ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۴، شماره۵، آذر و دی ۱۳۹۸(شماره پی در پی ۱۳۶)

ارتباط چندشکلی rs9122 ژن *MCC* با افزایش خطر ابتلا به سرطان معده

فرخنده پوربهشت[۱]، مهدی مغنی‌باشی[۱*]، عباس قادری[۲]

[۱]گروه ژنتیک، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران، [۲]گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۷/۰۷/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۴/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در جهان می‌باشد. زمینه ژنتیکی به عنوان یکی از عوامل خطر سرطان معده شناخته شده است. یکی از ژن‌هایی که نقش آن در سرطان‌های مختلفی از جمله سرطان معده به اثبات رسیده است، ژن *MCC* می‌باشد. صدها SNP در ناحیه کد کننده و تنظیمی ژن *MCC* وجود دارد که یکی از آن‌ها rs9122 می‌باشد که در جایگاه اتصالی به چندین میکروRNA قرار دارد. هدف از مطالعه حاضر، تعیین و بررسی ارتباط چندشکلی rs9122 ژن *MCC* با خطر ابتلا به سرطان معده می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مورد- شاهدی، نمونه خون یا DNA از ۲۱۴ فرد مبتلا به سرطان معده که بیماری آنها به وسیله پزشک متخصص گوارش و تست آندوسکوپی تشخیص داده شده بود و ۲۱۱ فرد سالم که عدم ابتلای آنها به بیماری گوارشی به وسیله پزشک متخصص و بر اساس نتایج آندوشکوپی تأیید شده بود و تست آلودگی آنها به عفونت هلیکوباکترپیلوری منفی و از نظر جنس، سن و منطقه جغرافیایی با بیماران همسان سازی شده بودند، به عنوان گروه شاهد از بیوبانک مرکز تحقیقات سرطان شیراز جمع‌آوری شد، ژنوتیپ چندشکلی rs9122 ژن *MCC* با استفاده از تکنیک PCR- RFLP(آنزیم *MluI*) برای این افراد تعیین شد و ارتباط این چندشکلی با استعداد ابتلا به سرطان معده با استفاده از آزمون آماری رگرسیون لجستیک بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش نشان داد که فراوانی آلل A و آلل G در گروه کنترل به ترتیب ۴۸/۱ و ۵۱/۹ درصد و فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG در این گروه به ترتیب ۲۷، ۴۲/۲ و ۳۰/۸ می‌باشد. در گروه بیمار فراوانی آلل A و آلل G، به ترتیب ۴۰/۷ و ۵۹/۳ و فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG به ترتیب؛ ۲۳/۴، ۳۴/۶ و ۴۲ درصد بود. هم‌چنین ژنوتیپ GG به صورت مرزی خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد(p=۰/۰۷۱، OR=۱/۵۷۸، ۲/۵۹۲-۰/۹۶۱ =95% CI) و آلل G به عنوان آلل خطر، استعداد ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد(p= ۰/۰۲۹، OR= ۱/۳۵۳، ۱/۷۷۵-۱/۰۳۱ = 95% CI). علاوه بر این، ژنوتیپ GG در مقایسه با مجموع ژنوتیپ‌های AA+AG، خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد(p= ۰/۰۱۶، OR= ۱/۶۳۰، ۲/۴۲۹-۱/۰۹۴ =95% CI) درحالی که مجموع ژنوتیپ‌های AG+GG با خطر ابتلا به سزطان معده ارتباطی ندارد(p=۰/۳۸۶).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد چندشکلی rs9122 ژن MCC با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط دارد به گونه‌ای که آلل G(به صورت مغلوب) و ژنوتیپ GG در ا ین جایگاه خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد. با تأیید این یافته‌ها در جمعیت‌های بزرگتر و متفاوت از لحاظ جغرافیایی و نژادی می‌توان از آن برای غربالگر ی سرطان معده استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: ژن *MCC*، سرطان معده، چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs9122 .

***نویسنده مسئول: مهدی مغنی‌باشی**، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه ژنتیک
Email: mehdimoghani@yahoo.com

مقدمه

سرطان معده با بیش از ۸۷۰۰۰۰ مورد جدید در سال، یکی از بیماری‌های شایع در جهان به شمار می‌آید. سرطان معده در اکثر موارد از سلول‌هایی شروع می‌شود که در لایه مخاطی داخلی معده قرار دارد، همان‌طور که سلول‌های سرطانی تکثیر می‌شوند، پیشروی تومور در دیواره معده عمیق‌تر می‌شود(۳ـ۱).

