

Research Article

Association between miR-146a rs2910164 Polymorphism and the Incidence of Ovarian Cancer in Mazandaran Population

Minoos Koch peydeh¹ , Rasoul Zahmatkesh Roodsari^{2*} 

1 Master, Department of Genetic Sciences, School of Biology Sciences, Islamic Azad University Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

2 Assistant Professor, Department of Cell and Molecular Sciences, School of Biology Sciences, Islamic Azad University Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

*Corresponding author: Rasoul Zahmatkesh Roodsari, Department of Cell and Molecular Sciences, School of Biology Sciences, Islamic Azad University Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran. E-mail: rasoul.zahmatkesh@iau.ac.ir.

DOI: [10.32592/nkums.16.2.29](https://doi.org/10.32592/nkums.16.2.29)

How to Cite this Article:

Koch peydeh M, Zahmatkesh Roodsari R. Association between miR-146a rs2910164 Polymorphism and the Incidence of Ovarian Cancer in Mazandaran Population. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(2):29-36. DOI: [10.32592/nkums.16.2.29](https://doi.org/10.32592/nkums.16.2.29)

Received: 24 Sep 2023

Accepted: 22 Jan 2024

Keywords:

mir-146a gene
Ovarian cancer
Single nucleotide
polymorphism

Abstract

Introduction: Ovarian cancer is the second most common cancer of the reproductive system in women. miRNAs are small non-coding molecules that play a role in regulating target gene expression. Genetic diversity increases the chance of developing ovarian cancer by changing the expression of target genes. The present study aimed to assess the polymorphism of *mir-146a* gene rs2910164 in women with ovarian cancer in the population of Mazandaran province.

Method: In this case-control study, 70 women with ovarian cancer and 70 healthy women were investigated. Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples. Tetra primers ARMS-PCR method was used to investigate the genetic diversity of *mir-146a*. The data were analyzed using SPSS software (version 23), with statistical tests at a significance level of 0.05.

Results: The frequency rates of CC, CG, and GG genotypes were calculated as 17.14%, 31.43%, and 51.43% in patients and 28.57%, 40.00%, and 31.43% in healthy individuals, respectively. The statistical results demonstrated a significant relationship between the frequency of the C allele of the *mir-146a* gene and ovarian cancer ($P=0.007$).

Conclusion: The results of this research highlighted the relationship between CC genotype and ovarian cancer in the studied subjects. Allele C can be introduced as a risk factor.



ارتباط پلی مورفیسم rs2910164 ژن miR-146a با سرطان تخمدان در جمعیت مازندران

مینو کوچ پی ده^۱، رسول زحمتکش رودسری^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران
^۲ استادیار، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران
***نویسنده مسئول:** رسول زحمتکش رودسری، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران. ایمیل: rasoul.zahmatkesh@iau.ac.ir

DOI: 10.32592/nkums.16.2.29

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۲
مقدمه: سرطان تخمدان دومین سرطان شایع دستگاه تناسلی در زنان است. miRNAها مولکولهای کوچک غیرکدکننده‌ای هستند که در تنظیم بیان ژن هدف نقش دارند. تنوع ژنتیکی با تغییر بیان ژنهای هدف شانس ابتلا به سرطان تخمدان را افزایش می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن miR-146a در زنان مبتلا به سرطان تخمدان در جمعیت استان مازندران است.	واژگان کلیدی: ژن miR-146a پلی مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی سرطان تخمدان
روش کار: در این مطالعه موردی شاهدهی ۷۰ زن مبتلا به سرطان تخمدان و ۷۰ زن سالم بررسی شدند. از نمونه‌های خون محیطی، DNA ژنومی استخراج شد. برای بررسی تنوع ژنتیکی miR-146a از روش Tetra primers ARMS-PCR استفاده شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۲۳) و با آزمون‌های آماری در سطح معناداری ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.	
یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های GG، CG و CC در بیماران به ترتیب برابر با ۱۷/۱۴، ۳۱/۴۳ و ۵۱/۴۳ درصد و در افراد سالم به ترتیب برابر با ۲۸/۵۷، ۴۰/۰۰ و ۳۱/۴۳ درصد محاسبه شد. نتایج آماری نشان داد که ارتباط معناداری بین فراوانی آلل C ژن miR-146a و بیماری سرطان تخمدان وجود دارد (P=۰/۰۰۷).	
نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این پژوهش نشان‌دهنده ارتباط ژنوتیپ CC با بیماری سرطان تخمدان در افراد مورد بررسی است. می‌توان آلل C را یک فاکتور خطر معرفی کرد.	

