DOI: 10.22122/jims.v37i527.11900 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هفتم/شماره‌ی ۵۲۷/هفته‌ی سوم تیر ۱۳۹۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۳/۲۲ تاریخ چاپ: ۱۳۹۸/۴/۱۵

بررسی پلی‌مورفیسم rs11614913 ژن MIR196A2 و خطر ابتلا به سرطان پروستات در استان چهارمحال و بختیاری

منیژه واهب[۱]، مجتبی عمادی بایگی[۲]، نسترن اینجیناری[۳]، حسین تیموری[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: واریانت‌های ژنتیکی می‌توانند با تأثیر بر بیان MicroRNA (MIR)ها، موجب تغییر بیان ژن‌های هدف آن‌ها شوند و به دنبال آن، شانس ابتلا به سرطان را افزایش دهند. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی شایع ژن MIR196A2 با احتمال ابتلا به سرطان پروستات (Prostate cancer یا PCa) در استان چهارمحال و بختیاری بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی، ۹۹ بیمار در گروه مورد و ۱۰۰ فرد سالم در گروه شاهد وارد شدند. از تمام شرکت کنندگان، ۵ سی‌سی خون وریدی تهیه و DNA آن‌ها به روش فنل کلروفرم استخراج گردید. پرایمر اختصاصی برای پلی‌مورفیسم rs11614913 طراحی و کلیه‌ی افراد با روش High resolution melt (HRM) تعیین ژنوتیپ شدند. تعادل Hardy-Weinberg برای ژنوتیپ‌ها با استفاده از آزمون آماری χ^2 بررسی شد و ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف و خطر ابتلا به سرطان پروستات نیز با استفاده از آزمون Logistic regression بررسی گردید.

یافته‌ها: از میان ۹۹ بیمار، ۶۸ بیمار به PCa و ۳۱ نفر به هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (Benign prostatic hyperplasia یا BPH) مبتلا بودند. آزمون Logistic regression نشان داد افراد با ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد ناقل آلل T (CT + TT)، شانس بالاتری برای ابتلا به سرطان پروستات دارند (Odd ratio = ۱/۰۸ یا OR). تجزیه و تحلیل فراوانی آللی نیز نشان داد که آلل C نسبت به آلل T، ۱/۳۰ برابر احتمال ابتلا به سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: آلل C در پلی‌مورفیسم rs11614913 باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات در مردان استان چهارمحال و بختیاری می‌گردد. از آن جایی‌که این پلی‌مورفیسم درون ژن MIR196A2 قرار دارد، سنجش بیان این ژن و ژن‌های هدف آن در مبتلایان به سرطان پروستات، می‌تواند ارزشمند باشد.

واژگان کلیدی: ژن‌ها، سرطان پروستات، MicroRNAs، پلی‌مورفیسم ژنتیک

ارجاع: واهب منیژه، عمادی بایگی مجتبی، اینجیناری نسترن، تیموری حسین. **بررسی پلی‌مورفیسم rs11614913 ژن MIR196A2 و خطر ابتلا به سرطان پروستات در استان چهارمحال و بختیاری.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۷): ۵۴۱-۵۳۵

مقدمه

سرطان پروستات، دومین سرطان رایج در مردان و پنجمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان به شمار می‌رود (۱). بیان نا به‌جای MicroRNA، می‌تواند باعث شروع، پیشرفت و گسترش سرطان شود (۲). پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (Single-nucleotide polymorphism یا SNPs) در ژن‌های miRNAها، می تواند پردازش و بیان آن‌ها را تغییر دهد و در نتیجه، به تشخیص خطر ابتلا به سرطان، اثربخشی درمان و پیش آگهی بیماری کمک کند (۳). بر اساس اطلاعات پایگاه‌ی داده‌ی National Center for Biotechnology Information (NCBI)، rs11614913 یکی از این نوع پلی‌مورفیسم‌ها می‌باشد که در منطقه‌ی Pre-miRNAی ژن MIR196A2 واقع شده است. امروزه، ثابت

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی شهرکرد، پژوهشگاه پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- دانشیار، گروه ژنتیک، پژوهشکده‌ی بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی شهرکرد، پژوهشگاه پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی شهرکرد، پژوهشگاه پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسین تیموری

Email: hteimori@skums.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

شده است که Hsa-miRNA-196a2 نقش مهمی را در بروز انواع سرطان بازی می‌کند (۴).

