DOI: 10.48305/jims.v42.i780.0735

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و دوم/شماره‌ی ۷۸۰/هفته‌ی چهارم مهر ۱۴۰۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۲ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۳ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۷/۲۸

بررسی بیان ژن‌های HMGA-1 و HMGA-2 در نمونه‌های تومور و طبیعی (حاشیه‌ی تومور) سرطان معده در خوزستان

محمدامین ندافی[1]، آتوسا مرادزادگان[2]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان معده، یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در سراسر جهان است که منجر به مرگ و میر بالایی می‌شود. خانواده HMGA (گروه با تحرک بالا) از پروتئین‌های تنظیم‌کننده‌ی ساختار کروماتین تشکیل شده است و نقش مهمی در تومورزایی دارد. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات بیان این پروتئین‌ها در جمعیت بیمار خوزستان، ایران انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه، در مجموع ۶۰ نمونه بافت شامل ۳۰ نمونه‌ی تومور سرطان معده و ۳۰ نمونه‌ی غیر توموری (حاشیه تومور) از بانک بافت تومور بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز تهیه شد. پس از استخراج RNA و ارزیابی کمیت و کیفیت آن با استفاده از دستگاه نانودراپ و الکتروفورز ژل آگارز، ارزیابی بیان از بیان ژن‌های HMGA-1 و HMGA-2 با تکنیک Real-time PCR انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 9.2.0.332 به همراه روش‌های آماری T-test و ANOVA انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان نسبی ژن HMGA-1 در نمونه‌های تومور نسبت به نمونه‌های غیر توموری به طور معنی‌داری ۱۷ برابر افزایش یافت (P = ۰/۰۰۰۱). به طور مشابه، بیان ژن HMGA-2 در نمونه‌های تومور به میزان قابل توجهی ۱۵ برابر نسبت به نمونه‌های طبیعی افزایش یافت (P = ۰/۰۰۳۸).

نتیجه‌گیری: این مطالعه به نقش بالقوه‌ی HMGA-1 و HMGA-2 در توسعه‌ی سرطان معده در نمونه‌های تومور بیماران در استان خوزستان، ایران اشاره دارد. این یافته با تحقیقات قبلی که نقش پروتئین‌های HMGA را در سرطان‌های مختلف برجسته می‌کرد، مطابقت داشت و نقش بالقوه آنها را در تومورزایی نشان داد.

واژگان کلیدی: سرطان معده؛ پروتئین‌های گروه تحرک بالا ۱ و ۲؛ ویژگی‌های بالینی پاتولوژیک

ارجاع: ندافی محمدامین، مرادزادگان آتوسا. **بررسی بیان ژن‌های HMGA-1 و HMGA-2 در نمونه‌های تومور و طبیعی (حاشیه‌ی تومور) سرطان معده در خوزستان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۸۰): ۷۳۵-۷۴۱.

مقدمه

سرطان معده، چهارمین سرطان شایع در سطح جهان است که عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی در بروز آن نقش دارند (۱-۳). بر اساس یافته‌های GLOBOCAN' 2020، سالانه ۱۰۸۹۱۰۳ مورد جدید سرطان معده شناسایی شده که ۵/۶ درصد از کل سرطان‌ها را شامل می‌شود و تقریباً باعث ۷۶۸۷۹۳ مرگ و میر می‌گردد که ۷/۷ درصد از کل مرگ‌ها را تشکیل می‌دهد (۴، ۵). بیش از ۵۰ درصد از افراد تازه مبتلا در کشورهای توسعه یافته مانند آمریکای جنوبی و مرکزی، آسیای شرقی (چین و ژاپن) و اروپای شرقی شناسایی می‌شوند (۶). میزان بقای ۵ ساله در اکثر مناطق جهان زیر ۳۰ درصد تخمین زده می‌شود که بر ضرورت توسعه‌ی روش‌های تشخیصی و درمانی تأکید دارد (۷).

پروتئین‌های گروه تحرک بالا (High-mobility Group) HMG پروتئین‌های غیر هیستونی هستند که نقش تنظیمی در ساختار کروموزوم ایفا می‌کنند. این پروتئین‌ها به سه گروه HMGA-A، HMGA-B و HMGN تقسیم می‌شوند که هر کدام زیر گروه‌های خود را دارند (۸-۱۰).