اگر چه بروز سرطان معده و مرگ و میر آن به طور چشم‌گیری در ۷۰ سال گذشته در کشورهای غربی کاهش یافته است، اما در برخی کشورها مانند؛ ایران، کره، مغولستان، ژاپن، گواتمالا و چین در حال افزایش است(۵ و۴). بر اساس آمارهای منتشر شده، ۹/۹ درصد موارد سرطان در جهان را سرطان معده به خود اختصاص می‌دهد(۸ـ۵). با توجه به عدم وجود علایم قابل توجه در مراحل اولیه بیماری و بروز علایم تشخیصی در مراحل پیشرفته، غربالگری افراد در معرض خطر این بیماری بسیار کمک کننده است.

پژوهش‌ها نشان داده است که علاوه بر عوامل محیطی، تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در انکوژن‌ها، ژن‌های مهارکننده تومور و میکروRNAها از عوامل اصلی ایجاد کننده سرطان معده می‌باشد(۹). با توجه به این که چندشکلی‌های ژنتیکی در توالی‌های تنظیمی مانند پروموتر و جایگاه اتصال به میکروRNAها می‌تواند بر بیان ژن‌ها تأثیر داشته باشد، بنابراین در استعداد ابتلا به سرطان نیز تأثیرگذار هستند(۱۰).

یکی از ژن‌هایی که در سرطان‌های مختلفی نقش آن به اثبات رسیده است، *MCC* می‌باشد که به عنوان ژن مهارکننده تومور عمل می‌کند(۱۲ و۱۱). این ژن در بازوی بلند کروموزوم ۵ قرار دارد و با ۲۶ اگزون، کدکننده پروتئینی با ۸۲۵ اسیدآمینه است و تنظیم کننده منفی چرخه سلولی می‌باشد و از این طریق در رشد و تمایز سلولی نقش دارد(۱۳). این پروتئین با اتصال به E-Cadherin و B-Catenin در اتصالات سلولی نیز نقش دارد(۱۴) و هم‌چنین مسیر سیگنالینگ B-Catenin را مهار می‌کند(۱۳).

حذف ژن *MCC* و از دست رفتن هتروزیگوتی(LOH) در سرطان معده به ویژه در نوع Diffuse آن گزارش شده است(۱۵).

در ژن *MCC* چند شکلی‌های ژنتیکی متعددی مشاهده شده است که یکی از آن‌ها rs9122 است که در ناحیه ´۳ ترجمه نشونده این ژن قرار دارد و جایگاه اتصالی برای میکروRNAهای (miR-1297,miR-26a-5P,miR-26b-5p,miR-4465,miR-6513-3p,miR-498) می‌باشد(۱۷ و۱۶). در سال‌های اخیر در ارتباط با نقش میکروRNAها در سرطان‌ها از جمله سرطان معده اطلاعات بیشتری به دست آمده است(۱۸). پژوهش‌ها مبنی بر تغییر بیان میکروRNAهای miR-26a(۲۰ و۱۹)، miR-26b(۲۰)، miR-498(۲۱) وmiR-1297(۲۲) در سرطان معده وجود دارد.

از آن جا که rs9122 در ژن *MCC* در جایگاه اتصالی به چندین میکرو RNA قرار دارد که بعضی از آن‌ها در سرطان معده تغییر بیان دارند، لذا هدف از

این مطالعه تعیین و بررسی ارتباط rs9122 در ژن *MCC* با خطر ابتلا به سرطان معده بررسی شده است.

