بررسی همبستگی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتید rs11614913 ژن mir196a2 با استعداد ابتلا به سرطان پستان در جمعیت جنوب ایران

زهرا اسلامی ثمرین[۱]، محمد طهماسب[۲*] و عباس قادری[۳]

دریافت ۱۳۹۴/۶/۱۰/ پذیرش ۱۳۹۴/۹/۲۳

[۱]گروه علوم سلولی و مولکولی، پردیس بین الملل دانشگاه خوارزمی،کرج
[۲]گروه سلولی و مولکولی، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی،کرج
[۳]گروه ایمنی‌شناسی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز
[*] مسئول مکاتبات: tahmaseb@khu.ac.ir

چکیده. سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در دنیا و دومین علت مرگ‌ومیر پس از سرطان ریه در زنان می‌باشد. میزان شیوع سرطان پستان در کشورهای آسیایی مانند ایران رو به‌افزایش است. در طول چند سال گذشته نقش بسیاری از میکروRNAها (miRNA) در بروز انواع سرطان‌ها مشخص شده است. چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) در طول توالی miRNA در ارتباط با خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها ازجمله سرطان پستان بررسی شده است. هدف این مطالعه بررسی ارتباط میان چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی rs11614913 در mir196a2 و استعداد ابتلا به سرطان پستان می‌باشد. این مطالعه به بررسی rs11614913 در hsa-mir196a2 در ۱۰۰ مورد مبتلا به سرطان پستان و ۱۰۰ مورد کنترل در جمعیت زنان جنوب ایران می‌پردازد. روش مورد استفاده برای تعیین این چندشکلی، روش PCR-RFLP بود. محصول PCR تحت اثر آنزیم محدودکنندهٔ TaaI قرار گرفت و باندهایی به طول ۱۸۷ و ۱۹۷ جفت باز مشاهده شد. این مطالعهٔ مورد- شاهدی به‌وسیلهٔ نسبت شانس (ORs) با فاصلهٔ اطمینان ۹۵٪ (CI) برای آشکار ساختن ارتباط این SNP در mir196a2 با استعداد ابتلا به سرطان پستان تحلیل گردید. فراوانی الل C در mir196a2 در گروه بیماران ۰/۷۴ و در گروه کنترل ۰/۷۵ و فراوانی ژنوتیپی TC،TT و CC به‌ترتیب ۰/۰۵، ۰/۴۲ و ۰/۵۳ در گروه بیمار و در گروه کنترل ۰/۰۶، ۰/۳۸ و ۰/۵۶ برآورد شد. در ضمن بررسی آماری نشان‌دهندهٔ وجود تعادل هاردی- واینبرگ بین دو الل این ژن در جمعیت مورد مطالعه بود (p>۰/۰۵). باتوجه به مطالعهٔ انجام‌شده مشخص شد هیچ‌گونه ارتباط معناداری میان این پلی‌مورفیسم و استعداد ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی. میکروRNA، سرطان پستان، چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی

Evaluation of single nucleotide polymorphism rs11614913 in mir196a2 with breast cancer susceptibility in Southern Iranian population

Zahra Eslami-Samarin[1], Mohammad Tahmaseb[2*] and Abbas Ghaderi [3]

Received 01.09.2015 / Accepted 14.12.2015

[1]Department of Cell and Molecular Sciences, International Pardis, Kharazmi University, Karaj, Iran
[2]Department of Cell and Molecular Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Karaj, Iran
[3]Department of Immunology, Institute for Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[*]Correspondent author: tahmaseb@khu.ac.ir

Abstract. Breast cancer is the most common cancer worldwide and is the second leading cause of death in women after lung cancer. Micro RNAs (miRNAs) are among endogenous factors which are involved in many types of cancers, including breast cancer. Single nucleotide polymorphism (SNP) in the miRNAs, might change their biological activities such as their effects on oncogenes and tumor suppressor genes. Therefore some of miRNA's SNPs are associated with the risk of different types of cancer, including breast cancer. The aim of this study was to evaluate the correlation between SNP rs11614913 in mir196a2 and the risk of breast cancer. SNP rs11614913 in hsa-miR-196a2 analyzed in 100 breast cancer cases and 100 controls in women living in southern Iran. Polymorphism was identified by the PCR-RFLP method. The PCR product was digested with TaaI restriction enzyme which produced two bands with the length of 187bp and 196bp. The data from this case –control study were analyzed using odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) to reveal the associations of SNPs in miRNAs with breast cancer susceptibility. The C allele frequencies in patients and controls for miR-196a2 were 0.74 and 0.75, respectively. The genotype frequencies of TT, TC, and CC were 0.05, 0.42, and 0.53 for the patients and 0.06, 0.38, and 0.56 for the controls, respectively. Statistical analysis showed that the genetic frequencies for this SNP were in Hardy-Weinberg equilibrium (p>0.05). The results of this study indicated no significant association between SNP rs11614913 in mir196a2 and the risk of breast cancer.