۱- کارشناسی ارشد، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

۲- استادیار، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: آتوسا مرادزادگان: استادیار، گروه علوم تجربی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

Email: atousa.moradzadegan@gmail.com

ابرخانواده‌ی HMG با اتصال به نواحی غنی از AT در شیار کوچک DNA بر رشد طبیعی سلول و رشد تومور تأثیر می گذارد (۱۱).

مطالعات نشان می‌دهد که خانواده‌های HMGA1 و HMGA2 در تنظیم رونویسی، پیشرفت چرخه سلولی، تشکیل جنین، تمایز، پیری و پیشرفت تومور نقش مهمی دارند (۱۰، ۱۲، ۱۳). HMGA1 (HMGI/Y) و HMGA2 (HMGI/C)، دو زیر گروه عملکردی این پروتئین‌ها، به طور غیرمستقیم برهمکنش‌های پروتئین-DNA را از طریق مکانیسم‌های اپی ژنتیکی تنظیم می‌کنند (۱۴). علاوه بر این، این گروه به عنوان نشانگرهای زیستی برای شناخت بدخیمی‌های مختلف از جمله سرطان معده عمل می‌کنند (۱۵، ۱۶).

خانواده‌ی HMGB که شامل سه زیر گروه HMGB1، HMGB2 و HMGB3 است، در همانندسازی، رونویسی، نوترکیبی و ترمیم DNA نقش دارد (۱۷). همچنین مطالعات به ارتباط بین خانواده HMGN و بیماری‌هایی مانند دیابت نوع ۲، سرطان سینه، سرطان تیروئید و مقاومت به درمان در سرطان کبد تأکید دارند (۱۸-۲۰).

مطالعات انجام شده در جمعیت‌های مختلف نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین بیان HMGA-1 و HMGA-2 و سرطان معده وجود دارد. از آن‌جایی که در بیماران مبتلا به سرطان معده در استان خوزستان (ایران) به این موضوع پرداخته نشد، بر آن شدیم تا این رابطه را در این جمعیت بررسی کنیم.

روش‌ها

در مجموع ۶۰ نمونه بافت شامل ۳۰ نمونه تومور سرطان معده و ۳۰ نمونه غیر توموری (حاشیه‌ی تومور) از بانک بافت تومور بیمارستان امام خمینی اهواز (خوزستان، ایران) جمع‌آوری شد. بیماران قبل از نمونه‌گیری تحت شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی قرار نگرفته بودند. ویژگی‌های بالینی پاتولوژیک بیماران در جدول تکمیلی ۱ ارائه شده است. بافت‌های ارائه شده در فریزر ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

PCR کمی

RNA تام از بافت‌ها و سلول‌ها با استفاده از دستورالعمل‌های شرکت سازنده TRIZol (Invitrogen، ایالات متحده آمریکا) استخراج گردید. انکوباسیون با DNase R (3 U/mg Epicentre Technologies) به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد. کمیت و کیفیت RNA را با استفاده از دستگاه نانو دراپ (ND-100، Thermo) و الکتروفورز ژل آگارز ارزیابی گردید. متعاقباً، cDNA با استفاده از کیت سنتز PrimeScript™ II cDNA (تاکارا، ژاپن) سنتز شد.

qRT-PCR توسط دستگاه ریل تایم (LightCycler 96، Roche، آلمان) با استفاده ازمسترمیکس SYBR Green (Takara، ژاپن) انجام شد. سطح بیان ژن‌های HGMA1 و HGMA2 با روش ΔΔCT-2 (Livak) اندازه‌گیری شد. طراحی پرایمر توسط نرم‌افزار AlleleID® طراحی و از کمپانی Genecopoeia تهیه گردید (جدول ۲). پرایمرها با استفاده از پرایمر بلاست در پایگاه داده‌ای NCBI بررسی شد.

جدول ۱. ویژگی‌های بالینی آسیب‌شناسی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه.