HU و همکاران، برای اولین بار ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs11614913 را با شانس بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه از نوع Non-small cell lung cancer (NSCLC) بررسی کردند. مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که افراد با ژنوتیپ CC نسبت به ژنوتیپ های CT/TT شانس بقای کمتری دارند (۵). همچنین، Zhao و همکاران به بررسی ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و خطر ایجاد جهش سوماتیک در این ژن و ابتلا به سرطان پستان پرداختند. گزارش ها نشان داد miR196a-2 در افراد دارای ژنوتیپ های CC و CT نسبت به ژنوتیپ TT افزایش بیان بیشتری دارد و آن‌ها را برای جهش سوماتیکی در ژن MIR196A2 مستعد می سازد و در نتیجه، خطر ابتلا به سرطان پستان را در آن‌ها افزایش می‌دهد (۶).

مطالعات همبستگی متعددی ارتباط بین استعداد ابتلا به انواع سرطان و این پلی‌مورفیسم را بررسی و اغلب آن‌ها گزارش کرده‌اند که آلل T نقش حفاظتی در برابر ابتلا به سرطان ایفا می کند (۴). با این وجود، تعداد اندکی گزارش در مورد بررسی این پلی‌مورفیسم در سرطان پروستات در جمعیت های مختلف منتشر شده است. یکی از این گزارش‌ها، در هند منتشر شد که نشان داد افراد دارای ژنوتیپ‌های CT و TT، ۱/۶۶ برابر شانس خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان پروستات نسبت به ژنوتیپ CC دارند (۷). با توجه به نقش miR196a-2 در سرطان پروستات، هدف از انجام مطالعه ی حاضر، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs11614913 با خطر ابتلا به سرطان پروستات به روش High resolution melt (HRM) در استان چهارمحال و بختیاری بود.