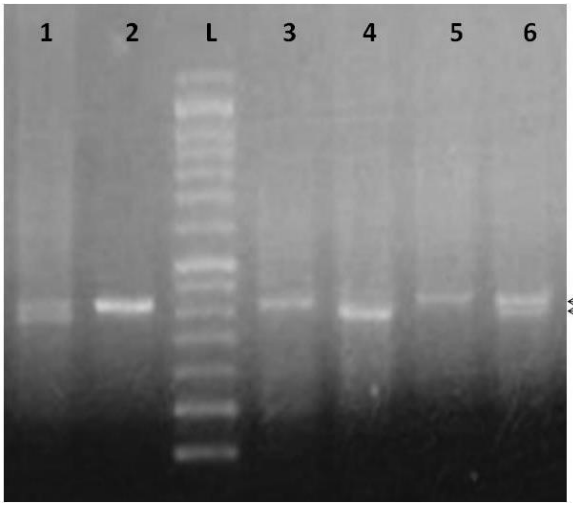
روش بررسی

در این مطالعه که به روش مورد- شاهدی صورت گرفت، نمونه خون یا DNA از ۲۱۴ فرد مبتلا به سرطان معده که بیماری آنها به وسیله پزشک متخصص گوارش و تست آندوسکوپی تشخیص داده شده بود و ۲۱۱ فرد سالم(بدون ابتلا به بیماری گوارشی مزمن و غیر خویشاوند) که عدم ابتلای آنها به بیماری گوارشی به وسیله پزشک متخصص و بر اساس نتایج آندوسکوپی تأیید شده بود و تست آلودگی آنها به عفونت هلیکوباکترپیلوری منفی و از نظر؛ جنس، سن (±۵) و منطقه جغرافیایی با بیماران همسان‌سازی شده بودند، به عنوان گروه شاهد از بیوبانک مرکز تحقیقات سرطان شیراز جمع‌آوری شد. اطلاعات فردی و سابقه پزشکی بیماران بر اساس پرونده پزشکی و با تکمیل پرسش‌نامه جمع‌آوری گردیده است و هر دو گروه بیمار و شاهد رضایت خود را برای شرکت در تحقیق با تکمیل فرم رضایت‌نامه اعلام کردند. افرادی که در نتایج پاتولوژی مشخص می‌گردید سرطان معده آنها قطعیت ندارد، از مطالعه خارج شدند.

DNA ژنومی از لنفوسیت‌های خون محیطی با استفاده از کیت GeNetBio(کره جنوبی) استخراج شده و با دستگاه Biophotometere(آلمان) غلظت DNA استخراج شده بین ۲-۱/۵ میکروگرم بر میکرولیتر تعیین شد. سپس برای تکثیر ناحیه در برگیرنده چندشکلی مورد نظر یک جفت پرایمر با توالی‌های (Forward) 5'-CTTCATCTTTCCACAGTCATCC-3' و (Reverse) 5'-CAAGCAGGTTTTTCTAATTCACG-3' به وسیله نرم‌افزار Oligo7 طراحی گردید و از طریق سایت NCBI هر دو پرایمر BLAST شدند. برنامه PCR برای تکثیر، شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد(۱ سیکل)، ۴۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۰ ثانیه در دمای ۵۷/۸ درجه سانتی‌گراد، ۴۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد(۳۲ سیکل) و ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد بهینه شد.

به منظور اطمینان از صحت انجام تکثیر، محصول PCR بر روی ژل آگار ۲ درصد الکتروفورز گردید. در صورت مشاهده باند اختصاصی و عدم وجود پرایمر دایمر بر روی ژل آگارز، محصول PCR بر اساس پروتکل با آنزیم *MluI*(Thermo scientific، آلمان)، تیمار گردید و به مدت ۳ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد(جایگاه برش آنزیم 5'...A↓CGCGT...3' ،5'...TGCGC↑A...3' می‌باشد). در نهایت محصول تیمار شده بر روی ژل آگار ۲ درصد الکتروفورز گردید و بر اساس طول قطعات حاصل از برش آنزیمی، ژنوتیپ تمام نمونه‌ها تعیین گردید. ژنوتیپ AA فقط یک باند ۴۰۶ جفت بازی، ژنوتیپ AG باندهای ۴۰۶، ۳۸۱ و ۲۵ بازی و ژنوتیپ GG باندهای ۳۸۱ و ۲۵ جفت‌بازی نشان می‌دهند (شکل ۱). (باند bp ۲۵ چون خیلی کوچک است از ژل خارج شده و معمولاً مشاهده نمی‌گردد)

به منظور بررسی ارتباط چندشکلی rs9122 در ژن *MCC* با خطر ابتلا بـه سـرطان معـده از نـرم‌افـزار SPSS و آزمون آماری رگرسیون لجستیک با ضریب اطمینان ۹۵ درصد استفاده گردید.