مشخصات		فرکانس
جنسیت	مرد	۲۶
	زن	۴
TNM stage	۰	۰
	I	۱
	II	۲۲
	III	۷
	V	
اندازه‌ی تومور	≥ ۵	۱۲
	<۵	۱۸
عمق تهاجم	۰	۰
	T1	۰
	T2	۳۰
	T3	۰
	T4	
متاستاز به غدد لنفاوی	N0	۱
	N1	۱۶
	N2	۹
	N3	۴
درجه تومور	۵	
	I	۸
	II	۱۷
	III	
تهاجم لنف	بله	۲۰
	خیر	۷
	ناشناخته	۳
تهاجم به اطراف عصب	بله	۲۲
	خیر	۸
نوع تومور	۳	
	روده‌ای	۲۲
	منتشر	۵
	مختلط	
متاستاز	M0	۲۷
	M1	۳

جدول ۲. پرایمرهای مورد استفاده در Real-time PCR

ژن	پرایمر	توالی پرایمر	Tm	عرض محصولات
ACTB: NM_001101	Forward	5′ ATTGGCAATGAGCGGTTC 3′	55.9	91 bp
	Reverse	5′ TGAAGGTAGTTTCGTGGATG 3′	61	
HMGA1: NG_029020	Forward	5’-CCACCACAACTCCAGGAAG-3’	62.5	140 bp
	Reverse	5’-GTCACTGCTCCTCCTCCG-3’	60	
HMGA2: NG_016296	Forward	5’-GCAGCAGCAAGAACCAACCG-3’	59.5	120 bp
	Reverse	5’-TAGGTCTGCCTCTTGGCCGT-3’	62.5	

شرایط دمایی-زمانی PCR در ادامه آورده شده است: دناتوراسیون در ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، به دنبال آن ۴۰ چرخه دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۶۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و گسترش محصول PCR در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه. نتایج با میزان بیان ژن بتا اکتین (ACTB) نرمال شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۲ نشان داده شده است.

آنالیز آماری

برای مقایسه‌ی نتایج بیان ژن در تومور و گروه‌های نرمال از آزمون t و ANOVA استفاده شد. نتایج با $P \leq ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار PRISM 8.0 انجام شد.

یافته‌ها

بیان HMGA1

مقایسه‌ی بیان نسبی ژن هدف در نمونه‌های تومور نسبت به نمونه‌های غیرتوموری نشان داد که بیان نسبی ژن HMGA1 در نمونه‌های تومور ۱۷ برابر بیشتر بوده و به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است ($P = ۰/۰۰۰۱$) (شکل ۱). تغییر بیان ژن‌ها (Fold change) برای داده‌های مربوط به ژن HMGA1 ۶،۱۷ برابر برآورد شد.

بیان HMGA2

مقایسه‌ی بیان نسبی ژن هدف در نمونه‌های تومور نسبت به غیر تومور نشان داد که بیان نسبی ژن HMGA2 در نمونه‌های تومور نسبت به غیر تومور ۱۵ برابر افزایش یافته است ($P = ۰/۰۰۳۸$) (شکل ۲). تغییر بیان ژن HMGA2 ۹،۱۴ برابر شده بود.

رابطه‌ی تغییرات بیان ژن

ضریب همبستگی برای ارزیابی تغییرات بیان دو ژن HMGA1 و HMGA2 اندازه‌گیری شد. برای این منظور تغییرات بیان هر ژن با تغییرات بیان ژن (Co-expression analysis) دیگر مقایسه شد. نتایج به دست آمده در جدول ۳ آورده شده است.

جدول ۳. تجزیه و تحلیل داده‌های P و Fold Change ژن HMGA1 و HMGA2

ITEM	HMGA1	HMGA2
P	۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۳۸
2^-ΔΔCt	۶/۱۷	۹/۱۴

بر اساس داده‌های مربوط به بیان HMGA1 و HMGA2، تجزیه و تحلیل هم بیانی برای محاسبه همبستگی بین دو رونوشت ژن انجام شد. تجزیه و تحلیل هم بیان نشان می‌دهد که به طور قابل توجهی رابطه بیان مشترک بین دو ژن مثبت است. ضریب همبستگی بین دو ژن ۰/۲۴۵ و مقدار $P = ۰/۱۹۳$ محاسبه شد.

رابطه‌ی بین بیان ژن و علائم بالینی- پاتولوژیکی

رابطه‌ی بین تغییرات بیان ژن HMGA1 و HMGA2 و ویژگی‌های بالینی آسیب‌شناسی نمونه‌های سرطان معده با استفاده از آزمون t و ANOVA ($P = ۰/۰۵$) بررسی گردید. نتایج در جدول ۴ آورده شده است. با توجه به نتایج، هیچ ارتباط معنی‌داری بین تغییرات بیان ژن HMGA1 و ویژگی‌های بالینی-آسیب‌شناسی نمونه‌های سرطان معده وجود نداشت.