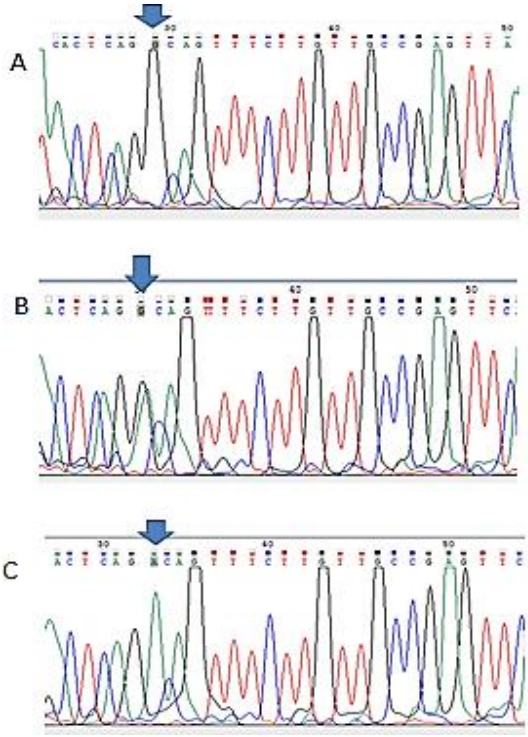
روش‌ها

در این مطالعه که از نوع مورد- شاهدی بود، نمونه ها از بیماران مبتلا به تغییرات خوش‌خیم و بدخیم پروستات که در مراحل اولیه ی تشخیص بیماری بودند، جمع‌آوری شد. ۹۹ بیمار مبتلا به تغییرات خوش‌خیم و بدخیم پروستات، بر اساس معیار تشخیصی Wilson وJunger در گروه مورد قرار گرفتند. گروه شاهد نیز شامل ۱۰۰ فرد سالم بود که از نظر سنی و مصرف سیگار، مواد مخدر و الکل و نیز قومیت، با گروه مورد همسان بودند. سابقه‌ی خانوادگی مثبت از نظر بروز سرطان پروستات، Digital rectal exam (DRE) غیر طبیعی و یا ابتلا به هر بیماری مزمن دیگر، از معیارهای خروج گروه شاهد بودند. از تمامی افراد مورد مطالعه، ۵ سی‌سی خون محیطی گرفته شد و به لوله‌های استریل حاوی عامل ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) منتقل گردید. از این نمونه‌ها، طبق دستورالعمل کیت DIAtom DNA Prep 100 (Gordiz, Russia) DNAی ژنومی استخراج گردید. کیفیت و غلظت DNA استخراج شده به ترتیب روی ژل آگارز ۱ درصد و اسپکتروفتومتری بررسی شد و سپس، نمونه‌های DNA در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

پرایمر رفت (TGAACTCGGCAACAAGAAAC) و پرایمر برگشت (GGTAGGAGTGGGAGAGGT) برای محدوده ی اطراف پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11614913 در ژن MIR196A2 با استفاده از نرم‌افزارهای Gene runner 3/05، Blast و SNP check به گونه‌ای طراحی شد که SNP دیگری در ناحیه‌ی تکثیر وجود نداشته باشد. اندازه‌ی محصول Polymerase chain reaction (PCR)، ۸۱ جفت باز بود.

واکنش PCR با استفاده از کیت PCR Master mix Red (Amplicon, Taiwan)، در دستگاه techne tc-5000 انجام شد. حجم نهایی واکنش ۱۶/۷ میکرولیتر در نظر گرفته شد که شامل ۸ میکرولیتر Master mix، ۶ میکرولیتر آب، ۱/۶ میکرولیتر DNA و پرایمرهای رفت و برگشت هر کدام ۰/۶ میکرولیتر بود. برنامه‌ی دستگاه در ۵ مرحله شامل مرحله‌ی دناتوره‌ی آغازی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، مرحله‌ی دناتوره به مدت ۲۵ ثانیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، مرحله‌ی اتصال پرایمرها (Annealing) در دمای ۶۱ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۵ ثانیه، مرحله‌ی طویل‌سازی در دمای ۷۲ درجه ی سانتی گراد، به مدت ۳۵ ثانیه و طویل‌سازی نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد تنظیم شد. در کل مراحل، ۳۵ چرخه در نظر گرفته شد.

پس از اطمینان از حضور باند مورد نظر در بررسی ژل الکتروفورز، واکنش تکثیر و HRM طبق دستورالعمل کیت Type-it HRM PCR Kit (QIAGENE, USA) و در دستگاه Rotorgene 5 plex انجام شد. مواد استفاده شده در واکنش HRM شامل ۵ میکرولیتر Master mix، ۳ میکرولیتر آب فاقد DNase/RNase، ۰/۵ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رفت و برگشت و ۱ میکرولیتر DNA بود. برنامه ی دستگاه شامل دمای Hold، ۹۵ درجه ی سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه، دمای دناتوره شدن ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۰ ثانیه، مرحله‌ی ترکیبی Annealing/Extension در دمای ۵۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و به مدت ۱۵ ثانیه در نظر گرفته شد. دمای ذوب در این واکنش، ۹۰-۷۷ درجه‌ی سانتی‌گراد بود. سپس، تعدادی از نمونه‌ها به منظور مشخص شدن ژنوتیپ، تعیین توالی شدند و پس از تأیید ژنوتیپ، به عنوان الگو برای تعیین ژنوتیپ سایر نمونه‌ها در آزمایش HRM مورد استفاده قرار گرفتند (شکل ۱).



شکل ۱. نتایج حاصل از تعیین توالی نمونه‌ها. این توالی‌یابی با استفاده از پرایمر برگشت و بر روی رشته‌ی مقابل انجام گرفته است. نمودار A، مربوط به یک نمونه از افراد گروه شاهد است که برای پلی‌مورفیسم مورد نظر هموزیگوت CC و نمودار B مربوط به یک نمونه از افراد گروه مورد است که برای پلی‌مورفیسم مورد نظر هتروزیگوت CT است و نمودار C مربوط به یک نمونه از افراد بیمار است که برای پلی‌مورفیسم مورد نظر هموزیگوت TT است.

