NCMBJ
Research article

New Cell Mol Biotech
j.10/37 , 2020

Scan online to view this article

The association of rs10573247 polymorphism in 3'-UTR of HMGA2 gene with risk of gastric cancer

Hanie Heidari, Parisa Mohamadynejad*

Department of biology, Faculty of Science, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

Abstract

Aim and Background: The HMGA2 protein is one of the transcription factors that regulates the evolution and differentiation of the cells. Studies have shown that changes in the expression of the HMGA2 gene can play an important role in preventing tumor progression and its metastasis. In this study, we investigated the association between rs10573247 polymorphism in the 3-UTR region of HMGA2 gene and the risk of gastric cancer.

Material and Methods: Genomic DNA from blood sample of 100 patients with gastric cancer and 100 healthy individuals were extracted A part of the HMGA2 gene, including rs10573247 polymorphism, was amplified by PCR technique. After, the PCR product was treated with EaR1 enzyme and the genotype of each individual was determined. Finally, the risk of gastric cancer was assessed with the statistical tests of $\chi 2$ and logistic regression.

Results: The statistical analysis of allelic and genotypic association of rs10573247 polymorphism with the risk of gastric cancer showed that there was not significant relationship between different alleles of rs10573247 polymorphism (P = 0.127) and none of its genotypes with gastric cancer risk.

Conclusion: It seems none of the rs10573247 polymorphism genotypes in the HMGA2 gene were associated with the risk of gastric cancer.

Keywords: Gastric Cancer, Polymorphism rs10573247, HMGA2 gene.

Corresponding author:
Department of biology, Faculty of Science, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
Email: parisa_mohamadynejad@yahoo.com

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی مولکولی
دوره ۱۰ - شماره -۳۷ زمستان ۱۳۹۸
مقاله تحقیقی

برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

ارتباط پلی‌مورفیسم rs10573247 در ۳'-UTR ژن HMGA2 با خطر ابتلا به سرطان معده

هانیه حیدری، پریسا محمدی نژاد*

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

چکیده

سابقه وهدف: پروتئین *HMGA2* یکی از فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده تکامل و تمایز سلول است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که تغییرهای بیان ژن *HMGA2* می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت تومور و جلوگیری از متاستاز آن داشته باشد.

مواد و روش‌ها: از نمونه خون ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان معده و ۱۰۰ فرد سالم DNA ژنومی استخراج شد. سپس بخشی از ژن *HMGA2* که در برگیرنده پلی‌مورفیسم *rs10573247* بود با تکنیک PCR تکثیر شد. در ادامه محصول PCR با آنزیم محدودالاثر *EaR1* تیمار شد و ژنوتیپ هر فرد مشخص گردید. در نهایت با تست آماری χ^2 و رگرسیون لجستیک ارتباط این واریانت با خطر ابتلا به بیماری سرطان معده بررسی شد.

یافته‌ها: بررسی آماری ارتباط آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده نشان داد که ارتباط معناداری بین آلل‌های مختلف پلی‌مورفیسم *rs10573247* ($P=۰/۱۲۷$) و هیچ یک از ژنوتیپ‌های آن با خطر ابتلا به سرطان معده وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: عدم ارتباط پلی‌مورفیسم *rs10573247* در ژن *HMGA2* با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباطی ندارد که می‌تواند ناشی از حجم کم نمونه مورد بررسی باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان معده، پلی‌مورفیسم *rs10573247*، ژن *HMGA2*.

مقدمه

سرطان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به‌ترتیب اولین و دومین عامل مرگ و میر است. سرطان معده در جهان به‌عنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می‌شود (۱). این سرطان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در سراسر جهان است و جزء بیماری‌های چند عاملی[1] (عوامل عفونی، محیطی و ژنتیکی) دسته‌بندی می‌شود (۳،۲). براساس آمارهای ارائه شده بیش‌ترین فراوانی سرطان معده در کشورهای ژاپن، چین و روسیه گزارش شده است و کم‌ترین فراوانی مربوط به کشورهای توسعه یافته غربی است (۴). همان‌طور که از این داده‌ها استنباط می‌شود، شیوع سرطان معده در جمعیت‌های مختلف اختلاف قابل توجهی

نویسنده مسئول:
گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
پست الکترونیکی: parisa_mohamadynejad@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۶/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۳۱

[1] Multifactorial

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

دارد که دو دلیل عمده آن عبارتند از ۱) تفاوت زمینه ژنتیکی جمعیت کشورهای مختلف و ۲) تفاوت در سبک زندگی به-خصوص عادات غذایی مانند مصرف نمک و غذاهای آماده؛ البته شیوع سرطان معده با میزان مرگ و میر ناشی از آن متفاوت است و پدیده دوم بیش‌تر به‌علت تشخیص دیر هنگام سرطان معده در فاز پیشرفته بیماری است (۵).