با توجه به میزان تغییرات ژن HMGA2، ارتباط معنی‌داری در متاستاز و تهاجم به اطراف عصب و مرحله‌ی تومور مشاهده شد. اما در سایر ویژگی‌های بالینی پاتولوژیک رابطه معنی‌داری مشاهده نشد. با توجه به اینکه میزان توزیع نمونه با توجه به عمق تهاجم کافی نبود (به جدول ۴ مراجعه کنید). تجزیه و تحلیل آماری برای یافتن رابطه‌ی بین میانگین بیان نسبی ژن‌های آزمایش شده و این ویژگی انجام نشد.

جدول ۳. میزان تغییرات حجم تومور در تیمارهای مختلف

ویژگی‌ها		HMGA2 تعداد (درصد)	HMGA2 تعداد (درصد)	(P value) HMGA2	(P value) HMGA1
سن	≥ ۶۵	۵۳	۵۳	۰/۵	۰/۳
	< ۶۵	۴۷	۴۷		
جنسیت	مرد	۸۶	۸۶	۰/۳۹	۰/۶۶
	زن	۱۴	۱۴		
اندازه‌ی تومور	≥۵	۴۰	۴۰	۰/۲۳	۰/۳۳
	<۵	۶۰	۶۰		
متاستاز به غدد لنفاوی	N0-N1	۵۷	۵۷	۰/۳۲	۰/۳۶
	N2-N3	۴۳	۴۳		
درجه تومور	I	۱۷	۱۷	۰/۱۶	۰/۵۷
	II	۲۶	۲۶		
	III	۵۷	۵۷		
تهاجم لنف	بله	۷۴	۷۴	۰/۷۵	۰/۹۵
	خیر	26	26		
تهاجم به اطراف عصب	بله	۲۷	۲۷	*۰/۰۰۵	۰/۷۹
	خیر	۷۳	۷۳		
نوع تومور	روده ای	۱۰	۱۰	۰/۹۳	۰/۷۷
	منتشر	۷۳	۷۳		
	مختلط	۱۷	۱۷		
متاستاز	M0	۹۰	۹۰	*۰/۰۰۷	۰/۸۹
	M1	۱۰	۱۰		
مرحله	II-III	۷۷	۷۷	*۰/۰۳	۰/۱۶
	IV	۲۳	۲۳		

بحث

سرطان معده، چهارمین سرطان شایع در سطح جهان است که تحت تأثیر عوامل مختلف ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی قرار دارد (۲۱).

عواملی مانند سن، مصرف زیاد نمک، عفونت هلیکوباکتر و رژیم غذایی در این سرطان که سومین سرطان کشنده جهان محسوب می‌شود، دخیل هستند (۲۲، ۲۳). تشخیص این بیماری و مرحله‌ی آن با استفاده از روش‌هایی مانند سی‌تی‌اسکن، لاپاراسکوپی و اندوسونو (Endoscopic) انجام می‌شود (۲۲، ۲۴).

علیرغم تلاش‌های فراوان برای کنترل سرطان معده، میزان بالای متاستاز و مقاومت دارویی عملاً از پیشرفت در درمان این بیماری جلوگیری کرده است (۲۱). به همین دلیل، نیاز به یافتن سریع‌تر روش‌های تشخیصی و درمانی بسیار محسوس است.

HMGA پروتئین‌های غیر هیستونی هستند که به دلیل وزن مولکولی کم، سرعت حرکت بالایی در الکتروفورز دارند. پروتئین HMGA با اتصال به شیار کوچک DNA و اصلاح ساختار کروماتین نقش مهمی در تنظیم بیان ژن ایفا می‌کند (۲۵، ۲۶).

خانواده‌ی پروتئین‌های HMGA از ۴ عضو تشکیل شده است که توسط دو ژن کدگذاری می‌شوند. اولین ژن HMGA1 است که سه رونوشت (HMGA1a، HMGA1b و HMGA1c) را رونویسی می‌کند و ژن دیگر HMGA2 است که تنها یک رونوشت (HMGA2) را رونویسی می‌کند (۲۷).

