



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 χ^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



برای مشاهده این مقاله به صورت
آنلاین اسکن کنید

ارتباط پلی مورفیسم 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 و هدف: پروتئین HMGA2 یکی از فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده تکامل و تمایز سلول است. بررسی ها نشان می دهد که تغییرهای بیان ژن HMGA2 می تواند نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت تومور و جلوگیری از متاستاز آن داشته باشد.

مواد و روش ها: از نمونه خون ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان معده و ۱۰۰ فرد سالم DNA ژنومی استخراج شد. سپس بخشی از ژن HMGA2 که در برگرنده پلی مورفیسم rs10573247 بود با تکنیک PCR تکثیر شد. در ادامه محصول PCR با آنزیم محدودالایر EaeRI 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.

یافته ها: بررسی آماری ارتباط آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسم rs10573247 با خطر ابتلا به سرطان معده نشان داد که ارتباط معناداری بین آلل های مختلف پلی مورفیسم rs10573247 ($P=0/127$) و هیچ یک از ژنوتیپ های آن با خطر ابتلا به سرطان معده وجود ندارد.

نتیجه گیری: عدم ارتباط پلی مورفیسم rs10573247 در ژن HMGA2 با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباطی ندارد که می تواند ناشی از حجم کم نمونه مورد بررسی باشد.

واژه های کلیدی: سرطان معده، پلی مورفیسم rs10573247، ژن HMGA2.

مقدمه

سرطان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه به ترتیب اولین و دومین عامل مرگ و میر است. سرطان معده در جهان

به عنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می شود (۱). این سرطان یکی از شایع ترین بدخیمی ها در سراسر جهان است و جزء بیماری های چند عاملی^۱ (عوامل عفونی، محیطی و ژنتیکی) دسته بندی می شود (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). همان طور که از این داده ها استنباط می شود، شیوع سرطان معده در جمعیت های 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

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 بیش تر به علت 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 به صورت تکمیلی انجام می شود. در درمان مراحل پیشرفته بیماری نیز از اقدامات جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی برای درمان استفاده می شود اما به طور معمول با نتایج خوب همراه نیست. شاید مهم ترین اقدام لازم به منظور افزایش موفقیت درمان این نوع سرطان تشخیص زودرس آن باشد. به همین علت جلوگیری از بروز سرطان، شناسایی دقیق تر علل آن مورد نیاز است. آسیب شناسی مولکولی سرطان علاوه بر این که درک فرآیند بیماری زایی را تسهیل می کند، ابزاری نیرومند برای یافتن مارکرهای مولکولی^۲ مناسب جهت پیش آگهی بیماری را نیز فراهم می آورد.

سرطان معده می تواند در بیمار به صورت تک گیر^۳ شکل گیرد و یا منشاء ارثی داشته باشد. حدود ده درصد موارد این سرطان در شاخه ارثی جای می گیرد و از میان ۱ تا ۳ درصد کارسینوماهای معده، بر اثر سندرم های ارثی شناخته شده مانند^۴ HDGC، FAP^۵ و Lynch ایجاد می گردد. سرطان معده با منشاء HDGC یک بیماری اتوزومی غالب است که کمابیش ۳۰ درصد افراد مبتلا به آن در یکی از ژن های مهارکننده تومور *E-cadherin* و یا *CDH1* جهش دارند (۶، ۷).

با توجه به این که سرطانی شدن سلول ها فرآیندی چند عاملی ناشی از اثرهای موازی محیط و ژنتیک است از مولفه های

اصلی زمینه ژنتیکی یکی از عوامل ایجاد سرطان در انسان است. مؤلفه های اصلی زمینه ژنتیکی جهش ها و پلی مورفیسم ها هستند که اثر خود را با تغییر میزان بیان یا تغییر عملکرد پروتئین ها ایجاد می کنند. تنوع و تفاوت در سکانس DNA انسان ها می تواند نحوه ایجاد بیماری ها و پاسخ به پاتوژن ها، مواد شیمیایی، داروها، واکسن ها و سایر عوامل را تحت تأثیر قرار دهد (۸، ۹).

عوامل ژنتیکی مرتبط با این سرطان می توان به جهش ها و پلی مورفیسم ها اشاره کرد (۱۰).