Keywords. microRNA, breast cancer, polymorphism

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در جهان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان پس از سرطان ریه در زنان می‌باشد (Dumitrescu & Cotarla, 2005). در برخی کشورها تعداد مبتلایان به این بیماری نرخ بالائی دارد. بالاترین میزان شیوع در جهان به کشورهای آمریکای شمالی مربوط می‌شود که حدود ۹۹/۴ در هر ۱۰۰ هزار نفر است (Sadjadi *et al.*, 2009). مطالعات حاکی از افزایش شیوع این سرطان در کشورهای آسیایی مانند ایران است که احتمالاً به تفاوت در الگوی زندگی، منطقهٔ جغرافیائی و ژنتیک افراد بستگی دارد. آمارها نشان می‌دهند که سرطان پستان ۳۳٪ کل سرطان‌های مشاهده شده در زنان و مسئول ۱۹٪ مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در آنها می‌باشد (Hosseinzadeh *et al.*, 2014). بیومارکرهای زیستی و استفاده از آنها نقش مهمی در رابطه با تشخیص سرطان، مراحل و پیش‌آگهی آن دارد و می‌تواند منجربه تشخیص سریع و بهبود مراقبت از بیماران مبتلا گردد (Vinci *et al.*, 2011).

miRNA، RNAهای غیرکدکننده به طول ۲۴-۲۰ نوکلئوتیدی هستند که تقریباً در تمام مسیرهای بیولوژیکی در پستانداران و موجودات پرسلولی دیگر نقش مهمی را ایفا می‌کنند (Saj & Lai, 2011). آنها غالباً به ناحیهٔ ۳´ UTR ژن‌های هدف متصل می‌شوند که این عمل منجربه تخریب یا مهار بیان ژن‌های هدف می‌شود (Bartel, 2009). بنابراین نوعی تنظیم بیان ژن در مرحلهٔ پس از رونویسی است (Filipowicz *et al.*, 2008). برخلاف mRNA که فقط توانائی تعامل با تعداد محدودی miRNA را دارد، یک miRNA توانائی اتصال به هزاران نسخه متفاوت mRNA را دارد (Lewis *et al.*, 2005). mRNA های ساخته‌شده از هر ژن ازجمله آنهایی که از پروتوانکوژن‌ها (Johnson *et al.*, 2005) یا ژن‌های سرکوب کنندهٔ تومور (Visone *et al.*, 2007) ساخته می‌شوند به‌طور بالقوه می‌توانند هدف miRNAها باشند. بنابراین miRNA نقش مهمی در سازوکار مرتبط با تومورزایی و متاستاز سلول‌های توموری ایفا می‌کنند (Garzon *et al.*, 2009).

mir196a2 یکی از انواع miRNA است که اخیراً مطالعات فراوانی در ارتباط با همراهی آن با برخی سرطان‌ها انجام شده است. این ژن روی کروموزوم ۱۲ (۱۲q۱۲.۱۳) در ناحیهٔ خانوادهٔ ژنی Homeo box C (HOXC) در ژنوم مهره‌داران قرار دارد (Chen, 2011).

از عوامل موثر بر عملکرد miRNA می‌توان به وجود چند-شکلی تک‌نوکلئوتیدی (single nucleotide polymorphism) در این مولکول اشاره کرد. SNP به تغییر تک‌نوکلئوتید به نوع دیگر نوکلئوتید در طول توالی DNA گفته می‌شود و رایج‌ترین شکل تنوع ژنتیکی است (Shastry, 2009). SNPهایی که به‌خصوص در محل اتصال miRNA به mRNA قرار دارند، می‌تواند به‌طور مؤثری بر میزان و عملکرد نهائی miRNA تأثیرگذار باشند. حضور SNPها در توالی ژنومی miRNA و یا سر ۳´UTR ژن‌های مرتبط با سرطان می‌تواند با تغییر تنظیم وابسته به miRNA، در استعداد ابتلا به سرطان موثر باشند (Fabbri *et al.*, 2009).

این واقعیت که فراوانی SNP در جمعیت‌های مختلف، متفاوت است محققین را بر آن داشته است تا نسبت به تعیین فراوانی یک SNP خاص و همراهی آن با بروز به یک بیماری خاص، بررسی‌های گسترده‌ای را در جوامع مختلف انجام دهند. این موضوع می‌تواند به تعیین ریسک ابتلا به سرطان در افراد با یک ژنوتیپ خاص در SNP مورد مطالعه منجر شود.

چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی rs11614913 در ناحیهٔ pre-miRNA، miRNA196a2 قرار دارد که دارای دو فرم اللی C و T است (Hu *et al.*, 2008). هدف این مطالعه بررسی ارتباط میان پلی‌مورفیسم rs11614913 ژن mir196a2 با ابتلا به سرطان پستان است.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه

در این مطالعهٔ مورد- شاهد ۱۰۰ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید فقیهی شیراز و ۱۰۰ کنترل زن بدون سابقه ابتلا به هرگونه سرطان در خود و یا بستگان درجهٔ اول فرد از مراجعه‌کنندگان به سازمان انتقال خون شیراز پس از

تکمیل پرسش‌نامه و رضایت‌نامه کتبی آگاهانه مورد بررسی قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر مشخصات سن، جنس و منطقه جغرافیایی با یکدیگر مطابقت داشتند.

استخراج DNAی ژنومی

در این مطالعه استخراج DNA به‌روش خارج‌سازی نمکی (Miller *et al.*, 1988) انجام شد. DNAی استخراج شده هم ازنظر کیفی و هم ازنظر کمی به روش الکتروفورز و نورسنجی مورد بررسی قرار گرفت.

تکثیر ژن mir196a2

ژن mir196a2 با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر شد (Mirtalebi *et al.*, 2014). توالی پرایمرها عبارت بودند از F: 5′: GTCTACTCTCTAGTCC TAGG و R: 5′:TTGAGAGGACGGCATAAAGC. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر با استفاده از ۱۲/۵ میکرو محلول مسترمیکس (شرکت Amplicon) و ۱ میکرومولار از هر دو پرایمر و ۱۰۰ نانوگرم DNAی استخراج شده ژنومی انجام شد. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در ۳۵ سیکل و با پروفایل دمایی به ترتیب زیر انجام گردید: دناتوراسیون اولیه به‌مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجهٔ سانتی‌گراد که پس از آن ۳۵ سیکل سه‌مرحله‌ای شامل دناتوراسیون (به‌مدت ۴۵ ثانیه در ۹۴ درجهٔ سانتی‌گراد)، اتصال پرایمر به هدف (به‌مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۶۸/۳ درجهٔ سانتی‌گراد) و طویل‌شدن به‌مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد و در آخر ۵ دقیقه طویل‌شدن نهایی در دمای ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد انجام شد. برای اطمینان از کارایی PCR، قطعهٔ تکثیرشده روی ژل آگارز ۲٪ که با DNA Green Viewer رنگ‌آمیزی شده بود، الکتروفورز گردید.

تعیین ژنوتیپ mir196a2

برای تعیین ژنوتیپ‌های حاصل از پلی‌مورفیسم rs11614913 از روش RFLP استفاده شد. محصول PCR تحت اثر آنزیم محدودکنندهٔ TaaI شرکت Fermentas قرار گرفت. برای واکنش هضم آنزیمی، محلولی حاوی ۱۰ میکرولیتر محصول PCR همراه با ۲ ماکرولیتر بافر تانگو با غلظت ×۱۰، ۲ واحد آنزیم TaaI و ۶ میکرولیتر از ddH2O تهیه و در دمای ۶۵ درجهٔ سانتی‌گراد به‌مدت ۲ ساعت انکوبه شد. محصول هضم شده برای تعیین ژنوتیپ بر روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز گردید. در صورت حضور باز C در جایگاه SNP، جایگاه برش برای آنزیم TaaI ایجاد نشده و لذا باند ۳۸۳ جفت بازی که در واقع اندازهٔ محصول PCR است مشاهده می‌شود. درصورت حضور باز T در این جایگاه، محل برش آنزیم 5’ ACN^GT 3’ ایجاد شده و لذا قطعات ۱۸۷ و ۱۹۶ جفت بازی مشاهده می‌شود. افراد هتروزیگوت (C/T) سه باند با طول‌های ۳۸۳، ۱۸۷ و ۱۹۶ جفت باز ایجاد می‌کنند که البته به‌علت نزدیکی اندازهٔ دو قطعهٔ ۱۸۷ و ۱۹۶، تنها دو باند قابل مشاهده خواهد بود

نتایج

توزیع نمونه‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان که میانگین سنی آنها (۱۱/۶۴±۴۸/۶۶) سال و ۱۰۰ نفر شاهد سالم زن با میانگین سنی (۱۱/۴±۳۴/۲۱) سال شرکت داشتند (جدول ۱).