اطلاعات آماری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) شد و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از این نرم‌افزار انجام گرفت. به منظور بررسی انحراف از تعادل Hardy–Weinberg در دو گروه مورد و شاهد، از آزمون χ^2 اصلاح شده استفاده گردید. $P < ۰/۰۵۰$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل فراوانی آللی و ژنوتیپی مربوط به پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11614913 در گروه‌های مورد و شاهد، از آزمون χ^2 استفاده شد. آزمون Logistic regression به منظور ارزیابی ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف و بروز سرطان پروستات بر روی داده‌ها انجام گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، در مجموع ۱۰۰ فرد سالم (گروه شاهد) و ۹۹ فرد بیمار (گروه مورد) بررسی شدند که در میان افراد بیمار، ۶۸ نفر مبتلا به سرطان پروستات (Prostate cancer یا PCa) بودند و ۳۱ نفر هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (Benign prostatic hyperplasia یا BPH) داشتند. بیشتر بیماران نمره‌ی گلیسون ۷ و ۹ (۴۸ درصد) داشتند و سایرین نیز نمره‌ی گلیسون بالا داشتند؛ به گونه‌ای که ۷۱ درصد از بیماران نمره‌ی گلیسون بالای ۶ داشتند که نشان دهنده‌ی پیشرفت بالای سرطان در بیماران مورد مطالعه بود. مشخصات بالینی و اطلاعات اولیه‌ی افراد در جدول ۱ آمده است.

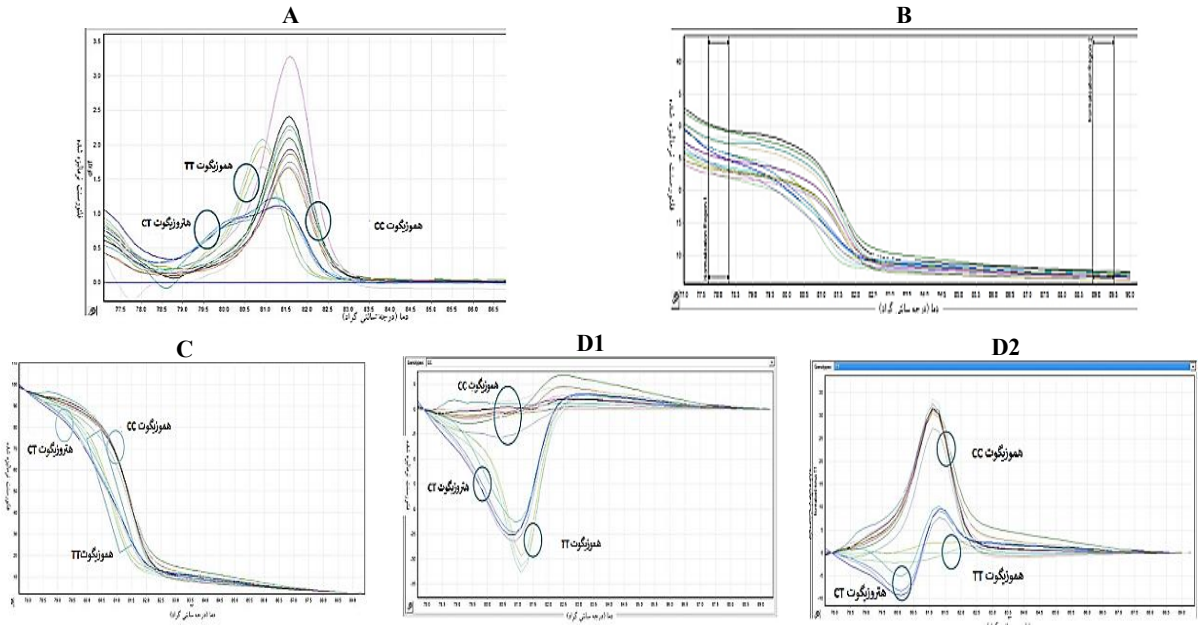
واکاوی منحنی‌های HRM نتایج واکاوی منحنی‌های HRM (شکل ۲) نشان داد در گروه PCa، ۲۸ نفر ژنوتیپ CC، ۲۶ نفر ژنوتیپ CT و ۱۴ نفر ژنوتیپ TT داشتند. همچنین، در گروه شاهد، ۳۹ نفر ژنوتیپ CC، ۴۸ نفر ژنوتیپ CT و ۱۳ نفر ژنوتیپ TT داشتند. در گروه BPH، هیچ بیماری ژنوتیپ TT را نشان نداد. فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در جدول ۲ آمده است.