درمان اصلی سرطان معده در مراحل اولیه جراحی است و رادیوتراپی و شیمی درمانی در صورت نیاز به‌صورت تکمیلی انجام می‌شود. در درمان مراحل پیشرفته بیماری نیز از اقدامات جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی برای درمان استفاده می‌شود اما به‌طور معمول با نتایج خوب همراه نیست. شاید مهم‌ترین اقدام لازم به‌منظور افزایش موفقیت درمان این نوع سرطان تشخیص زودرس آن باشد. به‌همین علت جلوگیری از بروز سرطان، شناسایی دقیق‌تر علل آن مورد نیاز است. آسیب-شناسی مولکولی سرطان علاوه‌بر این که درک فرآیند بیماری-زایی را تسهیل می‌کند، ابزاری نیرومند برای یافتن مارکرهای مولکولی[۲] مناسب جهت پیش‌آگهی بیماری را نیز فراهم می‌آورد.

سرطان معده می‌تواند در بیمار به‌صورت تک گیر[۳] شکل گیرد و یا منشاء ارثی داشته باشد. حدود ده درصد موارد این سرطان در شاخه ارثی جای می‌گیرد و از میان ۱ تا ۳ درصد کارسینوماهای معده، بر اثر سندرم‌های ارثی شناخته شده مانند HDGC[۴]، FAP[۵] و Lynch ایجاد می‌گردد. سرطان معده با منشاء HDGC یک بیماری اتوزومی غالب است که کمابیش۳۰ درصد افراد مبتلا به آن در یکی از ژن‌های مهارکننده تومور *E-cadherin* و یا *CDH1* جهش دارند (۷،۶).

با توجه به این‌که سرطانی شدن سلول‌ها فرآیندی چند عاملی ناشی از اثرهای موازی محیط و ژنتیک است از مولفه‌های اصلی زمینه ژنتیکی یکی از عوامل ایجاد سرطان در انسان است. مؤلفه‌های اصلی زمینه ژنتیکی جهش‌ها و پلی‌مورفیسم-ها هستند که اثر خود را با تغییر میزان بیان یا تغییر عملکرد پروتئین‌ها ایجاد می‌کنند. تنوع و تفاوت در سکانس DNA انسان‌ها می‌تواند نحوه ایجاد بیماری‌ها و پاسخ به پاتوژن‌ها، مواد شیمیایی، داروها، واکسن‌ها و سایر عوامل را تحت تأثیر قرار دهد (۹،۸).

عوامل ژنتیکی مرتبط با این سرطان می‌توان به جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌ها اشاره کرد (۱۰).

پروتئین *HMGA2* یکی از فاکتورهای رونویسی تنظیم‌کننده تکامل و تمایز سلول‌های مزانشیم است. این پروتئین شامل سه ناحیه "چنگک AT" متصل شونده به DNA بوده و به‌صورت خاص به نواحی غنی از AT در شیار کوچک DNA متصل می‌شود (۱۱). ژن کد کننده این پروتیئن بر روی بازوی کوچک کروموزوم ۱۲ و در ناحیه 12q15 قرار داشته و از ۵ اگزون تشکیل شده است. این پروتئین غیر هیستونی دارای عملکردهای متعددی در سلول هستند و به‌عنوان تنظیم کننده بیان ژن‌های مختلف، در تمایز و بلوغ سلولی شرکت می‌کند. به‌علاوه *HMGA2* دارای نقش فعال در تنظیم و کنترل چرخه سلولی است (۱۲). صرف‌نظر از عملکرد طبیعی، مطالعه‌ها نشان می‌دهد که افزایش بیان این فاکتور رونویسی می‌تواند موجب بالا رفتن احتمال بروز انواع سرطان از جمله سرطان معده و هم‌چنین افزایش احتمال متاستاز و تهاجم بافت‌های توموری گردد. بررسی مکانیسم عمل این فاکتور رونویسی نشان می‌دهد که در سلول‌های توموری با افزایش بیان *HMGA2* بیان دو ژن *TET1* و *HOXA9* سرکوب شده، مسیر سیگنالی TGFβ فعال می‌گردد، بیان ژن *Slug* افزایش و *Wnt/β-catenin* فعال می‌شود، سلول‌های اپیتلیال به مزانشیمی تبدیل می‌شوند و مسیر سیگنالی *pSTAT-3* فعال می‌گردد که در نهایت منجر به افزایش احتمال متاستاز و تهاجم سلولی می‌گردد. در نتیجه کنترل تغییرهای بیان ژن *HMGA2* می‌تواند نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت تومور و جلوگیری از متاستاز آن داشته باشد (۱۷-۱۳).