پروتئین *HMGA2* یکی از فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده تکامل و تمایز سلول های مزانشیم است. این پروتئین شامل سه ناحیه "چنگک AT" متصل شونده به DNA بوده و به صورت خاص به نواحی غنی از AT در شیار کوچک DNA متصل می شود (۱۱). ژن کد کننده این پروتئین 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 به عنوان تنظیم کننده بیان ژن های مختلف، در تمایز و بلوغ سلولی شرکت می کند. به علاوه *HMGA2* دارای نقش فعال در تنظیم و کنترل چرخه سلولی است (۱۲). صرف نظر از عملکرد طبیعی، مطالعه ها نشان می دهد که افزایش بیان این فاکتور رونویسی می تواند موجب بالا رفتن احتمال بروز انواع سرطان از جمله سرطان معده و همچنین افزایش احتمال متاستاز و تهاجم بافت های توموری گردد. بررسی مکانیسم عمل این فاکتور رونویسی نشان می دهد که در سلول های توموری با افزایش بیان *HMGA2* بیان دو ژن *TET1* و *HOXA9* سرکوب شده، مسیر سیگنالی TGFβ فعال می گردد، بیان ژن *Slug* افزایش و *Wnt/β-catenin* فعال می شود، سلول های اپیتلیال به مزانشیمی تبدیل می شوند و مسیر سیگنالی *pSTAT-3* فعال می گردد که در نهایت منجر به افزایش احتمال متاستاز و تهاجم سلولی می گردد. در نتیجه کنترل تغییرهای بیان ژن *HMGA2* می تواند 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

از آنجایی که پلی مورفیسم ها عامل تفاوت های فرد به فرد در حساسیت نسبت به ایجاد بیماری و پاسخ به درمان دارویی هستند، به عنوان عوامل مهم پزشکی شخص محور^۶ شناخته می شوند که مبنای طبابت در آینده نه چندان دور خواهد بود (۱۸،۷). پلی مورفیسم درج و یا حذف (INDEL)^۵ یک نوع از تنوع ژنتیکی است که در آن یک توالی نوکلئوتیدی خاص ایجاد می شود و یا از بین می رود. با وجود این که پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNP)^۸ رایج هستند اما INDEL ها به طور وسیعی در سراسر ژنوم گسترش یافته اند. INDEL ها شامل مجموع ۳ میلیونی از ۱۵ میلیون تنوع ژنتیکی شناخته شده هستند (۱۹). در این مطالعه، جهش INDEL به صورت اضافه شدن دو اسید نوکلئیک تیمیدین به موقعیت ۱۰۸ ناحیه 3-UTR ژن *HMGA2*، پلی مورفیسمی با نام *rs10573247* ایجاد می نماید که به علت حضور این پلی مورفیسم در ناحیه 3-UTR ژن *HMGA2* می تواند هدف مناسبی اتصال میکرو RNA های 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 سرطان های مختلف از جمله سرطان معده این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم *rs10573247* در ناحیه 3-UTR ژن *HMGA2* با خطا ابتلا به سرطان معده طراحی گردید.

روش کار

جمع آوری 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 بیماری های گوارشی) که از لحاظ سن (± 5) و جنس با گروه بیمار، همسان سازی شده بودند به عنوان گروه کنترل نمونه خون در لوله های CBC حاوی EDTA تهیه و در دمای ۲۰- نگهداری

⁵ Personalized Medicine

⁶ Insert/ Removal polymorphism

⁸ Single Nucleotide polymorphisms

گردید. همه افراد شرکت کننده در این مطالعه فرم رضایت نامه و پرسش نامه 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 نمونه ها با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد بررسی شد.

طراحی پرایمر

توالی دربرگیرنده پلی مورفیسم *rs10573247* واقع در 3-UTR ژن *HMGA2* در قسمت پایگاه داده NCBI گرفته شده و با استفاده از نرم افزار 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'-ATGGTGAAGCAAGCCGAAG-3'

تکنیک PCR

به منظور تکثیر ناحیه دربرگیرنده پلی مورفیسم *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	۴۵ Sec	
Final Extension	۷۲	۷ Min	۱

تکنیک RFLP

آنزیم‌های برشی دسته‌ای از آنزیم‌های آندونوکلاز 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 جایگاه‌های شناسایی آنزیم قطعه‌های متفاوتی به‌وجود می‌آید. بدین ترتیب جهش‌های نقطه‌ای و یا باز آرای (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 به مدت 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. سائز قطعه‌های DNA پس از تیمار محصول PCR با آنزیم بر اساس ژنوتیپ هر فرد

ژنوتیپ	باند های مشخص شده
TT/TT	۲۲۴ bp, ۱۴۷bp
--/--	۳۷۱ bp
--/TT	۳۷۱ bp, ۲۲۴ bp, ۱۴۷bp