تجزیه و تحلیل فراوانی ژنوتیپ‌ها با استفاده از آزمون χ^2 به منظور بررسی تعادل Hardy–Weinberg در گروه‌های مورد و شاهد، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. همچنین، آزمون Logistic regression به منظور ارزیابی ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف و بروز سرطان پروستات بر روی داده‌ها انجام گرفت. نتایج این آزمون، نشان داد که افراد با ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد ناقل آلل T (CT + TT)، ۱/۰۸ برابر شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات دارند. همچنین، مقایسه‌ی افراد مبتلا به سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (گروه مورد) با افراد سالم (گروه شاهد) در ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد ناقل آلل T (CT + TT)، شانس خطر ۱/۴۷ را در این دو گروه نشان داد. ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات در مقایسه با گروه شاهد نیز شانس ۱/۹۹ برابری را نسبت به افراد ناقل آلل T (CT + TT)، نشان داد.

جدول ۱. مشخصات بالینی افراد گروه‌های مورد و شاهد

گروه		تعداد	سابقه‌ی بیماری قلبی	سابقه‌ی خانوادگی سرطان	درصد افراد در تماس با مواد شیمیایی	میانگین ± انحراف معیار
مورد	PCa	۶۸	٪۱۴/۰۰	ندارد	۱۶/۲	۷۰/۹۴ ± ۱۳/۳۰
	BPH	۳۱	٪۵۳/۰۰	ندارد	۳/۲	۶۷/۳۲ ± ۱۰/۵۸
شاهد		۱۰۰	٪۶/۱۷	ندارد	۹/۴	۶۴/۰۴ ± ۱۰/۵۹

PCa: Prostate cancer; BPH: Benign prostatic hyperplasia



شکل ۲. نتایج واکاوی High resolution melt (HRM) نمونه‌ها. A: منحنی ذوب تعدادی از نمونه‌ها، B: منحنی ذوب اطلاعات خام، C: منحنی نرمالیزه‌ی D1,2: منحنی تمایز در این نمودار نمونه‌ها با استفاده از Difference graph و با استفاده از ژنوتیپ نوع وحشی الف و ژنوتیپ TT ب تمایز داده شده‌اند. در این شکل، تفاوت‌های شکلی منحنی‌های ذوب با کاهش انحراف منحنی ژنوتیپ CC از سایر ژنوتیپ‌ها در نمودار D1 و تفاوت‌های شکلی منحنی‌های ذوب با کاهش انحراف منحنی ژنوتیپ TT در نمودار D2 نشان داده شده است.

میزان شانس خطر ابتلا به سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات در افراد ناقل آلل C (CC + CT)، ۱/۲۷ برابر افراد غیر ناقل آلل C (TT) است. همچنین، بررسی های آللی نیز نشان داد که آلل C نسبت به آلل T، ۱/۳۰ برابر احتمال ابتلا به سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات را افزایش می‌دهد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11614913 در ژن MIR196A2 و خطر ابتلا به سرطان پروستات بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که آلل C در پلی‌مورفیسم rs11614913 با خطر ابتلا به سرطان پروستات در جمعیت مردان ایرانی رابطه‌ی مستقیمی دارد و احتمال ابتلا به سرطان پروستات در افراد با ژنوتیپ CC به طور قابل توجهی بیشتر است.