تخلیص DNA و تکثیر ژن miR196a2

مقدار A260/A280 برای DNAی تخلیص شده در محدودهٔ ۱/۶۲ الی ۲/۲ قرار داشت و الکتروفورز آنها نیز بیان‌گر حفظ تمامیت مولکول‌های DNA بود. همچنین طول قطعه تکثیرشده مطابق با طول مورد انتظار (۳۸۳ bp) بود (شکل ۱).

هضم آنزیمی نمونه‌های تکثیر شده

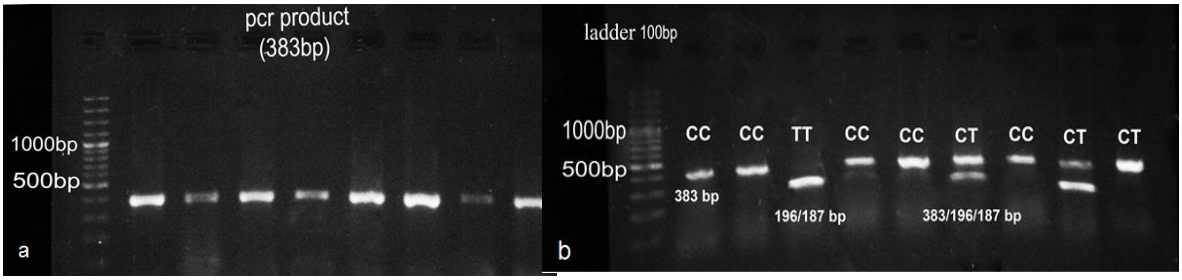
برای تعیین الگوی اللی نمونه‌های مورد مطالعه، حدود ۵µl از نمونهٔ هضم‌شده روی ژل ۲ درصد آگارز و با ولتاژ ۱۰۰v-۹۰ در کنار اندازهٔ نمای ۱۰۰ bp الکتروفورز شدند. نمونه‌هایی که تنها دارای باندهای ۳۸۳ bp بودند، نمونهٔ CC، نمونه‌هایی که دارای باندهای ۱۹۶ و ۱۸۷ جفت بازی بودند، TT و نمونه‌هایی که دارای هر سه باند (۳۸۳، ۱۹۶ و ۱۸۷ جفت بازی) بودند، CT محسوب شدند (شکل ۱).

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

جدول ۱- توزیع سن در دو گروه بیمار و شاهد.

Table 1. Age distribution in patient and control groups.

	Patients	Control	p-value
Variables	n=100	n=100	
Age(years)(mean±SD)	48.6±11.6	34.5±11.5	<0.001
Age(years)	n(%)	n(%)	
>55	28(0.28)	8(0.8)	0.0002
<55	72(0.72)	92(0.92)	
Gender			
Female	100	100	



شکل ۱- ژل الکتروفورز محصول PCR و هضم آنزیمی. (a) الکتروفورز محصول PCR روی ژل ۲ درصد، اندازهٔ محصول PCR در حدود ۳۸۰ جفت باز بود. (b) ژنوتیپینگ با روش RFLP. محصول PCR در ابتدا با آنزیم TaaI هضم و سپس روی ژل الکتروفورز گردید. الل C با آنزیم هضم نشد در صورتی که الل T در جایگاه پلی‌مورفیسم برش می‌خورد.

Fig. 1. Gel electrophoresis of PCR and enzyme digestion. (a) Running the electrophoresis of PCR products on 2% gel.The size of PCR product was around 380 bp (b) RLFP genotyping. The PCR products were digested by TaaI restriction enzyme and then run on the gel. Allele C was not digested with enzyme while allele T was cut at polymorphis site.

فراوانی ژنوتیپی و اللی

بررسی الگوی هضم آنزیمی نشان‌داد که ژنوتیپ CC در SNP rs11614913، در افراد بیمار دارای فراوانی ۵۳ درصد، CT با فراوانی ۴۲ درصد و TT با فراوانی ۵ درصد است. فراوانی ژنوتیپ سه گانهٔ فوق در همین جایگاه در افراد شاهد به‌ترتیب برابر با ۵۶، ۳۸ و ۶ درصد می‌باشد. فراوانی اللی C و T در گروه بیمار به‌ترتیب ۷۴ درصد و ۲۶ درصد و در گروه شاهد ۷۵ درصد و ۲۵ درصد بود. فراوانی ژنوتیپی CC، CT و TT نیز در کل جمعیت مورد مطالعه به‌ترتیب ۵۴/۵، ۴۰ و ۵/۵ درصد بود.