مقدمه

استاندارد نتایج مختلفی را به همراه دارد؛ به طوری که امروزه درمان سرطان تخمدان به چالشی درمانی تبدیل شده است. نمی‌توان پیش‌بینی کرد که آیا بیماران تحت درمان با روش‌های شیمی‌درمانی استاندارد، به درمان پاسخ می‌دهند یا نه. پاسخ ناکارآمد به درمان به پیشرفت تومور یا عود آن منجر می‌شود. نتایج بالینی درمان‌ها نشان می‌دهد که عمل جراحی و شیمی‌درمانی مبتنی بر پلاکت برای بیماران مبتلا به سرطان تخمدان به‌طور درخور توجهی با پلی مورفیسم ژنتیکی ارتباط دارد؛ بنابراین، حساسیت ژنتیکی نقش مهمی به‌عنوان یک فاکتور خطر در توسعه سرطان تخمدان دارد [۵].

۴. دسته‌ای از RNAهای غیرکدکننده در سرطان‌های انسانی miRNAها (micro RNA) دخیل‌اند که بین ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید طول دارند و در تنظیم بیان ژن هدف نقش دارند. آن‌ها به‌واسطه هیبریداسیون با mRNAهای هدف باعث تخریب mRNA و مهار مستقیم فرایند ترجمه (مهار پس از رونویسی) می‌شوند [۶]. این RNAها با اتصال به ناحیه غیر قابل ترجمه در انتهای 3' (UTR) مولکول mRNA مورد نظر، نقش مهمی در کنترل سنتز پروتئین و

سرطان تخمدان رایج‌ترین مورد از بدخیمی‌های دستگاه تولیدمثل و یکی از نوپلاسم‌های کشنده زنانه در جهان است. سالانه بیش از ۳۰۰ هزار زن به سرطان تخمدان مبتلا می‌شوند و در حدود ۱۵۲ هزار نفر از آنان هر ساله جان خود را از دست می‌دهند [۱]. سرطان تخمدان هشتمین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در میان زنان در کشورهای غربی و امریکایی است و بالاترین میزان مرگ‌ومیر نسبت به سایر سرطان‌ها را در آن‌ها دارد. در ایران نیز سرطان تخمدان شایع‌ترین بدخیمی دستگاه تناسلی در زنان است و از نظر بروز در جایگاه هشتم قرار دارد [۲].

علت سرطان تخمدان به‌طور گسترده مطالعه شده است، اما پاتوژنز آن به‌طور کامل مشخص نیست. در بروز این بیماری، هم عوامل محیطی و هم عوامل ژنتیکی دخیل‌اند. از عوامل محیطی می‌توان به شیوه زندگی، اواخر یائسگی، شاخص توده بدنی، سابقه خانوادگی سرطان، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی و استفاده طولانی‌مدت از درمان جایگزین استروژن و داروهای القای تخمک‌گذاری اشاره کرد [۳]. علاوه بر این، استفاده از درمان‌های

C با U به جای G با U در ساختار *miR-146a* می‌شود. جهش در جایگاه G303C)rs2910164 بر سطح بیان *miR-146a* تأثیر می‌گذارد. ممکن است سطح بیان *miR-146a* به نوع و شدت تومور بستگی داشته باشد [۱۴، ۲۱]. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن *miR-146a* با سرطان تخمدان در جمعیت استان مازندران انجام شده است.

روش کار

جمع‌آوری نمونه‌ها

این مطالعه پس از بررسی و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن با کد IR.IAU.TON.REC.1397.028 انجام شد. در این مطالعه موردی شاهدی، ۷۰ زن مبتلا به سرطان تخمدان و ۷۰ زن سالم به‌عنوان گروه کنترل بررسی شدند. تمامی نمونه‌ها از بیمارستان امام خمینی شهرستان ساری پس از تشخیص و تأیید توسط پزشک متخصص زنان و زایمان و پاتولوژیست در بازه زمانی فروردین تا مهر ۱۳۹۸ جمع‌آوری شدند. تعیین حجم نمونه‌ها برای هر دو گروه بر اساس جدول استاندارد نمونه‌گیری مورگان مشخص شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل این موارد بود: بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، افراد بومی و ساکن استان مازندران و زنان سالم فاقد هر نوع سرطان در خود و بستگان درجه ۱ و ۲ بوده و با افراد بیمار رابطه خویشاوندی نداشتند. بیماران غیربومی و زنان مبتلا به سایر سرطان‌ها از مطالعه خارج شدند. افراد حاضر در گروه شاهد از بین داوطلبان سالم در محدوده سنی و موقعیت ژئوگرافیکی بیماران، بدون سابقه تشخیص سرطان یا بیماری ژنتیکی انتخاب شدند که برای چکاپ مراجعه کرده بودند. از همه بیماران رضایت‌نامه آگاهانه شرکت در پژوهش با توجه به اعلامیه هلسینکی و کمیته اخلاق دانشگاه دریافت شد. شرح حال بیماران شامل سن، وزن، سابقه خانوادگی بیماری و شدت بیماری از پرونده بیماران جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون افراد بیمار و سالم (از هر فرد ۱ میلی‌لیتر خون دریافت شد) برای استخراج DNA ژنومی در ویال‌های استریل حاوی EDTA به آزمایشگاه ژنتیک منتقل و تا زمان استخراج DNA، در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج DNA ژنومی و ردیابی ژنوتیپ‌ها