شکل ۱: الکتروفورز محصولات PCR تیمار شده با آنزیم MluI بر روی ژل آگارز ۲ درصد. چاهک‌های ۲، ۳ و ۵ نشان دهنده ژنوت یپ AA(تک باند ۴۰۶bp)، چاهک‌های ۱ و ۶ نشان دهنده ژنوتیپ AG(دو باند ۴۰۶bp و ۳۸۱bp و باند ۲۵bp که از ژل خارج شده و قابل مشاهده نیست) و چاهک ۴ نشان دهنده ژنوتیپ GG(تک باند ۳۸۱bp) می‌باشد. L: DAN ladder

یافته‌ها

مشخصات افراد شرکت کننده در ایـن مطالعـه در جدول ۱ آورده شده است. در این مطالعه ۲۱۴ فـرد بیمار مبتلا بـه سـرطان معـده(۱۴۰ مـرد و ۷۴ زن) بـا میانگین سنی ۱۴/۸۳±۶۲/۳۸ و دامنه سنی ۹۳-۲۷ سال و ۲۱۱ فرد سالم(۱۳۹ مرد و ۷۲ زن) با میـانگین سـنی ۱۳/۹۶±۵۸/۰۲ و دامنه سنی ۸۹-۲۶ سـال شـرکت کردند.

تجزیـه و تحلیـل داده‌هـا نشـان داد شـد کـه میانگین سن بروز بیماری در بیماران و میـانگین سـن افراد گروه کنترل از لحاظ آماری اخـتلاف معنـی‌داری ندارد(p=۰/۰۸) که با توجه به همسان‌سـازی دو گـروه از نظر سنی منطقی به نظر می‌رسد. هم‌چنـین میـانگین سـنی در گـروه مـردان (p=۰/۵۶) و در گـروه زنـان(p=۰/۱۲) نیـز اخـتلاف معنـی‌داری نشـان نـداد. میانگین سن بروز در زنان و مردان بیمار نیز مقایسـه شد و نتایج نشان داد از لحاظ آماری بین میانگین سن بـروز و جنسـیت ارتبـاط معنـی‌داری وجـود ندارد(p=۰/۴۶).

تجزیه و تحلیل نتـایج نشـان داد کـه بیشـترین فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل مربوط بـه AG (۴۲/۲ درصد) و در گروه بیمـار GG بـا فراوانـی ۴۲ درصـد می‌باشد و کمترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ AA بوده کـه بـه ترتیـب در گـروه کنتـرل و بیمـار، ۲۷ و ۲۳/۴ درصد می‌باشد. هم‌چنین در این مطالعه فراوانی آلل A و G در جایگاه چندشکلی rs9122 بـه ترتیـب در گـروه کنترل ۴۸/۱ و ۵۱/۹ درصد می‌باشد و در گروه بیمـار ۴۰/۷ و ۵۹/۳ درصد می‌باشد.

ارتباط آللی چندشکلی rs9122 با اسـتعداد ابـتلا به سرطان معده بررسی شد و نتایج نشـان داد کـه بـا در نظـر گـرفتن آلـل A بـه عنـوان آلـل مرجـع (زیـرا بـر اسـاس داده‌هـای سـایت NCBI، آلـل A آلـل اجـدادی اسـت)، آلـل G خطـر ابـتلا بـه سـرطان را افـزایش مـی‌دهـد(p=۰/۰۲۹، OR=۱/۳۵۳، CI=۱/۰۳۱-۱/۷۷۵ ۹۵ درصـد)(جـدول ۲). بـه عبـارتی

آلل A نقش حفاظتی داشته و آلل G به عنوان آلل خطر شناخته می‌شود.

بررسی ارتباط چندشکلی rs9122 با خطر ابتلا به سرطان معده نشان داد که ژنوتیپ AG (p=۰/۸۳۰، OR=۰/۹۴۸، CI=۰/۵۸۱–۱/۵۴۶ ۹۵ درصد) با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباطی ندارد. ژنوتیپ GG نیز اگرچه خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد، ولی به لحاظ آماری به صورت مرزی معنی‌دار است. (p=۰/۰۷۱، OR=۱/۵۷۸، CI =۰/۹۶۱–۲/۵۹۲ ۹۵ درصد) (ژنوتیپ AA به عنوان ژنوتیپ مرجع در نظر گرفته شد)(جدول ۲). در ایتجا نیز می‌توان گفت احتمالاً ژنوتیپ AA و AG نقش حفاظتی داشته و ژنوتیپ GG به عنوان ژنوتیپ خطر عمل می‌کند.

این آنالیز برای نوع سرطان نیز بررسی شد و مشخص شد که چندشکلی rs9122 با نوع سرطان ارتباط معنی‌داری ندارد(p=۰/۴۰۵).