دو نوع پروتئین، HMGA1 و HMGA2، عملکردهای مشابهی دارند و توسط دو ژن مختلف در موقعیت‌های کروموزومی 6p21.3 و 12 6q15 کدگذاری می‌شوند. هر دو پروتئین HMGA1 و

HMGA2 در چندین بدخیمی مدل آزمایشگاهی و انسانی بیش از حد بیان می‌شوند. مسیرهای اثر HMG بر سرطان معده معمولاً از طریق تعامل با microRNAهایی مانند MicroRNA-495، مسیر c-myc و غیره است (۲۸).

مطالعات سیتوژنتیکی آندومتریوز به عنوان یک بیماری شایع زنانه نشان داد که بازآرایی HMGA ممکن است در عوارض پاتولوژیک و تومورزایی آن دخیل باشد (۲۹). تجزیه و تحلیل سرطان‌های مثانه، دستگاه گوارش، تخمدان و سینه افزایش بیان HMGA1 را نشان می‌دهد. این افزایش بیان در سرطان ریه نیز مشهود بود (۳۰).

مطالعات نشان می‌دهد که RNAهای طولانی‌مدت غیرکدکننده مانند HCP5 (HLA Complex P5) حتی می‌توانند از طریق miR-519d/HMGA1 باعث مقاومت دارویی در سرطان معده شوند (۳۱).

آخرین یافته‌ها همچنین نشان می‌دهد که فاکتور رشد شبه انسولین ۲ پروتئین متصل‌شونده به رونوشت۲ (Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2) IGF2BP2 می‌تواند بقای بیماران GC را از طریق تعامل با HMGA1 کاهش دهد. IGF2BP2 مستقیماً بر HMGA1 تأثیر می‌گذارد و منجر به متاستاز در GC می‌شود (۳۲).

HMGA2 و HMGB3 می‌توانند نشانگرهای زیستی مهمی در تشخیص و درمان سرطان معده باشند (۳۳).

تحقیقات انجام شده بر روی ۵۵ مورد تومورهای عصبی غدد گوارشی نشان داد که HMGA1 و HMGA2 به طور مکرر در تومورهای عصبی غدد گوارشی در مقایسه با بافت‌های طبیعی بیان می‌شود. نتایج این مطالعات با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد و این تطابق نشان دهنده اهمیت بیان این ژن‌ها در سلول‌های سرطانی است (۳۴).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مقایسه میزان بیان نسبی ژن‌های HMGA1 و HMGA2 در نمونه‌های تومور نسبت به نمونه‌های غیرتوموری به ترتیب ۱۷ (P = ۰/۰۰۰۱) و ۱۵ (P = ۰/۰۰۳۸) افزایش یافت و به میزان قابل توجهی افزایش یافت. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به تعداد نمونه‌ها (۶۰ نمونه) اشاره کرد لذا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی جامعه آماری بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

بیان ژن‌های HMGA1 و HMGA2 در بافت‌های تومور نسبت به بافت‌های سالم ۱۵ تا ۱۷ برابر افزایش یافته است. این یافته نشان‌دهنده‌ی اهمیت شناسایی این ژن‌ها و مکانیسم عمل آنها در بافت‌ها و سلول‌های انکوژن است. این مطالعه افزایش قابل توجهی را در بیان ژن‌های HMGA1 و HMGA2 در بافت‌های تومور نشان می‌دهد و بر نیاز به بررسی مکانیسم‌های آنها در سلول‌های سرطانی تأکید می‌کند. تحقیقات بیشتر در جمعیت‌های مختلف می تواند نقش این ژن ها را در تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی معده روشن کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی بیوشیمی (۱۶۲۶۳۳۰۶۵) می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد دزفول تصویب و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات کلیه‌ی اساتید و همکاران مربوطه تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Tugcu B, Nacaroglu SA, Gedikbasi A, Uhri M, Acar N, Ozdemir H. Protective effect of pomegranate juice on retinal oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Ophthalmo 2017; 10(11): 1662-8.
2. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. Int J Mol Sci 2020; 21(11): 4012.
3. Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, et al. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. Mol Cancer 2019; 18(1): 45.
4. Bray F FJ, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394–424.
5. Sung H FJ, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics :۲۰۲۰ GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca-Cancer J Clin 2021; 71(3): 209-49.
6. Ang TL, Fock K. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J 2014 55(12): 621-8.
7. Zhang X, Wang, S, Wang H, Cao J, Huang X, Chen Z, et al. Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway. Mol Cancer 2019; 18(1): 20.
8. Starkova TY, Polyanichko AM, Artamonova TO, Tsimokha AS, Tomilin AN, Chikhirzhina EV. Structural characteristics of high-mobility group proteins HMGB1 and HMGB2 and their interaction with DNA. Int J Mol Sci 2023; 24(4): 3577.
9. Sgarra R, Pegoraro S, D'Angelo D, Ros G, Zanin R, Sgubin M, et al. High Mobility Group A (HMGA): chromatin nodes controlled by a knotty miRNA network. International Int J Mol Sci 2020; 21(3): 717.
10. Wu Z, Huang Y, Yuan W, Wu X, Shi H, Lu M, Xu A. Expression, tumor immune infiltration, and