استخراج DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون با استفاده از کیت استخراج DNA از خون (Favorgen) ساخت کشور تایوان) بر اساس دستورکار آن انجام شد. سپس، DNA ژنومی استخراج‌شده روی ژل آگارز ۱ درصد و رنگ‌آمیزی با safe stain (یکتا تجهیز آزما ایران) بررسی شد.

تنظیم فرایندهای بیولوژیکی مختلف از جمله سرطان زایی دارند. [۷]. تا به امروز، در پستانداران بیش از ۹۰۰ miRNA شناسایی شده است که در تنظیم و کنترل بیان ژن‌ها در سطح ترجمه نقش بسیار مهمی دارند [۸، ۷]. مشخص شده است که miRNAها می‌توانند هر دو نقش انکوژن‌ها و ژن‌های مهارکننده تومور را داشته باشند [۸]. شواهد تجربی زیادی نشان داده است که miRNAها به‌طور غریزی در سرطان تخمدان بیان می‌شوند که نشان‌دهنده نقش مهم آن‌ها در ژنتیک تومورهای تخمدانی و پیشرفت سرطان تخمدان است [۹]. به‌طور خاص، تأثیر این مولکول‌ها در سرطان تخمدان شامل شروع، پیشرفت، نتیجه و اثر درمان است. پلی‌مورفیسم ژنومیک ژن miRNA می‌تواند بر ساختار، خواص و بیان آن تأثیر بگذارد و در نتیجه، عملکرد ژن miRNA را در سرطان تحت تأثیر قرار دهد [۱۰].

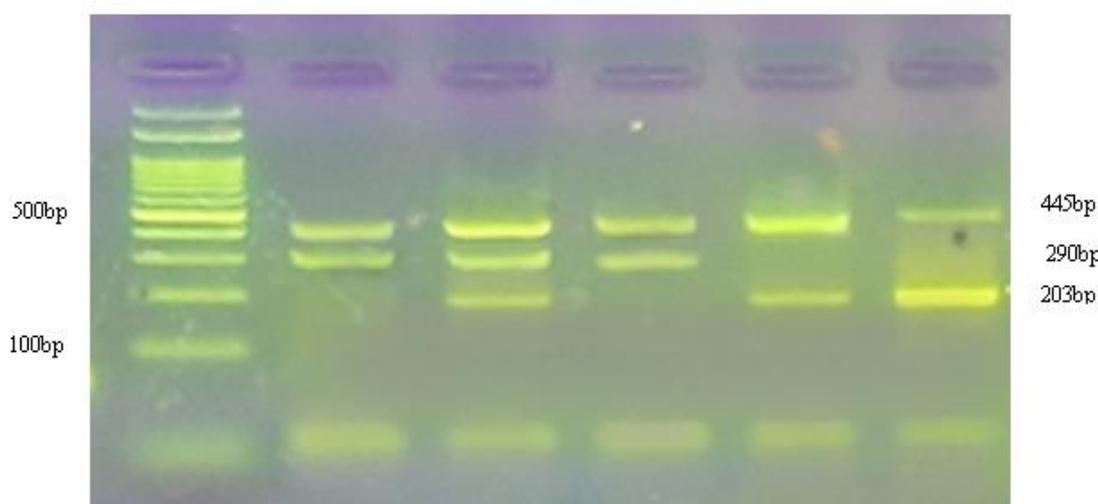
از جمله miRNAهای سرکوب‌کننده تومور می‌توان به *miR-146a* اشاره کرد. ژن *miR-146a* روی کروموزوم شماره ۵ و در جایگاه ۵q۳۴ قرار گرفته است. *miR-146a* یک مدولاتور تمایز و عملکرد ایمنی ذاتی است و در سلول‌های T انسان، به مقدار زیاد بیان می‌شود و بیان آن برای عملکرد سلول‌های تنظیم‌کننده حیاتی است. علاوه بر این، *miR-146a* در تنظیم مسیرهای مختلف بیان تعدادی از پروتئین‌های دخیل در تمایز، تکثیر و مهاجرت سلولی نقش مهمی دارد [۱۱، ۱۲]. مشخص شده است که *miR-146a* تنظیم‌کننده پاسخ‌های التهابی ماکروفاژها است. عملکرد مولکولی *miR-146a* در پاسخ ایمنی شامل تنظیم منفی مسیر انتقال پیام است که به فعال شدن فاکتور هسته‌ای *NF-kB*، قطع مسیر پیام‌رسانی گیرنده لنفوسیت T و کاهش کموکاین *IL-8*، *RANTES* (کموکاینی که پلاکت‌ها ترشح می‌کنند) و بیان گیرنده تیپ ۴ کموکاین *CXC* منجر می‌شود. افزایش میزان بیان *miR-146a* در انواع مختلف بدخیمی‌ها، از جمله تیروئید، پستان، معده، پروستات، پانکراس و سرطان تخمدان مشاهده شده است [۱۳، ۱۴]. ارتباط بین این ژن و پاسخ ایمنی ممکن است تأثیر بالقوه‌ای در تومورهای جامد داشته باشد. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که بیان بیش از حد *miR-146a* در سلول‌های سرطانی، با کاهش پتانسیل متاستاتیک باعث مهار فعالیت *NF-kB* می‌شود. پلی‌مورفیسم *miR-146a* ممکن است خطر ابتلا به انواع مختلف سرطان را افزایش دهد. یکی از این تغییرات تک‌نوکلئوتیدی کاربردی در ژن *miR-146a* پلی‌مورفیسم rs2910164 (G/C) است که در سرطان‌های سینه و تخمدان خانوادگی همراه با جهش مثبت در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 شناسایی شده است. این پلی‌مورفیسم در وسط ناحیه ساقه-حلقه miRNA قرار دارد و باعث جفت شدن اشتباه