[2] Molecular markers
[3] Sporadic
[4] Hereditary diffuse gastric cancer
[5] Familial adenomatous polyposis

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

از آنجایی‌که پلی‌مورفیسم‌ها عامل تفاوت‌های فرد به فرد در حساسیت نسبت‌به ایجاد بیماری و پاسخ به درمان دارویی هستند، به‌عنوان عوامل مهم پزشکی شخص محور[6] شناخته می‌شوند که مبنای طبابت در آینده نه چندان دور خواهد بود (۱۸،۷). پلی‌مورفیسم درج و یا حذف (INDEL)[7] یک نوع از تنوع ژنتیکی است که در آن یک توالی نوکلئوتیدی خاص ایجاد می‌شود و یا از بین می‌رود. با وجود این‌که پلی‌مورفیسم-های تک نوکلئوتیدی (SNP)[8] رایج هستند اما *INDEL*ها به-طور وسیعی در سراسر ژنوم گسترش یافته‌اند. *INDEL*ها شامل مجموع ۳ میلیونی از ۱۵ میلیون تنوع ژنتیکی شناخته شده هستند (۱۹). در این مطالعه، جهش *INDEL* به‌صورت اضافه شدن دو اسید نوکلئیک تیمیدین به موقعیت ۱۰۸ ناحیه *3-UTR* ژن *HMGA2*، پلی‌مورفیسمی با نام *rs10573247* ایجاد می‌نماید که به‌علت حضور این پلی‌مورفیسم در ناحیه *3-UTR* ژن *HMGA2* می‌تواند هدف مناسبی اتصال میکرو RNAهای مختلف و تنظیم بیان این ژن باشد.

در نهایت با توجه به نتایج تحقیقات مختلف در رابطه با ارتباط تغییرهای بیان ژن *HMGA2* با خطر ابتلا و متاستاز در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان معده این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم *rs10573247* در ناحیه *3-UTR* ژن *HMGA2* با خطا ابتلا به سرطان معده طراحی گردید.

روش کار

جمع‌آوری نمونه و استخراج DNA

در پژوهش حاضر که یک مطالعه مورد-شاهدی است از ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان معده (بیماری توسط پزشک معالج تأیید شده است) و ۱۰۰ فرد سالم (بدون سابقه ابتلا به بیماری‌های گوارشی) که از لحاظ سن (±۵) و جنس با گروه بیمار، همسان‌سازی شده بودند به‌عنوان گروه کنترل نمونه خون در لوله‌های CBC حاوی EDTA تهیه و در دمای ۲۰- نگهداری گردید. همه افراد شرکت کننده در این مطالعه فرم رضایت‌نامه و پرسش‌نامه را نیز تکمیل کردند. پس از استخراج DNA از خون با کیت استخراج DNA از خون GeNetBio (کره جنوبی) کیفیت و عدم شکستگی DNA در تمام نمونه‌ها با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد بررسی شد.

طراحی پرایمر

توالی دربرگیرنده پلی‌مورفیسم *rs10573247* واقع در *3-UTR* ژن *HMGA2* در قسمت پایگاه داده NCBI گرفته شده و با استفاده از نرم‌افزار Oligo7 برای تکثیر این ناحیه پرایمرهای مناسب طراحی گردید (جدول ۱).

جدول ۱. توالی پرایمرهای موردنظر برای تکثیر ناحیه دربرگیرنده پلی-مورفیسم حذف و اضافه *rs10573247* در *3-UTR* ژن *HMGA2*

نوع پرایمر	توالی
Forward	5'-CACTTGTCAGCCTCAGAGCA-3'
Reverse	5'-ATGGTGAACTCAAGCCGAAG-3'

تکنیک PCR

به‌منظور تکثیر ناحیه دربرگیرنده پلی‌مورفیسم *rs10573247* از تکنیک PCR استفاده شد. بدین منظور ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس PCR (Ampelicon)، ۱ میکرولیتر پرایمر Forward (۵ پیکومول) و ۱ میکرولیتر پرایمر Reverse (۵ پیکومول)، ۱ میکرولیتر نمونه DNA و ۷ میکرولیتر آب مقطر با هم مخلوط و طبق برنامه بهینه شده PCR (جدول ۲) در دستگاه PCR قرار داده شد.

جدول ۲. برنامه بهینه شده PCR

Stage	Temperature (°C)	Time	Cycle
Primary denaturation	۹۵	۵ min	۱
Denaturation	۹۵	۴۵ Sec	
Annealing	۶۴	۴۵ Sec	۳۵
Extension	۷۲	۴۵Sec	
Final Extension	۷۲	۷ Min	۱

[5] Personalized Medicine
[6] Insert/ Removal polymorphism
[8] Single Nucleotide polymorphisms

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

تکنیک RFLP

آنزیم‌های برشی دسته‌ای از آنزیم های آندونوکلئاز به‌شمار می‌روند که یک توالی اختصاصی از بازها را در درون مولکول DNA دو رشته‌ای شناسائی می‌کنند. لذا براساس وجود جهش در جایگاه‌های تشخیص و یا از بین رفتن جایگاه-های شناسایی آنزیم قطعه‌های متفاوتی به‌وجود می‌آید. بدین‌ترتیب جهش‌های نقطه‌ای و یا باز آرایی (مانند حذف و اضافه) که سبب تفاوت در تعداد محل‌های برش آنزیمی و یا تغییر در اندازه قطعه‌ها می‌شود، منجر به شناسایی پلی‌مورفیسم در ساختار DNA می‌گردد.