ارتباط این پلی‌مورفیسم با انواع مختلفی از سرطان‌ها در چندین گزارش منتشر شده است (۸)، اما تنها چند گزارش به ارتباط این پلی‌مورفیسم و سرطان پروستات پرداخته است. طی مطالعه ای در شمال هند، مردان دارای ژنوتیپ CT و TT، ۱/۶۶ برابر شانس خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان پروستات نسبت به ژنوتیپ CC داشتند (۷). Damodaran و همکاران، با بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم و سرطان پروستات در جمعیت مردان جنوب هند، دریافتند که میزان خطر ابتلا به سرطان پروستات در افراد هتروزیگوت CT برابر با ۲/۰۸ (P = ۰/۰۲۰) بود و خطر ابتلا به سرطان پروستات در افراد ناقل آلل T(CT + TT)، بیشتر است (P = ۰/۰۴۰، OR یا Odd ratio = ۱/۸۸) (۹).

جدول ۲. فراوانی آللی و ژنوتیپی مربوط به پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs11614913 در گروه‌های مورد مطالعه

نام پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی	گروه‌های مورد مطالعه	تعداد	فراوانی آلل T*	فراوانی آلل C*	فراوانی ژنوتیپ‌ها*			Odds Ratio	مقدار P
					CC	TC	TT		
rs11614913	مورد PCa	۶۸	۴۰	۶۰	۴۱	۳۸	۲۱	۱/۰۸	۰/۰۰۷
	BPH	۳۱	۲۲	۷۸	۵۶	۴۴	۰	۱/۴۷	۰/۰۱۸
	سالم	۱۰۰	۳۷	۶۳	۳۹	۴۸	۱۳		

PCa: Prostate cancer; BPH: Benign prostatic hyperplasia

* فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی بر حسب درصد می‌باشند.

مطالعات انجام شده در شمال و جنوب هند، مشخص کرد که شانس خطر برای افراد ناقل آلل T بیشتر است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد، میزان خطر ابتلا به سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات در افراد ناقل آلل C (CC + CT)، ۱/۲۷ برابر افراد غیر ناقل آلل C (TT) است.

در صربستان، مطالعه ی مشابهی انجام شد و هیچ ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پروستات گزارش نشد (۱۰). همچنین، در مطالعه‌ی متاآنالیزی که به بررسی ارتباط انواع سرطان‌ها با پلی‌مورفیسم rs11614913 در ژن MIR196A2 پرداخت، نشان داده شد که ژنوتیپ CC در مقابل TT موجب افزایش معنی دار خطر ابتلا به سرطان با شانس خطر تجمعی (Pooled) ۱/۱۸ برابر (۱۱)، ۱/۲۲ برابر (۱۲)، ۱/۲۳ برابر (۱۳) و ژنوتیپ TT در مقابل CC به طور مشابهی موجب کاهش خطر بروز سرطان به میزان ۰/۸۴ برابر (۱۴)، ۰/۹۲ برابر (۱۵)، ۰/۸۰ برابر (۱۶) و ۰/۸۴ برابر (۱۷) می‌شود. مطالعه ی حاضر نیز نشان داد افراد با ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد ناقل آلل T (CT + TT) شانس بالاتری برای ابتلا به PCa دارند (OR = ۱/۰۸).

با توجه به این که پیش‌آگهی و درمان سرطان پروستات پیشرفته ضعیف است (۱۸)، ایجاد یک پنل شخصی بر پایه‌ی Single nucleotide polymorphisms (SNP)ها به عنوان نشانگر زیستی در یک سرطان مشخص، ممکن است برای تشخیص زودهنگام سرطان مفید باشد (۱۹).