هم‌چنین نتایج نشان داد که ژنوتیپ GG در مقایسه با مجموع ژنوتیپ‌های AA+AG خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد(p=۰/۰۱۶، OR=۱/۶۳۰، CI=۱/۰۹۴–۲/۴۲۹ ۹۵ درصد)(جدول ۲). این آنالیز برای نوع سرطان نیز بررسی شد و مشخص شد که چندشکلی rs9122 با نوع سرطان ارتباط ندارد (p=۰/۴۰۲).

زمانی که در این آنالیز جنسیت دخالت داده می‌شود فقط در مردان این ارتباط دیده می‌شود(p=۰/۰۴۸، OR= ۱/۶۷۳، CI= ۱/۰۰۵–۲/۷۸۷ ۹۵ درصد) و در زنان ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۲۳۰).

آنالیز مجموع ژنوتیپ‌های GG+AG در مقایسه با ژنوتیپ AA نشان داد که با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط ندارد(p=۰/۳۸۶، OR=۱/۲۱۴، CI=۰/۷۸۳–۱/۸۸۳ ۹۵ درصد)(جدول ۲). این آنالیز برای نوع سرطان نیز بررسی شد و مشخص شد که چندشکلی rs9122 با نوع سرطان ارتباط ندارد(p=۰/۵۳۱).

در مجموع به نظر می‌رسد احتمالاً آلل G به صورت مغلوب به عنوان آلل خطر عمل می‌کند. لازم به ذکر است این آنالیز در گروه مردان(p=۰/۸۸۷) و زنان (p=۰/۳۵۴) به صورت جداگانه نیز انجام شد و ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

اگر چه بروز سرطان معده و مرگ و میر آن به طور چشم‌گیری در ۷۰ سال گذشته در کشورهای غربی کاهش یافته است، اما در برخی کشورها مانند؛ ایران، کره، مغولستان، ژاپن، گواتمالا و چین در حال افزایش است، بر اساس آمارهای منتشر شده، ۹/۹ درصد موارد سرطان در جهان را سرطان معده به خود اختصاص می‌دهد(۸-۴). لذا این مقاله با هدف تعیین و بررسی ارتباط rs9122 در ژن *MCC* با خطر ابتلا به سرطان معده بررسی شد.

جدول ۱: مشخصات عمومی جمعیت مورد مطالعه

	کنترل	بیمار	سطح معنی‌داری
تعداد	۲۱۱	۲۱۴	
مرد	۱۳۹	۱۴۰	
زن	۷۲	۷۴	
دامنه سنی (سال)	۸۹-۲۶	۹۳-۲۷	
میانگین سنی ± انحراف معیار	۵۸/۰۲±۱۳/۹۲	۶۲/۳۸±۱۴/۸۳	
در مردان	۶۱/۸۴±۱۲/۳۹	۶۲/۹۴±۱۴/۵۸	۰/۵۶
در زنان	۵۷/۴۲±۱۳/۶۷	۶۱/۴۱±۱۵/۳۴	۰/۱۲
میانگین سن بروز ± انحراف معیار	–	۶۰/۶۶±۱۲/۹۲	
در مردان	–	۶۱/۱۷±۱۳/۰۴	۰/۴۶
در زنان	–	۵۹/۳۴±۱۲/۶۷	
نوع بیماری			
منتشره		۹۲	
روده‌ای		۳۸	
نامشخص		۸۴	

جدول ۲: بررسی ارتباط چندشکلی rs9122 ژن MCC و خطر ابتلا به سرطان معده

		کنترل (درصد)	بیمار (درصد)	سطح معنی‌داری	OR	95% CI
ژنوتیپ‌های	چندشکلی					
rs9122						
AA		(۲۷)۵۷	(۲۳/۴)۵۰	–	۱	–
AG		(۴۲/۲)۸۹	(۳۴/۶)۷۴	۰/۸۳۰	۰/۹۴۸	۰/۵۸۱-۱/۵۴۶
GG		(۳۰/۸)۶۵	(۴۲/۰)۹۰	۰/۰۷۱	۱/۵۷۸	۰/۹۶۱-۲/۵۹۲
مدل غالبیت آلل A						
AG+AA		(۶۹/۲)۱۴۶	(۵۸)۱۲۴	–	۱	–
GG		(۳۰/۸)۶۵	(۴۲)۹۰	۰/۰۱۶	۱/۶۳۰	۱/۰۹۴-۲/۴۲۹
مدل غالبیت آلل G						
AA		۵۷	۵۰	–	۱	–
GG+AG		۱۵۴	۱۶۴	۰/۳۸۶	۱/۲۱۴	۰/۷۸۳-۱/۸۸۳
آلل‌های چندشکلی rs9122						
آلل A		۲۰۳ (۴۸/۱)	۱۷۴ (۴۰/۷)	–	۱	–
آلل G		۲۱۹ (۵۱/۹)	۲۵۴ (۵۹/۳)	۰/۰۲۹	۱/۳۵۳	۱/۰۳۱-۱/۷۷۵