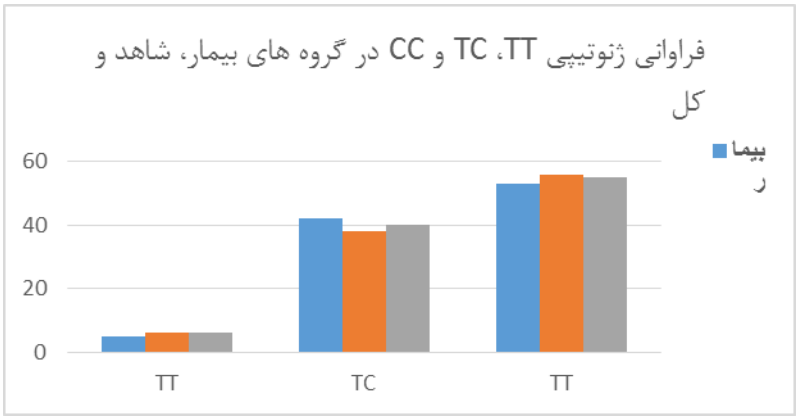
بررسی‌های آماری نشان داد که فراوانی ژنوتیپی در هر سه گروه بیمار، شاهد و کل در تعادل هاردی-واینبرگ قرار دارند ($p>0.05$). انجام تحلیل رگرسیون‌لجستیک روی داده‌های به‌دست آمده نشان‌داد که تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین ژنوتیپ‌های CC، CT و TT بین افراد بیمار و شاهد وجود ندارد (شکل ۲). بررسی مدل غالبیت و مدل مغلوبیت نیز فاقد تفاوت معنی‌دار بین افراد بیمار و شاهد بود. دسته‌بندی افراد بر حسب سن (بیشتر و کمتر از ۵۵ سال) نیز نتیجهٔ مشابهی داشت (جدول ۲).

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

جدول ۲- فراوانی اللی و ژنوتیپی ژن پلی‌مورفیسم rs11614913 در ژن mir196a2 بین افراد بیمار و شاهد و بررسی همراهی این SNP با خطر ابتلا به سرطان پستان.

Table 2. Allelic and genotypic frequencies of rs11614913 in mir196a2 in patient and control individuals and determination of association between this SNP and breast cancer susceptibility.

Variables	n(%)				*P-value*
	Genotypes	Patient(n=100)	Control(n=100)	OR(95%CI)	
Total	T allele	52(26)	50(25)	1	
	C allele	148(74)	150(75)	1.05(0.67-1.65)	0.92
	TT	5(5)	6(6)	1	0.83
	TC	42(42)	38(38)	0.75(0.21-2.67)	
	CC	53(53)	56(56)	0.88(0.25-3.05)	
	TTvsTC/CC	95(95)	94(94)	0.82(0.24-2.79)	1
	CCvsTC/TT	47(47)	44(44)	0.88(0.5-1.54)	0.78
Age (year)					
>55	T allele	15(27)	7(43.75)	1	
	C allele	39(73)	9(56.25)	0.49(0.15-1.5)	0.37
	TT	1(3.7)	1(12.5)	1	0.4
	TC	13(48.1)	5(62.5)	0.38(0.02-7.04)	
	CC	13(48.1)	2(25)	0.15(0.006-3.57)	
	TTvsTC/CC	26(96.2)	7(87.5)	0.27(0.01-4.86)	0.92
	CCvsTC/TT	14(51.8)	6(7.5)	2.78(0.47-16.34)	0.78
<55	T allele	37(25.3)	43(23.3)	1	
	C allele	109(74.6)	141(76.6)	1.11(0.67-1.84)	0.67
	TT	4(5.47)	5(5.43)	1	0.87
	TC	29(39.7)	33(35.8)	0.91(0.22-3.7)	
	CC	40(54.7)	54(58.6)	1.08(0.27-4.27)	
	TTvsTC/CC	69(94.5)	87(94.5)	1.008(0.26-3.89)	0.74
	CCvsTC/TT	33(45.2)	38(41.3)	0.92(0.49-1.72)	0.73



شکل ۲- نمودار مقایسهٔ فراوانی ژنوتیپی TT، TC و CC در گروه‌های بیمار، شاهد و کل. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپی در گروه‌های فوق وجود ندارد.

Fig. 2. Comparison between genotype frequencies of TT, TC and CC in patient, control and total groups. There were no significant differences between genotype frequencies among these three groups.