در این مطالعه برای شناسایی پلی‌مورفیسم حذف و اضافه *rs10573247* از آنزیم *EaRI* استفاده شد. بدین منظور پس از انجام PCR، محصول PCR با آنزیم محدودگر *EaRI* (بر اساس پروتکل آنزیم) تیمار گردید. سپس برای تشخیص ژنوتیپ هر فرد، محصول تیمار آنزیمی بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد به‌مدت ۴۰ دقیقه الکتروفورز گردید و با استفاده از دستگاه Gel Doc، عکس‌برداری شد. بر اساس قطعه‌های مشاهده شده در هر نمونه طبق جدول (۳) پس از تیمار محصول PCR با آنزیم *EaRI* ژنوتیپ‌های هر فرد مشخص گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 23.0 و تست آماری χ^2 و رگرسیون لجستیک انجام شد.

جدول ۳. سایز قطعه‌های DNA پس از تیمار محصول PCR با آنزیم بر اساس ژنوتیپ هر فرد

ژنوتیپ	باندهای مشخص شده
TT/TT	۲۲۴ bp, ۱۴۷bp
--/--	۳۷۱ bp
--/ TT	۳۷۱ bp, ۲۲۴ bp, ۱۴۷bp

یافته‌ها

مشخصات جمعیت مورد مطالعه

مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه در جدول (۴) درج شده است. در این مطالعه میانگین سنی گروه کنترل ۱۳/۷۷±۶۱/۳۵ و گروه بیمار ۱۴/۱۱±۶۰/۰۷ هستند. لازم به-ذکر است که دامنه سنی افراد کنترل ۳۰ تا ۹۱ و در افراد بیمار ۳۰ تا ۹۳ بود. هم‌چنین در ۱۰۰ نمونه کنترل ۶۲ نفر مرد و ۳۸ نفر زن بودند که میانگین سنی در مردان به‌ترتیب در گروه کنترل و بیمار برابر با ۱۳/۰۵±۶۱/۵۰ و ۱۳/۱۵±۵۹/۹۰ بود. هم‌چنین میانگین سنی در زنان به‌ترتیب در گروه کنترل و بیمار ۱۵/۲۱±۶۱/۰۵ و ۱۵/۷۲±۶۰/۳۴ به-دست آمد.

جدول ۴. مشخصات جمعیت مورد مطالعه

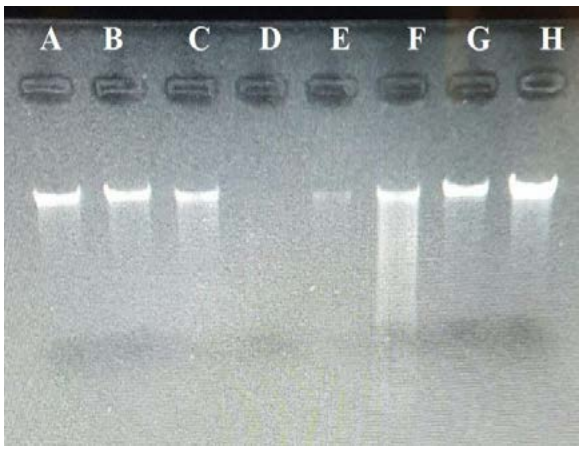
مشخصات	گروه کنترل	گروه بیمار
تعداد کل نمونه‌ها	۱۰۰	۱۰۰
مرد	۶۲	۶۲
زن	۳۸	۳۸
دامنه سنی	۹۱-۳۰	۹۳-۳۰
میانگین سنی	۱۳/۷۷±۶۱/۳۵	۱۴/۱۱±۶۰/۰۷
میانگین سنی در مردان	۱۳/۰۵±۶۱/۵۰	۱۳/۱۵±۵۹/۹۰
میانگین سنی در زنان	۱۵/۲۱±۶۱/۰۵	۱۵/۷۲±۶۰/۳۴

نتایج استخراج DNA

به‌منظور اطمینان از صحت استخراجِ DNA ژنومی و بررسی کیفی آن، DNA تعدادی از نمونه‌ها بر روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شد (شکل ۱).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