شناسایی واریانت‌های رده‌های زایا که استعداد ابتلا به سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند موضوع تحقیقات متعدد و گسترده‌ای است(۲۳). رایج‌ترین واریانت‌ها، چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی هستند(SNP) که تقریباً در هر ۱۰۰ تا ۳۰۰ جفت باز در ژنوم انسان شناسایی شده‌اند و منبع مهم اطلاعاتی برای مشخص کردن تفاوت بین افراد در سرطان‌زایی، دوره بالینی بیماری و پاسخ به درمان سرطان می‌باشد(۲۴).

امروزه نقش میکروRNAها در سرطان‌ها به خوبی مشخص شده است(۲۵). میکروRNAها مولکول‌های غیر کدکننده داخلی هستند که ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید طول دارند و در مرحله پس از رونویسی در تنظیم بیان ژن نقش دارند که این کار را معمولاً از طریق اتصال به ناحیه ´۳ ترجمه نشونده mRNA هدفشان انجام می‌دهند و باعث کاهش بیان ژن هدف می‌گردند(۲۶) بنابراین، چندشکلی‌های ژنتیکی در ناحیه ´۳ ترجمه نشونده mRNA که محل اتصال میکروRNAها می‌باشد پتانسیل تغییر در تمایل میکروRNAها به mRNA هدفشان را دارد و در نتیجه باعث تغییر در بیان ژن هدف می‌گردند و بدین ترتیب می‌توانند در سرطان‌زایی نقش داشته باشند(۲۴).

در این مطالعه، با توجه به این که ژن *MCC* در سرطان معده نقش دارد و چندشکلی rs9122 در ناحیه ´۳ ترجمه نشونده ژن *MCC* قرار گرفته است و محل اتصال میکروRNAهای miR-1297,miR-26a-5P, miR26b-5p,miR-4465,miR-6513-3p,miR-498 می‌باشد(۱۷و۱۶)، ارتباط چندشکلی rs9122 با خطر ابتلا به سرطان معده مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج این مطالعه نشان داد که به طور معناداری ژنوتیپ GG(p=۰/۰۷۱) و به خصوص آلل G (p=۰/۰۲۹) در این جایگاه خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد. در حالی که ژنوتیپ AA و AG تقش حفاظتی داشته و آلل A به عنوان آلل حفاظتی به صورت غالب عمل می‌کند.

در همین راستا یانگ‌وانگ و همکاران نشان دادند که rs9122 در ژن *MCC* با خطر ابتلا به سرطان روده ارتباط معنی‌داری دارد و آلل G در این جایگاه، خطر ابتلا به سرطان روده را افزایش می‌دهد(۱۲).

با توجه به نتایج آنالیزهای بیوانفورماتیکی مبنی بر این که حضور آلل A در جایگاه چندشکلی mRNA rs9122 در ژن *MCC*، تمایل اتصال بیشتری با میکروRNAهای miR-1297، miR-26a و miR-26b دارد بنابراین کاهش سطح بیان miR-1297(۲۲)، miR-26a و miR-26b(۲۰ و۱۹) در سرطان معده، احتمالاً منجر به کاهش اتصال میکروRNAهای ذکر شده با ژن *MCC* شده و در نتیجه امکان مهار ژن *MCC* کاهش پیدا می‌کند. بدین ترتیب به نظر می‌رسد آلل A می‌تواند از این طریق نقش حفاظتی در سرطان معده ایفا کند.

علاوه بر این نتایج آنالیزهای بیوانفورماتیکی نشان می‌دهد که در حضور آلل G تمایل اتصال miR-498 به ژن MCC افزایش می‌یابد(۱۷) که با افزایش سطح بیان miR-498 در بافت‌های توموری معده(۲۱)

احتمال اتصال این میکروRNA به جایگاه rs9122 و مهار ژن MCC افزایش می‌یابد. با این مکانیسم احتمالاً نقش خطرساز آلل G نیز قابل توجیه باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این پژوهش به نظر می‌رسد چندشکلی rs9122 در ناحیه 3´-UTR ژن MCC با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط دارد که ا ین اثر می‌تواند ناشی از تغییر تمایل اتصال میکروRNAها با این جایگاه باشد که به نوبه خود بیان ژن سرکوب‌گر تومور MCC را می‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین این چندشکلی می‌تواند بر استعداد ابتلا به سرطان معده تأثیرگذار باشد.