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

بحث

سرطان به‌عنوان سومین عامل مرگ‌ومیر در ایران درنظر گرفته می‌شود (Mousavi *et al.*, 2009). شیوع سرطان پستان در زنان یک‌سوم کل سرطان‌ها و دومین سرطان رایج بعد از سرطان ریه و بیشترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان را شامل می‌شود. نرخ شیوع آن در زنان ایرانی ۱۷/۸٪ است (Otaghvar *et al.*, 2015). miRNA ها، RNAهای کوچک غیرکدکننده هستندکه بیان ژن را تنظیم می‌کنند و در بسیاری از مسیرهای مهم ازجمله سرطانی‌شدن و گسترش آن دخیل‌اند. بیان متفاوت miRNAها در برخی از حالات پاتولوژیک از جمله سرطان‌ها، استفادهٔ بالقوه از این مولکول‌ها به عنوان بیومارکرهای مناسب را مطرح ساخته است (Lin *et al.*, 2011). miRNAهایی که به‌طور معمول کنترل بیان انکوژن‌ها را کنترل می‌کنند در صورتی‌که عملکرد خود را از دست دهند (جهش از دست رفتن عملکرد یا loss of function)، سلول را در مسیر توموری‌شدن پیش می‌برند. آنهایی که بیان ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور را کنترل می‌کنند، با افزایش بیان (که نوعی جهش کسب عملکرد یا gain of function می‌باشد)، سلول را به سمت توموری شدن هدایت می‌کنند. در این دو حالت miRNA نقش انکوژنی خواهد داشت (Hoffman *et al.*, 2009). یکی از عواملی که می‌تواند سبب این تغییرات (از دست‌رفتن عملکرد یا کسب عملکرد) در ژن miRNA شود، تغییر در توالی آن و از جمله SNP است. بنابراین ارتباط SNP با برخی از حالات پاتولوژی از جمله سرطان‌ها چندان تعجب‌آور نخواهد بود که البته شواهدی نیز دراین خصوص ارایه شده است (Landi *et al.*, 2012). برخی از مطالعات نشان داده است که پلی‌مورفیسم rs11614913 به‌طور قابل توجهی با استعداد ابتلا به بیماری‌های مختلف ازجمله سرطان ریه (Yoon *et al.*, 2012) ، سرطان سینه (Landi *et al.*, 2008)، سرطان معده (Okubo *et al.*, 2010)، سرطان کبد (Akkiz *et al.*, 2011)، سرطان کیسه صفرا (Srivastava *et al.*, 2010)، سرطان پروستات (George *et al.*, 2011) و سرطان مری (Wang *et al.*, 2010) در ارتباط است. اگرچه در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs11614913 و سرطان پستان مشاهده نشد اما مطالعات در جوامع دیگر بیان‌گر چنین ارتباطی است. برای مثال Hu و همکاران (2009) در مطالعه‌ای که در جمعیت زنان چینی انجام دادند گزارش کردند که افرادی که دارای ژنوتیپ‌های CC یا CT (CT + TT) هستند نسبت به افرادی که دارای ژنوتیپ TT هستند، درمعرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان هستند. در برخی دیگر از مطالعات نیز شواهدی مبنی بر همبستگی فرم‌های مختلف ژنوتیپی با سرطان پستان گزارش شده است (Gao *et al.*, 2011; Linhares *et al.*, 2012). این درحالی است که در دو جمعیت آلمانی و ایتالیایی این همبستگی مورد تأیید قرار نگرفت (Catucci *et al.*, 2010).

بررسی داده‌های جمعیتی این ایده را مطرح می‌کند که تأثیر پلی‌مورفیسم rs11614913 روی سرطان پستان هر چه از غرب به سمت شرق حرکت می‌کنیم، بیشتر می‌شود. در این راستا به‌نظر می‌رسد وضعیت جمعیتی ایران (عدم تأثیر ژنوتیپ این پلی‌مورفیسم روی بیماری) مشابه جمعیت‌های اروپایی است.

اطلاعات موجود در سایت HapMap (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/) نشان می‌دهد فراوانی الل‌های C و T با سه جمعیت ناحیه Southwest در امریکا (که دارای اجداد افریقایی هستند)، افراد سرخپوست در هوستن امریکا و افراد ماساسایی در کنیا قرابت زیادی دارد. در سایر جمعیت‌های مورد مطالعه (به خصو جمیعت چینی و ژاپنی) این تفاوت حداکثر است. در بررسی‌های بعدی تأثیر حضور توأمان الل‌های rs11614913 و الل‌های سایر جایگاه‌های SNP که در نزدیکی آن قرار دارند در ریسک سرطان مورد بررسی خواهد گرفت. بدین ترتیب می‌تون تأثیر یک هاپلوتایپ مشخص را با ریسک بیماری تشخیص داد.