prognostic impact of HMGs in gastric cancer. Front Oncol 2022; 12: 1056917.
11. Gorbounov M CN, Asch-Kendrick RJ, Xian L, Rooper L, Chia L, et al. High mobility group A1 (HMGA1) protein and gene expression correlate with ER-negativity and poor outcomes in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2020; 179(1): 25–35.
12. Gomez-Marın E, Posavec-Marjanovic M, Zarzuela L, Basurto-Cayuela L, Guerrero-Martınez JA, Arribas G, et al. The high mobility group protein HMG20A cooperates with the histone reader PHF14 to modulate TGFß and Hippo pathways. Nucleic Acids Res 2022; 50(17): 9839-57.
13. De Martino M, Nicolau-Neto P, Pinto LF, Traverse-Glehen A, Bachy E, Gigantino V, et al. HMGA1 induces EZH2 overexpression in human B-cell lymphomas. Am J Cancer Res 2021; 11(5): 2174-87.
14. Mansoori B, Mohammadi A, Ditzel HJ, Duijf PHG, Khaze V, Gjerstorff MF, et al. HMGA2 as a Critical Regulator in Cancer Development. Genes (Basel) 2021; 12(2): 269.
15. Jun KH JJ, Choi HJ, Shin EY, Chin HM. HMGA1/HMGA2 protein expression and prognostic implications in gastric cancer. Int J Surg 2015; 24(Pt A): 39-44. .
16. Sgarra R, Zammitti S, Lo Sardo A, Maurizio E, Arnoldo L, Pegoraro S, et al. HMGA molecular network: From transcriptional regulation to chromatin remodeling. Biochim Biophys Acta 2010; 1799(1-2): 37–47.
17. Bianchi ME, Agresti A. HMG proteins: dynamic players in gene regulation and differentiation. Curr Opin Genet Dev 2005; 15(5): 496–506.
18. Weng M, Song F, Chen J, Wu J, Qin J, Jin T, et al. The high-mobility group nucleosome-binding domain 5 is highly expressed in breast cancer and promotes the proliferation and invasion of breast cancer cells. Tumor Biol 2015; 36(2): 959–66.
19. Kugler J, Postnikov YV, Furusawa T, Kimura S, Bustin M. Elevated HMGN4 expression potentiates thyroid tumorigenesis. Carcinogenesis 2017; 38(4): 391–401.
20. Castaneda F, Rosin-Steiner S, Jung K. Functional genomics analysis of low concentration of ethanol in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. Role of genes involved in transcriptional and translational processes. Int J Med Sci 2007; 4(1): 28-35.
21. Fathi D, Elballal MS, Elesawy AE, Abulsoud AI, Elshafei A, Elsakka EG, et al. An emphasis on the interaction of signaling pathways highlights the role of miRNAs in the etiology and treatment resistance of gastric cancer. Life Sci 2023; 322: 121667.
22. Smyth EC NM, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet 2020; 396(10251): 635-48.
23. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2017; 153(2): 420-9.
24. Kim H, Hwang Y, Sung H, Jang J, Ahn C, Kim SG, et al. Effectiveness of gastric cancer screening on gastric cancer incidence and mortality in a community-based prospective cohort. Cancer Res Treat 2018; 50(2): 582-9.
25. Mao L, Wertzler KJ, Maloney SC, Wang Z, Magnuson NS, Reeves R. HMGA1 levels influence mitochondrial function and mitochondrial DNA repair efficiency. Mol Cell Biol 2009; 29(20): 5426–40.
26. Vignali R, Marracci S. HMGA Genes and Proteins in Development and Evolution. Int J Mol Sci 2020; 21(2): 654.
27. Shah SN, Resar LMS. High mobility group A1 and cancer: potential biomarker and therapeutic target. Histol Histopathol 2012; 27(5): 567–79.
28. Cao XP, Cao Y, Zhao H, Yin J, Hou P. HMGA1 promoting gastric cancer oncogenic and glycolytic phenotypes by regulating c-myc expression. Biochem Biophys Res Commun 2019; 516(2): 457-65.
29. Yong PJ, Talhouk A, Anglesio MS. Somatic genomic events in endometriosis: review of the literature and approach to phenotyping. Reprod Sci 2021; 28(10): 2743-57.
30. Saed L JA, Mirowski M, Sałagacka-Kubiak A. Prognostic Significance of HMGA1 Expression in Lung Cancer Based on Bioinformatics Analysis. Int J Mol Sci 2022; 23(13): 6933.
31. Zhang Z, Wang H. HCP5 Promotes Proliferation and Contributes to Cisplatin Resistance in Gastric Cancer Through miR-519d/HMGA1 Axis. Cancer Manag Res 2021; 13: 787-94.
32. Ouyang J, Li J, Li D, Jiang J, Hao T, Xia Y, et al. IGF2BP2 Promotes Epithelial to Mesenchymal Transition and Metastasis through Stabilizing HMGA1 mRNA in Gastric Cancer. Cancers (Basel) 2022; 14(21): 5381.
33. Wu Z, Huang Y, Yuan W, Wu X, Shi H, Lu M, et al. Expression, tumor immune infiltration, and prognostic impact of HMGs in gastric cancer. Front Oncol 2022; 12: 1056917.
34. Akaboshi S-I, Watanabe S, Hino Y, Sekita Y, Xi Y, Araki K, et al. HMGA1 is induced by Wnt/β-catenin pathway and maintains cell proliferation in gastric cancer. Am J Pathol 2009; 175(4): 1675-85.