یافته‌ها

مشخصات جمعیت مورد مطالعه

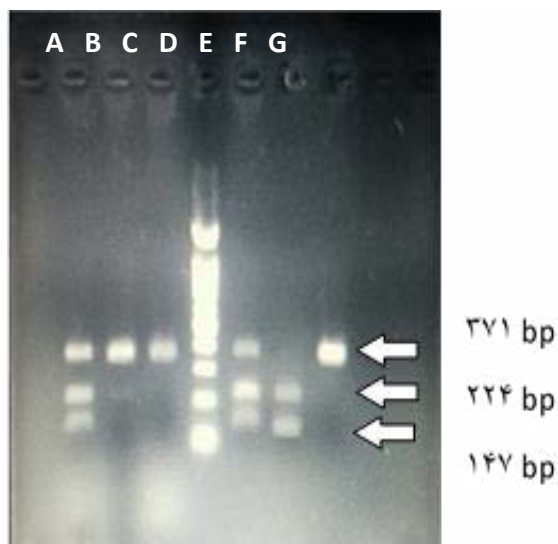
مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه در جدول (۴) درج شده است. در این مطالعه میانگین سنی گروه کنترل $61/35 \pm 13/77$ و گروه بیمار $60/07 \pm 14/11$ هستند. لازم به ذکر است که دامنه سنی افراد کنترل ۳۰ تا ۹۱ و در افراد بیمار ۳۰ تا ۹۳ بود. هم‌چنین در ۱۰۰ نمونه کنترل ۶۲ نفر مرد و ۳۸ نفر زن بودند که میانگین سنی در مردان به ترتیب در گروه کنترل و بیمار برابر با $61/50 \pm 13/05$ و $59/90 \pm 13/15$ بود. هم‌چنین میانگین سنی در زنان به ترتیب در گروه کنترل و بیمار $61/05 \pm 15/21$ و $60/34 \pm 15/72$ به دست آمد.

جدول ۴. مشخصات جمعیت مورد مطالعه

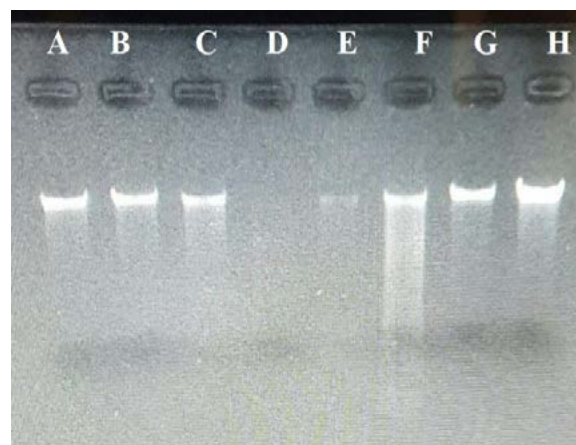
مشخصات	گروه کنترل	گروه بیمار
تعداد کل نمونه‌ها	۱۰۰	۱۰۰
مرد	۶۲	۶۲
زن	۳۸	۳۸
دامنه سنی	۳۰-۹۱	۳۰-۹۳
میانگین سنی	$61/35 \pm 13/77$	$60/07 \pm 14/11$
میانگین سنی در مردان	$61/50 \pm 13/05$	$59/90 \pm 13/15$
میانگین سنی در زنان	$61/05 \pm 15/21$	$60/34 \pm 15/72$

نتایج استخراج DNA

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



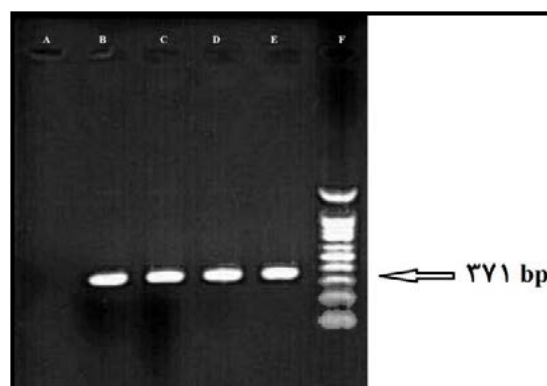
شکل ۳. نتایج حاصل از هضم آنزیمی. چاهک D مارکر ۱۰۰ bp است. چاهک های A، E نمونه های هتروزیگوت، چاهک B، C، G هموزیگوت برش نخورده، چاهک F هموزیگوت برش خورده هستند.



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

نتایج حاصل از PCR

پس از استخراج DNA از نمونه های 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 نمونه ها. 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 به دست آمده با آنزیم *EaRI* برش داده شدند.

توزیع و فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه

توزیع و فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم *rs10573247* در 3' - *UTR* ژن *HMGA2* در جمعیت مورد مطالعه در جدول (۵) آورده شده است. همان طور که مشاهده می شود 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 پلی مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه.

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

توزیع و فراوانی آللی پلی مورفیسم *rs10573247* در

جمعیت مورد مطالعه

بررسی فراوانی آللی برای پلی مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه نشان می دهد 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 پلی مورفیسم *rs10573247* در 3'-UTR ژن *HMG2* در جمعیت مورد مطالعه آورده شده است.