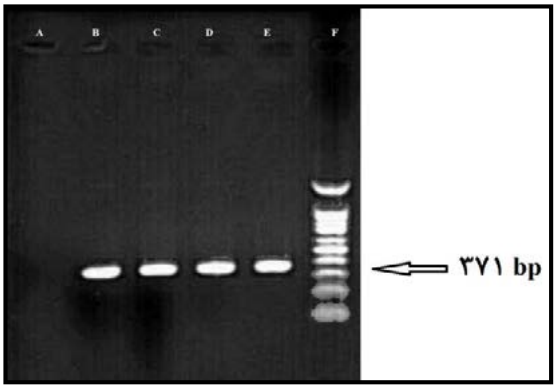
[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]



شکل ۱. الکتروفورز DNA استخراج شده چند نمونه بر روی ژل آگارز یک درصد

نتایج حاصل از PCR

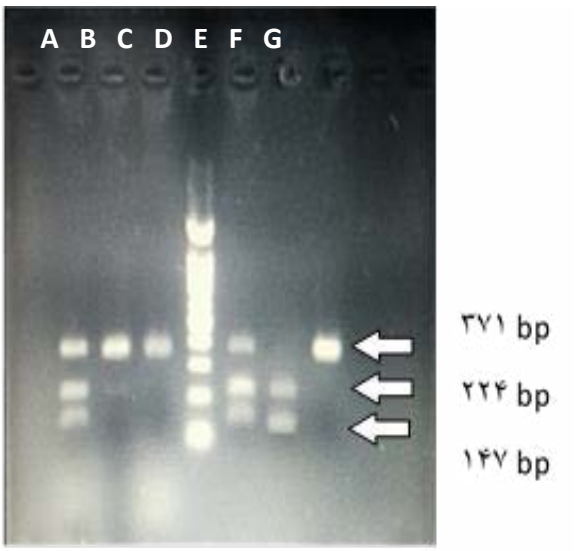
پس از استخراج DNA از نمونه‌های خون، فرآیند تکثیر ناحیه مورد نظر به کمک پرایمرهای اختصاصی با تکنیک PCR انجام گردید و محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شد (شکل ۲) محصول ۳۷۱pb دهنده صحت تکثیر ناحیه مورد نظر است.



شکل ۲. نتایج PCR تعدادی از نمونه‌ها. چاهک A کنترل منفی و چاهک F مارکر ۱۰۰ bp است.

نتایج حاصل از هضم آنزیمی

برای تشخیص ژنوتیپ هر فرد پس از انجام PCR، محصول-های به‌دست آمده با آنزیم *EaRI* برش داده شدند.



شکل ۳. نتایج حاصل از هضم آنزیمی. چاهک D مارکر ۱۰۰ bp است. چاهک‌های A، E نمونه‌های هتروزیگوت، چاهک B،G،C هموزیگوت برش نخورده، چاهک F هموزیگوت برش خورده هستند.

توزیع و فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه

توزیع و فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* در *3'-UTR* ژن *HMGA2* در جمعیت مورد مطالعه در جدول (۵) آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود از مجموع ۱۰۰ نمونه شاهد و ۱۰۰ فرد بیمار، تعداد ۳۲ نفر (شامل ۱۳ بیمار و ۱۹ کنترل) ژنوتیپ TT/TT، ۹۹ نفر (شامل ۴۸ بیمار و ۵۱ کنترل) ژنوتیپ TT/-- و ۶۹ نفر (۳۹ بیمار و ۳۰ کنترل) دارای ژنوتیپ --/-- بودند.

جدول ۵. توزیع و فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه.

ژنوتیپ	بیمار	کنترل	مجموع
TT/TT	۱۳٪	۱۹٪	۳۲٪
TT/--	۴۸٪	۵۱٪	۹۹٪
--/--	۳۹٪	۳۰٪	۶۹٪

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

توزیع و فراوانی آللی پلی‌مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه

بررسی فراوانی آللی برای پلی‌مورفیسم*rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه نشان می‌دهد که نسبت فراوانی آللی TT به -- در گروه بیمار برابر ۰/۳۷ و در گروه کنترل برابر با ۰/۴۴۵ بود. در جدول (۶) توزیع فراوانی آللی پلی‌مورفیسم *rs10573247* در *UTR-'3* ژن *HMGA2* در جمعیت مورد مطالعه آورده شده است.

جدول ۶. توزیع و فراوانی آللی پلی‌مورفیسم *rs10573247* درجمعیت مورد مطالعه

آلل	بیمار (٪)	کنترل (٪)
TT	(۳۷) ۷۴	(۴۴/۵) ۸۹
--	(۶۳) ۱۲۶	(۵۵/۵) ۱۱۱

ارتباط آللی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده

بررسی آماری ارتباط آللی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده نشان می‌دهد که در سطح آماری ۹۵ درصد ارتباط معناداری بین آلل‌های مختلف پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده وجود ندارد (P =۰/۱۲۷) (جدول ۷).