تشکر و قدردانی

این مطالعات با حمایت مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز و نیز دانشکدهٔ علوم زیستی دانشگاه خوارزمی صورت گرفته است. از آقای مهیار ملک‌زاده (مرکز تحقیقات سرطان) برای همکاری در این پروژه و بازخوانی متن مقاله قدردانی می‌شود.

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

References

Akkiz, H., Bayram, S., Bekar, A., Akgollu, E. and Ulger, Y. 2011. A functional polymorphism in pre-microRNA-196a-2 contributes to the susceptibility of hepatocellular carcinoma in a Turkish population: a case-control study. – J. Viral Hepat. 18: e399–407.

Bartel D.P. 2009: MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. – Cell 136: 215-233 .

Catucci, I., Yang, R., Verderio, P., Pizzamiglio, S., Heesen, L., Hemminki, K., Sutter, C., Wappenschmidt, B., Dick, M., Arnold, N., Bugert, P., Niederacher, D., Meindl, A., Schmutzler, R.K., Bartram, C.C., Ficarazzi, F., Tizzoni, L., Zaffaroni, D., Manoukian, S., Barile, M., Pierotti, M.A., Radice, P., Burwinkel, B. and Peterlongo, P. 2010. Evaluation of SNPs in miR-146a, miR196a2 and miR-499 as low-penetrance alleles in German and Italian familial breast cancer cases. – Hum. Mutat. 31: E1052-7.

Chen, C., Zhang, Y., Zhang, L., Weakley, S.M. and Yao, Q. 2011. MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer. – J. Cell Mol. Med. 15: 14-23.

Dumitrescu, R.G. and Cotarla, I. 2005. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? – J. Cell Mol. Med. 9: 208-221.

Fabbri, M., Valeri, N. and Calin, G.A. 2009. MicroRNAs and genomic variations: from Proteus tricks to Prometheus gift. – Carcinogenesis 30: 912-917.

Filipowicz, W., Bhattacharyya, S.N. and Sonenberg, N. 2008. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? – Nat. Rev. Genet. 9: 102-114.

Gao, L.B., Bai, P., Pan, X.M., Jia, J., Li, L.J., Liang, W.B., Tang, M., Zhang, L.S., Wei, Y.G. and Zhang, L. 2011. The association between two polymorphisms in pre-miRNAs and breast cancer risk: a meta-analysis. – Breast Cancer Res. Treat.125: 571-574.

Garzon, R., Calin, G.A. and Croce, C.M. 2009. microRNAs in cancer. – Annu. Rev. Med. 60:167-179

George, G.P., Gangwar, R., Mandal, R.K., Sankhwar, S.N. and Mittal, R.D. 2011. Genetic variation in microRNA genes and prostate cancer risk in North Indian population. – Mol. Biol. Rep. 38: 1609-1615.

Hoffman, A.E., Zheng, T., Yi, C., Leaderer, D., Weidhaas, J., Slack, F., Zhang, Y., Paranjape, T. and Zhu, Y. 2009. mcroRNA miR-196a-2 and breast cancer: a genetic and epigenetic association study and functional analysis. – Cancer Res. 15: 5970-5979.

Hosseinzadeh, M., Eivazi Ziaei, J., Mahdavi, N., Aghajari, P., Vahidi, M., Fateh, A. and Asghari, E. 2014. Risk factors for breast cancer in Iranian women: a hospital-based case-control study in Tabriz, Iran. – J. Breast Cancer 17: 236-243.

Hu, Z., Chen, J., Tian, T., Zhou, X., Gu, H., Xu, L., Zeng, Y., Miao, R., Jin, G., Ma, H., Chen, Y. and Shen, H. 2008. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. – J. Clin. Invest. 118: 2600-2608.

Hu, Z., Liang, J., Wang, Z., Tian, T., Zhou, X., Chen, J., Miao, R., Wang, Y., Wang, X. and Shen. H. 2009. Common genetic variants in pre-microRNAs were associated with increased risk of breast cancer in Chinese women. – Hum. Mutat. 30: 79-84.

Johnson, S.M., Grosshans, H., Shingara, J., Byrom, M., Jarvis, R., Cheng, A., Labourier, E., Reinert, K.L., Brown, D. and Slack, F.J. 2005. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. – Cell 120: 635-647.

Landi, D., Gemignani, F. and Landi, S. 2012. Role of variations within microRNA-binding sites in cancer. – Mutagenesis 27: 205-210.

Landi, D., Gemignani, F., Naccarati, A., Pardini, B., Vodicka, P., Vodickova, L., Novotny, J., Försti, A., Hemminki, K., Canzian, F. and Landi, S. 2008. Polymorphisms within micro-RNA-binding sites and risk of sporadic colorectal cancer. – Carcinogenesis 29: 579-584.

