucker N et al. (2015) Genetic association analyses highlight biological pathways underlying mitral valve prolapse. *Nature Genetics* 47, 1206-1211

Disse S, Abergel E, Berrebi A, Houot M, LeHeuzey J, Diebold B, Guize L, Carpentier A, Corvol P (1999) Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse tochromosome 16p11.2-p12.1. Am J Hum Genet. 65:1242-1251.

Francesca N, Maire L, Chaim Y, Charles S (2005) New Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 13: Clinical Insight from Genetic Studies. Circulation.112:2022-2030.

Garg V. Insights into the genetic basis of congenital heart disease. Life Sci. (2006) 63:1141-1148.

Galvin K, Donovan M, Lynch C, Meyer R, Paul R LJ, Fairchild-Huntress V.(2000) A role for smad6 in development and homeostasis of the cardiovascular system. Genes Development. 24:171-174.

Grau JB, Pirelli L, Galloway AC, Ostrer H (2007) The genetics of mitral valve prolapse. Clin Genet 72:288-295.

Huay L, Elise G, Darroch H (2012) Nonsynonymous variants in the Smad6 gene predispose to congenital cardiovascular malformation. Human mutation. 33:720-727.

Isabella A, Chen F (2001) NFAT signaling in vertebrate development. Pathology. 11:505-512.

katherine M, Galvin J, Michael J (2000) A role for Smad6 in development and homeostasis of the cardiovascular system. Nature. 24:171-174.

Kristine D, Estrada N, Alana M (2011) Smad6 is essential to limit BMP signaling during cartilage development. Bone and Mineral. Reaserch. 26:2498-2510.

Kyndt F, Schott J, Trochu J, Baranger F, Herbert O, Scott V, Fressinaud E, David A, Moisan P, Bouhour B (1998) Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28. Am J Hum Genet. 62:627-632.

Layford p, Weyman D. (2001) Mitral valve prolapsed. Time for a fresh look. Cardiovascular Medicine. 2:73-81.

Lisa A, Freed J, James S, Acierno J, Daisy D, Maire L, Francesca N (2003) A Locus for Autosomal Dominant Mitral Valve Prolapse on Chromosome 11p15.4. Am J Hum Genet. 72:1551-1559.

Mognol GP, Carneiro, FRG , Robbs BK, Faget DV, and Viola JPB (2016) Cell cycle and apoptosis regulation by NFAT transcription factors: new roles for an old player. Cell Death Dis. 7: e2199.

Padang R and Semsarian C (2012) Genetic Basis of Familial Valvular Heart Disease Circulation: Cardiovascular Genetics. 5: 569-580.

Sambrook J and Russel DW (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd Edition, Cold spring Harbor laboratory press, Cold spring Harbor, New York.

Sattur S, Bates S and Movahed MR (2010) Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. Exp Clin Cardiol. 15: e13-e15.

Shen L, Zhong Zhi L (2013) Association of Nfatc1 gene polymorphism with Ventricular septal defect in the chines Han population. Medicine Journal. 126:78-81.

Song R, Fullerton DA, Ao L, Zheng D, Zhao KS, Meng X (2015) BMP-2 and TGF-beta1 mediate biglycan-induced pro-osteogenic reprogramming in aortic valve interstitial cells. J Mol Med (Berl) 93:403-412.

Tan HL, Glen E, Töpf A, et al. (2012) Nonsynonymous variants in the SMAD6 gene predispose to congenital cardiovascular malformation. Hum Mutat. 33:720-7.

Zahi A, Yehya A (2012)Two heterozygous mutations in NFATC1 in a patient with Tricuspid Atresia. Plos one. 7:1-11.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1395.11.4.14.3]