جدول ۷. ارتباط آللی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده

آلل	P	OR	95% CI
TT	-	۱	-
--	۰/۱۲۷	۱/۳۶۵	۰/۹۱۵-۲/۰۳۷

ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده

از سوی دیگر بررسی آماری ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده نشان داد ژنوتیپ‌های مختلف این پلی‌مورفیسم با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط معناداری ندارند (جدول ۸).

جدول ۸. ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده

آلل	p	OR	95% CI
TT/TT	-	۱	-
TT/--	۰/۴۳۹	۱/۳۷۶	۰/۶۱۳-۳/۰۸۶
--/--	۰/۱۳۹	۱/۹۰۰	۰/۸۱۱-۴/۴۵۰
TT/--+--/-	۰/۲۵۰	۱/۵۷۰	۰/۷۲۹-۳/۳۸۲

ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با انواع مختلف سرطان معده

به‌علاوه بررسی ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با بروز انواع سرطان معده نشان داد که با درنظر گرفتن ژنوتایپ TT/TT به‌عنوان مرجع، ژنوتیپ‌های مختلف این پلی‌مورفیسم با بروز انواع مختلف سرطان معده ارتباط معناداری ندارند (جدول ۹).

جدول ۹. ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با انواع مختلف سرطان معده

آلل	Intestinal	Diffuse	P	OR	95% CI
TT/TT	۴	۳	-	۱	-
TT/--	۱۹	۱۵	۰/۹۵۱	۱/۰۵۳	۰/۲۰۴-۵/۴۴۲
--/--	۱۷	۱۱	۰/۸۶۳	۰/۸۶۳	۰/۱۶۱-۴/۶۲۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در دو جنس

هم‌چنین مطالعه ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در زنان (جدول ۱۰) و در مردان (جدول ۱۱) نشان داد که ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده با جنسیت ارتباط معناداری ندارند.

جدول ۱۰. ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در زنان

آلل	کنترل	بیمار	P	OR	95% CI
TT/TT	۸	۸	-	۱	-
TT/--	۱۹	۱۶	۰/۷۷۶	۰/۸۴۲	۰/۲۵۸-۲/۷۵۳
--/--	۱۱	۱۴	۰/۷۰۷	۱/۲۷۳	۰/۳۶۲-۴/۴۸۰
TT/--+--/--	۳۰	۳۰	۱	۱	۰/۳۳۲-۳/۰۱۳

جدول ۱۱. ارتباط ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در مردان

آلل	کنترل	بیمار	P	OR	95% CI
TT/TT	۱۱	۵	-	۱	-
TT/--	۳۲	۳۲	۰/۱۸۵	۲/۲۰۰	۰/۶۸۶-۷/۰۵۴
--/--	۱۹	۲۵	۰/۰۸۶	۲/۸۹۵	۰/۸۶۰-۹/۷۴۵
TT/--+--/--	۵۱	۵۷	۰/۱۱۶	۲/۴۵۹	۰/۸۰۰-۷/۵۵۶

بحث

تاکنون مطالعه‌های متعددی نشان داده‌اند که ژن *HMGA2* به‌عنوان یک آنکوژن در سرطان‌های مختلف عمل کرده و بیان آن در بافت‌های توموری به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. از طرف دیگر مشخص شده که واریانت‌های مختلف ژن *HMGA2* می‌توانند به‌عنوان ژن هدف برای میکروRNAهای مختلف به خصوص *miR-185*، *miR-125b-5p*، *let-7* و *miR-194* در نظر گرفته شوند. این میکروRNAها به‌علت برهم‌کنش مستقیم با مکانیسم‌های مرتبط با سرطان‌زایی و پیشرفت سرطان از اهمیت خاصی برخوردار هستند. به‌عنوان مثال *miR-185* موجب مهار ژن‌های *HMGA2*، *DNMT1*، *RhoA* و *CDC42* شده و مهار آن‌ها توسط این میکروRNA می‌تواند مانع از گسترش فرآیندهای تومورزایی و متاستاز گردد (۲۰،۲). در همین راستا نشان داده شده که بیان *microRNA*هایی که با ژن *HMGA2* برهم‌کنش دارند در بافت‌های توموری کاهش می‌یابد.

بر همین اساس در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم *rs10573247* که در ناحیه *3-UTR* ژن قرار گرفته و محل اتصال میکروRNA *miR-185* است برای اولین بار با خطر ابتلا به سرطان معده مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که در سطح آماری ۹۵ درصد، ارتباط معناداری بین پلی-مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده وجود ندارد. هم‌چنین ارتباط پلی‌مورفیسم *rs10573247* با احتمال بروز انواع مختلف سرطان معده مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که ژنوتیپ‌های مختلف این پلی‌مورفیسم با بروز انواع مختلف سرطان معده نیز ارتباط معناداری ندارند. در نهایت بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم *rs10573247* با احتمال بروز انواع مختلف سرطان در دو گروه مردان و زنان نشان داد که در این گروه‌ها فارغ از جنسیت ژنوتیپ‌های مختلف پلی-مورفیسم *rs10573247* با احتمال بروز سرطان معده ارتباط معناداری ندارد.