Lewis, B.P., Burge, C.B. and Bartel, D.P. 2005. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. – Cell 120: 15-20.

Lin, P.Y. and Yang, P.C. 2011: Circulating miRNA signature for early diagnosis of lung cancer. – EMBO Mol. Med. 3: 436-437.

Linhares, J.J., Azevedo, M., Siufi, A.A., de Carvalho, C.V., Wolgien Mdel, C., Noronha, E.C., Bonetti, T.C. and da Silva, I.D. 2012. Evaluation of single nucleotide polymorphisms in microRNAs (hsa-miR-196a2 rs11614913 C/T) from Brazilian women with breast cancer. – BMC Med. Genet. 13:119. doi: 10.1186/1471-2350-13-119.

Miller, S.A., Dykes, D.D. and Polesky, H.F. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. – Nucleic Acids Res.16: 12-15.

Mirtalebi, H., Heydari, N.M., Pourhoseingholi, M. and Asadzadeh-Aghdaei, H. 2014. Association of miR-196a2 (rs11614t913) polymorphism with colorectal cancer in Tehran population. – Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 23: 11-15

Mousavi, S.M., Gouya, M.M., Ramazani, R., Davanlou, M., Hajsadeghi, N. and Seddighi, Z. 2009. Cancer incidence and mortality in Iran. – Ann. Oncol. 20: 556-563 .

Okubo, M., Tahara, T., Shibata, T., Yamashita, H., Nakamura, M., Yoshioka, D., Yonemura, J., Ishizuka, T., Arisawa, T. and Hirata, I. 2010. Association between common genetic variants in pre-microRNAs and gastric cancer risk in Japanese population. – Helicobacter 15: 524-531.

Otaghvar, H.A., Hosseini, M., Tizmaghz, A., Shabestanipour, G.H. and Noori, H. 2015. A review on metastatic breast cancer in Iran. – Asian Pac. J. Trop. Biomed. 5: 429-433.

Sadjadi, A., Nouraie, M., Ghorbani, A., Alimohammadian, M. and Malekzadeh, R. 2009. Epidemiology of breast cancer in the Islamic Republic of Iran: first results from a population-based cancer registry. – East Mediterr. Health J. 15: 1426-1431.

Saj, A. and Lai, E.C. 2011. Control of microRNA biogenesis and transcription by cell signaling pathways. – Curr. Opin. Genet. Dev. 21: 504-510.

Shastry, B.S. 2009. SNPs: impact on gene function and phenotype. – Methods Mol. Biol. 578: 3-22.

Srivastava, K., Srivastava, A. and Mittal, B. 2010. Common genetic variants in premicroRNAs and risk of gallbladder cancer in North Indian population. – J. Hum. Genet. 55: 495-499.

Vinci, S., Gelmini, S., Pratesi, N., Conti, S., Malentacchi, F., Simi, L., Pazzagli, M. and Orlando, C. 2011. Genetic variants in miR-146a, miR-149, miR-196a2, miR-499 and their influence on relative expression in lung cancers. – Clin. Chem. Lab. Med. 49: 2073-2080 .

Visone, R., Russo, L., Pallante, P., De Martino, I., Ferraro, A., Leone, V., Borbone, E., Petrocca, F., Alder, H., Croce, C.M. and Fusco, A. 2007. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle. – Endocr. Relat. Cancer 14: 791-798.

Wang, K., Guo, H., Hu, H., Xiong, G., Guan, X., Li, J., Xu, X., Yang, K. and Bai, Y. 2010. A functional variation in pre-microRNA-196a is associated with susceptibility of esophageal squamous cell carcinoma risk in Chinese Han. – Biomarkers 15: 614-618.

Yoon, K.A., Yoon, H., Park, S., Jang, H.J., Zo, J.I., Lee, H.S. and Lee, J.S. 2012. The prognostic impact of microRNA sequence polymorphisms on the recurrence of patients with completely resected non-small cell lung cancer. – J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 144: 794-780.

*****

Eslami-Samarin, Z., Tahmaseb, M. and Ghaderi, A. 2015. Evaluation of single nucleotide polymorphism rs11614913 in mir196a2 with breast cancer susceptibility in Southern Iranian population. – Nova Biologica Reperta 2: 227-234.

اسلامی‌ثمرین، ز.، طهماسب. م. و قادری. ع. بررسی همبستگی پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتید rs11614913 ژن mir196a2 با استعداد ابتلا به سرطان پستان در جمعیت جنوب ایران. – یافته‌های نوین در علوم‌زیستی ۲: ۲۳۴-۲۲۷.

[Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.3.227] [DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.3.8.9] [Downloaded from nbr.khu.ac.ir on 2024-04-23]