به منظور تأیید نتایج این مطالعه، پیشنهاد می‌شود این مطالعه با جامعه آماری بزرگتر انجام گیرد و ارتباط چندشکلی rs9122 در سایر سرطان‌ها نیز بررسی گردد. محدودیت‌های مطالعه حاضر، تعداد افراد شرکت کننده، مدت زمان کوتاه مطالعه و هزینه‌ها می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک با کد ۲۱۶۰۳ دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون می‌باشد، که با حمایت‌های مادی و معنوی دانشگاه انجام شد. بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات سرطان شیراز صمیمانه قدردانی می‌شود.

REFERENCES:

1.Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. Methods Mol Biol 2012; 863: 411-35.
2.Rugge M, Fassan M, Graham DY. Epidemiology of Gastric Cancer. Gastric cancer 2015; 23-34.
3.Sitarz R, Skierucha M, Mielko JG, Offerhaus JA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer Manag Res 2018; 10: 239–48.
4.Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. European Journal of Cancer 2001; 37: 4-66.
5.Parkin DM. International variation. Oncogene 2004; 23: 6329-40.
6.Siewert JR, Maruyama K. What's new in gastric cancer? World Journal of Surgery 2004; 19: 483.
7.Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renald H. Trends in cancer incidence and mortality. Eroupe PMC 1993; (121): 1-806.
8.EngelLS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JA, et al. Population Attributable Risks and Gastric Cancers. J Nat Cancer Inst 2003; 95(18): 404-13.
9.Bach S, Makristathis A, Rotter M, Hirschl AM. Gene expression profiling in ags cells stimulated with helicobacter pylori isogenic strains (cagA Positive or cagA Negative). Infect Immun 2002; 70(2): 988-92.
10.Gao L, Nieters A, Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. Eur J Hum Genet 2009; 17(12): 1658-67.
11.Ohonen-Corish M, Benthani F, Pangon L. MCC (mutated in colorectal cancer). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2014; 18(4); 171-269.
12.Wang Y, Cao Y, Huang X, Yu T, Wei ZH, McGrath J, et al. Allele-specific expression of mutated in colorectal cancer(MCC). gene and alternative susceptibility to colorectal cancer in schizophrenia. Scientific Reports 2016; 6(26688): 1-14.
13.Fukuyama R, Niculaita R, Ng KP, Obusez E, Sanchez J, Kalady M, et al. Mutated in colorectal cancer, a putative tumor suppressor for serrated colorectal cancer, selectively represses beta-catenin-dependent transcription. Oncogene 2008; 27(46): 6044-55.
14.Benthani FA, Herrmann D, Tran PN, Pangon L, Lucas MC, Allam AH, et al. 'MCC' protein interacts with E-cadherin and β-catenin strengthening cell-cell adhesion of HCT116 colon cancer cells. Oncogene 2018; 37(5): 663-72.
15.Rhyu MG, Park WS, Jung YJ, Choi SW, Meltzer SJ. Allelic deletions of MCC/APC and p53 are frequent late events in human gastric carcinogenesis. Gastroenterology 1994; 106(6): 1584-8.
16.Bruno AE, Li L, Kalabus JL, Pan Y, YU A, Hu Z. miRdSNP: a database of disease-associated SNPs and microRNA target sites on 3'UTRs of human genes. BMC Genomics 2012; 13(44): 1-7.
17.Jesse D, Ziebarth JD, Bhattacharya A, Chen A, Yan Cui Y. PolymiRTS database 2.0: linking polymorphisms in microRNA target sites with human diseases and complex traits. Nucleic Acids Research 2012; 40(1): 216–21.
18.Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. World J Gastroenterol 2018; 24(30): 3313-29.
19.Ding K, Wu ZH, Wang N, Wang X, Wang Y, Qian P, et al. MiR-26a performs converse roles in proliferation and metastasis ofdifferent gastric cancer cells via regulating of PTEN expression. Pathology Research and Practice; 2017; 213(5): 467-75.
20.SI Y, ZHANG H, WANG Y, DENG T, BAI M, NING T, et al. Expression and diagnostic value of serum miR-26a/b in patients with gastric cancer. Chinese Journal of Clinical Oncology 2017; 44(24): 1242-47.
21.Yasui W, Sentani K, Sakamoto N, Anami K, Naito Y, Oue N. Molecular pathology of gastric cancer: Research and practice. Pathology – Research and Practice 2011; 207: 608–12.