جدول ۱. توالی‌های نوکلئوتیدی و ویژگی آغازگرهای استفاده‌شده برای ردیابی پلی‌مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a*

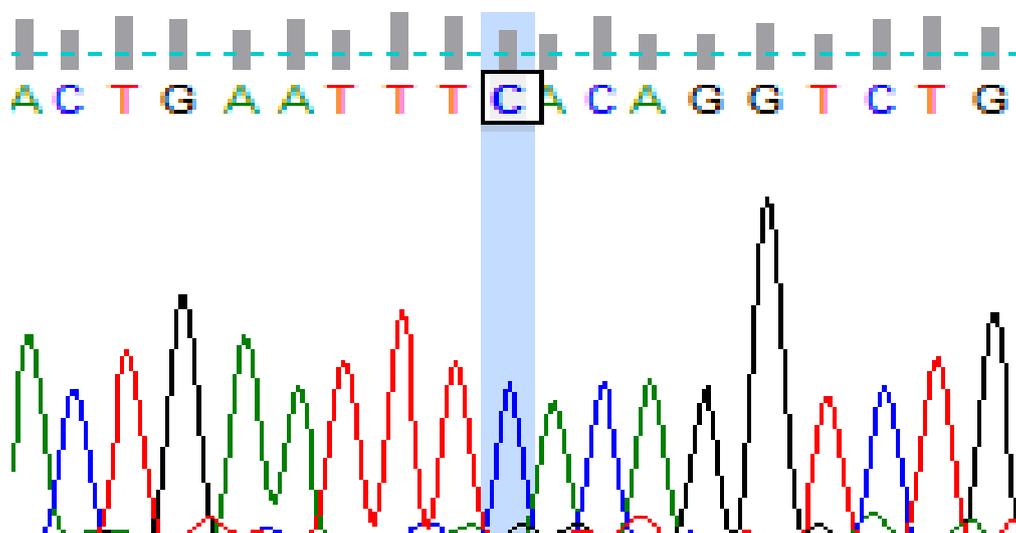
نام پرایمر	توالی نوکلئوتیدی	طول محصول
پرایمر خارجی F	۵'-tagacctgtactaggaagcagctcat-۳'	۴۴۵ bp
پرایمر خارجی R	۵'-gagtagcagcagcagcaagagagact-۳'	۴۴۵ bp
پرایمر داخلی برای آلل G	۵'-atatccagctgaagaactgaattacac-۳'	۲۰۳ bp
پرایمر داخلی برای آلل C	۵'-tccatgggtgtgtcagctgcagactc-۳'	۲۹۰ bp