در مطالعه‌ی حاضر، با بررسی پلی‌مورفیسم rs11614913 در بیماران گروه مورد و گروه شاهد، چنین استنباط گردید که وجود ژنوتیپ TT باعث کاهش ابتلا به سرطان پروستات در جمعیت مردان ایرانی می شود و آلل C در پلی‌مورفیسم rs11614913، باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات می گردد. این پلی‌مورفیسم درون ژن MIR196A2 قرار دارد؛ در نتیجه، با بررسی این پلی‌مورفیسم و ارتباط آن با بیان ژن MIR196A2، می توان زمینه‌ی گسترده‌تری برای بررسی این پلی‌مورفیسم و نقش آن در سرطان ایجاد کرد تا در آینده، بتوان SNPها را به عنوان نشانگرهای زیستی ژنتیکی جدید جایگزین نمود. همچنین، پزشکان با داده های به دست آمده از این تحقیقات، می‌توانند احتمال ابتلا به PCa را در مردان تخمین بزنند و با راهبردهای درمانی مختلف وابسته به ژنوتیپ افراد، باعث بهبود راه‌های درمان این بیماری شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب شده در معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با شماره‌ی ۱۸۲۴ می‌باشد. نویسندگان، مراتب تشکر صمیمانه‌ی خود را از همکاری کارکنان بیمارستان آیت الله کاشانی شهرکرد وآزمایشگاه ژنتیک بیمارستان الزهرای (س) اصفهان ابراز می‌دارند.

References

1. Lin MC, Wang M, Chou MC, Chao CN, Fang CY, Chen PL, et al. Gene therapy for castration-resistant prostate cancer cells using JC polyomavirus-like particles packaged with a PSA promoter driven-suicide gene. Cancer Gene Ther 2019; 26(7): 208-15.
2. Vannini I, Fanini F, Fabbri M. Emerging roles of microRNAs in cancer. Curr Opin Genet Dev 2018; 48: 128-33.
3. Ryan BM, Robles AI, Harris CC. Genetic variation in microRNA networks: The implications for cancer research. Nat Rev Cancer 2010; 10(6): 389-402.
4. Liu Y, He A, Liu B, Zhong Y, Liao X, Yang J, et al. rs11614913 polymorphism in miRNA-196a2 and cancer risk: An updated meta-analysis. Onco Targets Ther 2018; 11: 1121-39.
5. Hu Z, Chen J, Tian T, Zhou X, Gu H, Xu L, et al. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. J Clin Invest 2008; 118(7): 2600-8.
6. Zhao H, Xu J, Zhao D, Geng M, Ge H, Fu L, et al. Somatic mutation of the SNP rs11614913 and Its association with increased MIR 196A2 expression in breast cancer. DNA Cell Biol 2016; 35(2): 81-7.
7. George GP, Gangwar R, Mandal RK, Sankhwar SN, Mittal RD. Genetic variation in microRNA genes and prostate cancer risk in North Indian population. Mol Biol Rep 2011; 38(3): 1609-15.
8. Doulah A, Salehzadeh A, Mojarrad M. Association of single nucleotide polymorphisms in miR- 499 and miR-196a with susceptibility to breast cancer. Trop J Pharm Res 2018; 17(2): 319-23.
9. Damodaran M, Paul SFD, Venkatesan V. Genetic polymorphisms in miR-146a, miR-196a2 and miR-125a genes and its association in prostate cancer. Pathol Oncol Res 2018. [Epub ahead of print].
10. Nikolic Z, Savic PD, Vucic N, Cidilko S, Filipovic N, Cerovic S, et al. Assessment of association between genetic variants in microRNA genes hsa-miR-499, hsa-miR-196a2 and hsa-miR-27a and prostate cancer risk in Serbian population. Exp Mol Pathol 2015; 99(1): 145-50.
11. Wang F, Ma YL, Zhang P, Yang JJ, Chen HQ, Liu ZH, et al. A genetic variant in microRNA-196a2 is associated with increased cancer risk: A meta-analysis. Mol Biol Rep 2012; 39(1): 269-75.
12. Chu H, Wang M, Shi D, Ma L, Zhang Z, Tong N, et al. Hsa-miR-196a2 Rs11614913 polymorphism contributes to cancer susceptibility: Evidence from 15 case-control studies. PLoS One 2011; 6(3): e18108.
13. Zhang H, Su YL, Yu H, Qian BY. Meta-analysis of