این در حالی است که مطالعه‌های متعددی تغییر بیان ژن *HMGA2* و واریانت‌های مختلف آن را در سرطان‌های مختلف گزارش کرده‌اند.

به‌عنوان مثال نشان داده شده است که در بافت‌های توموری بیماران مبتلا به سرطان ریه (۱۹)، کولورکتال (۲۳،۲۲) و سرطان معده (۲۴، ۲۲) بیان ژن *HMGA2* به‌صورت معناداری در مقایسه با بافت‌های سالم افزایش می‌یابد.

با مطالعه‌های بیش‌تر مشخص شد که تغییرهای بیان *HMGA2* در سرطان‌های مختلف با فعال کردن گیرنده

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

TGFβ نوع ۲، مسیر سیگنالی TGFβ را فعال کرده و در نتیجه این فعال سازی، فرآیند متاستاز در سلول‌های توموری آغاز می‌شود (۱۳) و با کنترل بیان *HGMA2* به‌واسطه hsRNA می‌توان مانع از تهاجم و متاستاز سلول‌های توموری شد (۲۵).

مطالعه‌های Zha و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی مکانیسم اثر *HMGA2* در بیماران مبتلا به سرطان معده نشان داد که این ژن با فعال‌سازی مسیر Wnt/β-catenin از طریق اتصال مستقیم به پروموتر ژن‌های دخیل در این مسیر موجب تبدیل سلول‌های اپی‌تلیال به سلول‌های مزانشیمی شده و در نهایت موجب آغاز فرآیند متاستاز می‌گردد (۱۵).

در ادامه مطالعه‌ها مشخص شد که مهارکننده Raf کیناز می‌تواند با مهار بیان *HMGA2* موجب جلوگیری از تکثیر، تهاجم و متاستاز سلول‌های توموری گردد (۲۲).

در سال ۲۰۱۷ گزارش شد که بیان بالای ژن *HMGA2* بر افزایش رگ‌زایی در بیماران مبتلا به سرطان معده نیز اثر داشته (۲۵) و مهار مستقیم mRNA کدکننده HMGA2 توسط miR-495 می تواند از تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطان معده جلوگیری کند (۲۶). حتی این پروتیئن با برهم‌کنش با پروتیئن Rb بر مقاونت دارویی و نتاستاز سلول‌های توموری اثر می‌گذارد (۲۷).

در سال ۲۰۱۴ مطرح شد که تغییر بیان این ژن می‌تواند به عنوان بیومارکر برای تشخیص سرطان معده به کار رود (۲۸).

در بررسی اثر واریانت‌های مختلف ژن *HMGA2* در ابتلا به سرطان رحم نشان داده شد که اندازه توالی‌های تکراری TC می‌تواند با احتمال ابتلا به سرطان رحم مرتبط باشد. نتایج این تحقیق نشان داد که حضور واریانت TC-237 می‌تواند موجب افزایش احتمال ابتلا و تهاجم بافت توموری در سرطان رحم گردد (۲۲) در حالی‌که در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده مشاهده نگردید.

در سال ۲۰۱۰ مطالعه Liu و همکاران بر روی ارتباط ژن *HMGA2* و گلیوبلاستوما نشان داد که وجود پلی‌مورفیسم *rs1563834* در ژن *HMGA2* می‌تواند احتمال بقای بیماران را افزایش دهد (۲۳) در حالی‌که در این مطالعه پلی‌مورفیسم *rs10573247* با سرطان معده ارتباطی نشان نداد.

نتیجه‌گیری

با توجه به تغییر بیان ژن *HMGA2* در سرطان‌های مختلف و ارتباط واریانت‌های مختلف این ژن با سرطان و عدم ارتباط پلی‌مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در این مطالعه می‌توان گفت که شاید عدم ارتباط مشاهده شده ناشی از کوچک بودن حجم نمونه در این پژوهش باشد. در این راستا پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌های بعدی از نمونه‌های بیش‌تری استفاده شود و دیگر پلی‌مورفیسم‌های این ژن نیز بررسی گردد. بررسی هم‌زمان اثر پلی‌مورفیسم‌های مختلف نیز می‌تواند کمک کننده باشد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد به شماره مصوب ۱۳۳۳۰۵۰۳۹۶۲۰۱۹ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد است. در نهایت از تمامی افرادی که در جمع‌آوری نمونه‌های خون در این پژوهش یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را می‌نمایند.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

منابع

1- Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics CA Cancer. J Clin. 2014; 61(2): 69-90.