22.Li J, Gao J, Tian W, Li Y, Zhang J. Long non-coding RNA MALAT1 drives gastric cancer progression by regulating HMGB2 modulating the miR-1297. Cancer Cell Int 2017; 17(44): 1-9.
23.Pharoah PD, Dunning AM, Ponder BA, Easton DF. Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. Nat Rev Cancer 2004; 4: 850–60.
24.Nicoloso MS, Sun H, Spizzo R, Kim H, Wickramasinghe P, Shimizu M, et al. Single-nucleotide polymorphisms inside microrna target sites influence tumor susceptibility. Molecular and Cellular Pathobiology 2010; 70(7): 2789-98.
25.Spizzo R, Nicoloso MS, Croce CM, Calin GA. SnapShot: microRNAs in cancer. Cell 2009; 137: 586e1.
26.Eulalio A, Huntzinger E, Nishihara T, Rehwinkel J, Fauser M, Izaurralde E. Deadenylation is a widespread effect of miRNA regulation. RNA 2009; 15: 21–32.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Association of MCC Rs9122 Polymorphism with Increased Risk of Gastric Cancer

Pourbasht F[1], Moghanibashi M[1*], Ghaderi A[2]

[1]Department of Genetics, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazeroun, Iran, [2]Department of Immunology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 03 Oct 2018 Accepted: 02 July 2019

Abstract

Background & aim: Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide. Genetic background has been identified as one of the risk factors for gastric cancer. One of the genes that have been proven to play a role in various cancers, including gastric cancer, is the *MCC* gene. There are hundreds of SNPs in the coding and regulatory region of the *MCC* gene, one of which is rs9122, which is located at the junction of several microRNAs. The aim of the present study was to determine the relationship between MCC gene rs9122 polymorphism and gastric cancer risk.

Methods: In this case-control study, blood or DNA samples were collected from 214 gastric cancer patients diagnosed by a gastroenterologist and endoscopic test, and 211 healthy control individuals, from the Biobank of Shiraz Cancer Research Center, with no gastrointestinal disease, based on a gastroenterologist and the endoscopy results. Also in control group, *Helicobacter pylori* infection test was negative and this group was matched for gender, age and geographical area with patients. After extracting genomic DNA from blood samples, MCC rs9122 polymorphism genotype was determined using RFLP PCR- (MluI enzyme) technique. The association of this polymorphism with gastric cancer susceptibility was evaluated using SPSS software and logistic regression test.

Results: The results indicated that the frequency of A allele and G allele in control group were 48.1 and 51.9% and the frequency of AA, AG and GG genotypes in this group were 27, 42.2 and 30.8 respectively. In the patient group, the frequency of A and G alleles were 40.7 and 59.3, and the frequencies of AA, AG and GG were 23.4%, 34.6% and 42%, respectively. The GG genotype also borderline increased the risk of gastric cancer (p=0.071, OR= 1.557, 95% CI=0.961-2599) and G allele as a risk allele, susceptibility to Increases gastric cancer (p=0.029, OR=1.353, 95% CI = 1.031-1.775). In addition, the GG genotype increased the risk of gastric cancer compared with the total AA + AG genotypes (OR = 1.630, p = 0.016, 95% 1.94-0.242 / 429 CI), whereas total AG + GG genotypes were not associated with risk of gastric cancer (p = 0.386).

Conclusion: MCS rs9122 polymorphism seems to be associated with gastric cancer risk, so that the G allele and GG genotype at this locus increase the risk of gastric cancer. Confirming these findings in larger populations, geographically and ethnically diverse, can be used to screen for gastric cancer.

Keywords: MCC Gene, Gastric Cancer, Rs9122 Single Nucleotide Polymorphism

Corresponding author: Moghanibashi M, Department of Genetics, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazeroun, Iran.
Email: mehdimoghani@yahoo.com

Please cite this article as follows:
Pourbasht F, Moghanibashi M, Ghaderi A. Association of MCC Rs9122 Polymorphism with Increased Risk of Gastric Cancer. Armaghane-danesh 2020; 24(5): 830-840