جدول ۶. توزیع و فراوانی آللی پلی مورفیسم *rs10573247* در جمعیت مورد مطالعه

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

ارتباط آللی پلی مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به

سرطان معده

بررسی آماری ارتباط آللی پلی مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده نشان می دهد که در سطح آماری ۹۵ درصد ارتباط معناداری بین آلل های مختلف پلی مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده وجود ندارد ($P=0/127$) (جدول ۷).

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

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

ارتباط ژنوتیپی پلی مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا

به سرطان معده

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

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

آل	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 پلی مورفیسم *rs10573247* با انواع

مختلف سرطان معده

به علاوه بررسی ارتباط ژنوتیپی پلی مورفیسم *rs10573247* با بروز انواع سرطان معده نشان داد که با در نظر گرفتن ژنوتایپ TT/TT به عنوان مرجع، ژنوتیپ های مختلف این پلی مورفیسم با بروز انواع مختلف سرطان معده ارتباط معناداری ندارند (جدول ۹).

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

آل	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

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

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

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

آل	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 پلی مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در مردان

آل	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* و *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 *DNMT1*، *HMGA2* و *RhoA* شده و مهار آن‌ها توسط این میکروRNA می‌تواند مانع از گسترش فرآیندهای تومورزایی و متاستاز گردد (۲۰، ۲۱). 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 پلی مورفیسم *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 پلی مورفیسم *rs10573247* با احتمال بروز انواع مختلف سرطان معده مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که ژنوتیپ‌های مختلف این پلی مورفیسم با بروز انواع مختلف سرطان معده نیز ارتباط معناداری ندارند. در نهایت بررسی ارتباط پلی مورفیسم *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

TGF β نوع ۲، مسیر سیگنالی TGF β را فعال کرده و در نتیجه این فعال سازی، فرآیند متاستاز در سلول های توموری آغاز می شود (۱۳) و با کنترل بیان *HGMA2* به واسطه *hsRNA* می توان مانع از تهاجم و متاستاز سلول های توموری شد (۲۵).

مطالعه های Zha و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی مکانیسم اثر *HMGA2* در بیماران مبتلا به سرطان معده نشان داد که این ژن با فعال سازی مسیر Wnt/ β -catenin از طریق اتصال مستقیم به پروموتور ژن های دخیل در این مسیر موجب تبدیل سلول های اپی تلیال به سلول های مزانشیمی شده و در نهایت موجب آغاز فرآیند متاستاز می گردد (۱۵).

در ادامه مطالعه ها مشخص شد که مهارکننده Raf کیناز می تواند با مهار بیان *HMGA2* موجب جلوگیری از تکثیر، تهاجم و متاستاز سلول های توموری گردد (۲۲).

در سال ۲۰۱۷ گزارش شد که بیان بالای ژن *HMGA2* بر افزایش رگ زایی 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 سلول های سرطان معده جلوگیری کند (۲۶). حتی این پروتئین با برهم کنش با پروتئین Rb بر مقاومت دارویی و نتاستاز سلول های توموری اثر می گذارد (۲۷).

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

در بررسی اثر واریانت های مختلف ژن *HMGA2* در ابتلا به سرطان رحم نشان داده شد که اندازه توالی های تکراری TC می تواند با احتمال ابتلا به سرطان رحم مرتبط باشد. نتایج این تحقیق نشان داد که حضور واریانت TC-237 می تواند موجب

افزایش احتمال ابتلا و تهاجم بافت توموری در سرطان رحم گردد (۲۲) در حالی که در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم *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 پلی مورفیسم *rs1563834* در ژن *HMGA2* می تواند احتمال بقای بیماران را افزایش دهد (۲۳) در حالی که در این مطالعه پلی مورفیسم *rs10573247* با سرطان معده ارتباطی نشان نداد.

نتیجه گیری

با توجه به تغییر بیان ژن *HMGA2* در سرطان های مختلف و ارتباط واریانت های مختلف این ژن با سرطان و عدم ارتباط پلی مورفیسم *rs10573247* با خطر ابتلا به سرطان معده در این مطالعه می توان گفت که شاید عدم ارتباط مشاهده شده ناشی از کوچک بودن حجم نمونه در این پژوهش باشد. در این راستا پیشنهاد می شود در مطالعه های بعدی از نمونه های بیش تری استفاده شود و دیگر پلی مورفیسم های این ژن نیز بررسی گردد. بررسی هم زمان اثر پلی مورفیسم های مختلف نیز می تواند 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 جمع آوری نمونه های خون در این پژوهش یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را می نمایند.

- 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.

- 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.