the association between mir-196a-2 polymorphism and cancer susceptibility. Cancer Biol Med 2012; 9(1): 63-72.
14. Srivastava K, Srivastava A. Comprehensive review of genetic association studies and meta-analyses on miRNA polymorphisms and cancer risk. PLoS One 2012; 7(11): e50966.
15. Xu W, Xu J, Liu S, Chen B, Wang X, Li Y, et al. Effects of common polymorphisms rs11614913 in miR-196a2 and rs2910164 in miR-146a on cancer susceptibility: A meta-analysis. PLoS One 2011; 6(5): e20471.
16. He B, Pan Y, Cho WC, Xu Y, Gu L, Nie Z, et al. The association between four genetic variants in microRNAs (rs11614913, rs2910164, rs3746444, rs2292832) and cancer risk: evidence from published studies. PLoS One 2012; 7(11): e49032.
17. Xu Y, Gu L, Pan Y, Li R, Gao T, Song G, et al. Different effects of three polymorphisms in MicroRNAs on cancer risk in Asian population: Evidence from published literatures. PLoS One 2013; 8(6): e65123.
18. Sumanasuriya S, De BonoJ. Treatment of advanced prostate cancer-a review of current therapies and future promise. Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8(6): 1-13.
19. Balistreri CR, Candore G, Lio D, Carruba G. Prostate cancer: from the pathophysiologic implications of some genetic risk factors to translation in personalized cancer treatments. Cancer Gene Ther 2014; 21(1): 2-11.

DOI: *10.22122/jims.v37i527.11900* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 37, No. 527, 3rd Week, July 2019**

Received: 17.04.2019 Accepted: 12.06.2019 Published: 06.07.2019

The Evaluation of rs11614913 Polymorphism in MIR196A2 Gene and the Risk of Prostate Cancer in Chaharmahal and Bakhtiari Province, Iran

Manijeh Vaheb[1], Modjtaba Emadi-Baygi[2], Nastaran Injinari[3], Hossein Teimori[4]

Original Article

Abstract

Background: Genetic variants affect the expression of microRNAs (miRNA) resulted in changes in the expression levels of the miRNA target genes that may lead to the increased risk of cancer. The aim of the current study was to investigate the association between the common single-nucleotide gene polymorphism T < C (rs11614913) in MIR196A2 and the risk of developing prostate cancer (PCa) in Chahar Mahal and Bakhtiari Province, Iran.

Methods: In this case-control study, 99 patients were enrolled in the case group and 100 healthy controls in the control group. From all participants, 5 ml venous blood sample was collected and DNA was extracted by phenol-chloroform extraction. Specific primers were designed for rs11614913 polymorphism, and this polymorphism was genotyped using High Resolution Melt (HRM) analysis. Hardy-Weinberg equilibrium for the genotypes was tested by chi-squared test. The association between different genotypes and the risk of prostate cancer was investigated by logistic regression analysis.

Findings: Among 99 patients, 68 had prostate cancer and 31 had benign prostatic hyperplasia (BPH). Logistic regression analysis showed that those cases with CC genotype had a higher risk of developing prostate cancer [Odds ratio (OR) = 1.08] than T (TT+CT) carriers. Allele frequency analysis revealed that the C allele increased the risk of developing prostate cancer and BPH 1.3 more than T allele.

Conclusion: The C allele in rs11614913 polymorphism increases the risk of prostate cancer. Because this polymorphism is present in MIR196A2 gene, evaluation of expression of the miRNA gene and its target genes in patients with prostate cancer could be valuable.

Keywords: Genes, Prostate cancer, MicroRNAs, Genetic polymorphism

Citation: Vaheb M, Emadi-Baygi M, Injinari N, Teimori H. **The Evaluation of rs11614913 Polymorphism in MIR196A2 Gene and the Risk of Prostate Cancer in Chaharmahal and Bakhtiari Province, Iran.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(527): 535-41.

1- Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2- Associate Professor, Department of Genetics, School of Basic Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
3- MSc Student, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4- Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
Corresponding Author: Hossein Teimori, Email: hteimori@skums.ac.ir