2- Johnson CD, Esquela-Kerscher A, Stefani G, Byrom M, Kelnar K, Ovcharenko D, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. Can Res. 2007; 67(16): 7713-22.

3- Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. Cancer Epi: Meth Proto. 2012; 411-35.

4-. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. Pgmj. 2005; 81(957): 419-24.

5- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. NEJM. 2000; 343(2): 78-85.

6- Fitzgerald R, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. Gut. 2004; 53(6):. 775-8.

7-. Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, Canedo P, Kaurah P, Mateus R, et al. Genetic screening for familial gastric cancer", Hereditary Cancer Clin Prac. 2004; 2(2): 51.

8- Croce CM. Oncogenes and cancer. NEJM. 2008; 358(5): 502-11.

9- Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. Jama. 2008; 299(20): 2423-36.

10-. Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM staging system of gastric cancer. J Gas Cancer. 2011; 11(2): 78-85.

11-. Cui T, Leng F. Specific recognition of AT-rich DNA sequences by the mammalian high mobility group protein AT-hook 2: a SELEX study. Biochem. 2007; 46(45): 13059-66.

12-. Young AR, Narita M. Oncogenic HMGA2: short or small?. Genes & Dev. 2007; 21(9): 1005-9.

13-. Morishita A, Zaidi MR, Mitoro A, Sankarasharma D, Szabolcs M, Okada Y, et al. HMGA2 is a driver of tumor metastasis. CAN. 2013; 73(14): 4289-99.

14-. Sun M, Song CX, Huang H, Frankenberger CA, Sankarasharma D, Gomes S, et al. HMGA2/TET1/HOXA9 signaling pathway regulates breast cancer growth and metastasis. PNAS. 2013; 110(24): 9920-5.

15-. f L, Zhang J, Tang W, Zhang N, He M, Guo Y, et al. HMGA2 elicits EMT by activating the Wnt/β-catenin pathway in gastric cancer. DDS. 2013; 58(3): 724-33.

16-. Li Y, Zhao Z, Xu C, Zhou Z, Zhu Z, You T. HMGA2 induces transcription factor Slug expression to promote epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to colon cancer progression.J canlet. 2014; 355(1): 130-40.

17-. Wu J, Wang Y, Xu X, Cao H, Sahengbieke S, Sheng H, et al. Transcriptional activation of FN1 and IL11 by HMGA2 promotes the malignant behavior of colorectal cancer", Carcin. 2016; 37(5): 511-21.

18-. Wang J, SY Pang G, Chong S, GL Lee C. SNP web resources and their potential applications in personalized medicine. Curren Drug Met. 2012; 13(7): 978-90.

19-. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. Clin Genet. 2000; 58(4): 250-64.

20-. Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation. Science. 2007; 315(5818): 1576-9.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

21-. Meyer B, Loeschke S, Schultze A, Weigel T, Sandkamp M, Goldmann T, et al. HMGA2 overexpression in non-small cell lung cancer. Mol Carcin, 2007; 46(7): 503-11.

22-. Liu H, Li P, Li B, Sun P, Zhang J, Wang B, et al. RKIP inhibits gastric cancer cell survival and invasion by regulating the expression of HMGA2 and OPN. Tumor Biol. 2014; 35(12): 11949-58.

23-. Liu Y, Shete S, Etzel CJ, Scheurer M, Alexiou G, Armstrong G, et al. Polymorphisms of LIG4, BTBD2, HMGA2, and RTEL1 genes involved in the double-strand break repair pathway predict glioblastoma survival. JCO. 2010; 28(14): 2467-74.

24-. Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, Uetake H, Sugihara K, Mori M. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 microRNA family. C CR. 2008; 14(8): 2334-40.

25-. Wei CH, Wei LX, Lai MY, Chen JZ, Mo XJ. Effect of silencing of high mobility group A2 gene on gastric cancer MKN-45 cells. W J G. 2013; 19(8): 1239.

26-. Wang H, Jiang ZH, Chen H, Wu X, Xiang J, Peng J. MicroRNA-495 Inhibits Gastric Cancer Cell Migration and Invasion Possibly via Targeting High Mobility Group AT-Hook 2 (HMGA2). Med Sci Moni. 2017; 23: 640-648.

27- Dong J, Wang R, Ren G, Li X, Wang J, Sun Y, et al. 3HMGA2–FOXL2 Axis Regulates Metastases and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of - Chemoresistant Gastric Cancer. CCR. 2017; 23(13):3461-73.

28-. Kong D, Su G, Zha L, Zhang H, Xiang J, Xu W, et al. Coexpression of HMGA2 and Oct4 predicts an unfavorable prognosis in human gastric cancer. Med Onco. 2014; 31(8): 130.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1398.10.37.5.4] [Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-10-31]