DOI: *10.48305/jims.v42.i780.0735*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 42, No. 780, 4th Week, October 2024**

Received: 01.06.2024 Accepted: 24.09.2024 Published: 19.10.2024

Investigating the Expression of HMGA-1 and HMGA-2 Genes in Tumor and Normal Samples (Tumor Margin) of Gastric Cancer in Khuzestan

Mohammadamin Nadafi[1], Atousa Moradzadegan[2]

Original Article

Abstract

Background: Stomach cancer is one of the most common malignancies worldwide, which leads to high mortality. The HMGA (high mobility group) family consists of chromatin structures that regulate proteins and play an meaningful role in tumorigenesis. This study was conducted to investigate the expression changes of these proteins in the patient population of Khuzestan, Iran.

Methods: In this survey, 60 tissue samples, including 30 gastric cancer tumor samples and 30 non-tumor samples (tumor margins), were prepared from the tumor tissue bank of Imam Khomeini Hospital (RA) in Ahvaz. After extracting RNA and evaluating its quantity and quality using a nanodrop device and agarose gel electrophoresis, the expression of HMGA-1 and HMGA-2 genes was assessed with a Real-time PCR technique. Statistical analysis was performed using t-test and ANOVA statistical methods.

Findings: The results showed that the relative expression of the HMGA-1 gene in tumor samples compared to non-tumor samples increased significantly by 17 times (P = 0.0001). Similarly, HMGA-2 gene expression in tumor samples significantly increased 15 times compared to ordinary samples (P = 0.0038).

Conclusion: This study points to the potential role of HMGA-1 and HMGA-2 in the development of gastric cancer in medical tumor samples in Khuzestan province, Iran. These findings align with previous research highlighting the roles of HMGA in various cancers, consistent with their potential role in tumorigenesis.

Keywords: Stomach cancer; HMGA-1, HMGA-2, Clinicopathological features

Citation: Nadafi M, Moradzadegan A. **Investigating the Expression of HMGA-1 and HMGA-2 Genes in Tumor and Normal Samples (Tumor Margin) of Gastric Cancer in Khuzestan.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(780): 735-41.

1- MSc, Department of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran
Corresponding Author: Atousa Moradzadegan, Assistant Professor, Department of Experimental Sciences, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran; Email: atousa.moradzadegan@gmail.com