۹۴ °C به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل با برنامه ۹۴ °C (۳۰ ثانیه)، ۵۸/۵C (۳۰ ثانیه)، ۷۲ °C (۴۵ ثانیه) و در نهایت، مرحله گسترش نهایی در ۷۲ °C به مدت ۸ دقیقه در دستگاه ترموسایکلر (مدل Bio rad، امریکا). محصولات تکثیر یافته برای تأیید درستی انجام واکنش پلیمرازی روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز (پدیده ژن ایران) قرار داده شد. آشکارسازی باندها روی دستگاه Gel documentation (مدل Bio rad، امریکا) انجام شد. طول قطعات DNA به دست آمده برابر با ۲۹۰ جفت بازی برای آلل C، ۲۰۳ جفت بازی برای آلل G و ۴۴۵ جفت بازی به عنوان قطعه کنترل بود. افراد دارای ژنوتیپ GG قطعاتی به طول ۲۰۳ و ۴۴۵ جفت بازی، افراد دارای ژنوتیپ GC قطعاتی به طول ۲۹۰ و ۴۴۵ جفت بازی و در نهایت، افراد دارای ژنوتیپ CC دو قطعه به طول ۲۹۰ و ۴۴۵ جفت بازی داشتند (تصویر ۱).

1 2 3 4 5 6



تصویر ۱. الکتروفورز قطعات حاصل از محصول واکنش پلیمرازی مربوط به تکثیر پلی مورفیسیم rs2910164 ژن *mir-146a* روی ژل آگارز ۲ درصد. لاین ۱ مربوط به مارکر مولکولی ۱۰۰ جفت بازی (پیشگام ایران)، لاین های ۵ و ۶ مربوط به فردی با ژنوتیپ GG (قطعات به اندازه ۴۴۵ و ۲۰۳ جفت بازی)، لاین ۳ مربوط به فردی با ژنوتیپ GC (قطعات به اندازه ۴۴۵، ۲۹۰ و ۲۰۳ جفت بازی) و لاین های ۲ و ۴ مربوط به فردی با ژنوتیپ CC (قطعات به اندازه ۴۴۵ و ۲۹۰ جفت بازی) است.



تصویر ۲. تعیین توالی جایگاه پلی مورفیسیم rs2910164 ژن *mir-146a* مربوط به فردی با ژنوتیپ CC

پس از استخراج DNA ژنومی، بررسی پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن *mir-146a* با روش Tetra Arms PCR انجام شد. در ژل آگارز، آلل G یک باند ۲۰۳ جفت بازی و آلل C یک باند ۲۹۰ جفت بازی داشت (تصویر ۱). فراوانی ژنوتیپ‌های GG، GC و CC در جدول ۳ مشاهده می‌شود. از ۷۰ زن بیمار، ۱۲ نفر (۱۷/۱۴ درصد) ژنوتیپ GG، ۲۲ نفر (۳۱/۴۳ درصد) ژنوتیپ GC و ۳۶ نفر (۵۱/۴۳ درصد) ژنوتیپ CC داشتند. همچنین، از ۷۰ فرد گروه کنترل، ۲۰ نفر (۲۸/۵۷ درصد) ژنوتیپ GG، ۲۸ نفر (۴۰/۰۰ درصد) ژنوتیپ GC و ۲۲ نفر (۳۱/۴۳ درصد) ژنوتیپ CC داشتند.

آنالیز آماری با آزمون کای دو اختلاف معنی‌داری در ژنوتیپ CC بین گروه بیمار و کنترل نشان داد ($\chi^2=6/09$) و در ادامه، محاسبه OR و CI ۹۵ درصد و P-Value انجام شد ($P=0/027^*$ ، $CI=1/6-11/64$). با توجه به مقادیر به دست آمده، ژنوتیپ CC احتمال ابتلا به بیماری را ۲/۷ برابر افزایش می‌دهد. در ارتباط با فراوانی آللی، نتایج آماری نشان داد که فراوانی آلل موتانت C در ژن *mir-146a* در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان ۶۷/۱۴ درصد و در افراد کنترل ۵۱/۴۳ درصد است. با توجه به میزان کای دو ($\chi^2=7/1$)، تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و بیمار در فراوانی آللی به دست آمد. با توجه به نسبت شانس به دست آمده، آلل C احتمال ابتلا به سرطان تخمدان را ۱/۹ برابر افزایش داده است ($P=0/007^*$ ، $OR=1/3-18/13$)، می‌تواند CI، $OR=1/93$ (جدول ۳). با توجه به مقدار Odds Ratio، می‌تواند آلل C را فاکتور خطری برای ابتلا به این بیماری معرفی کرد.

برای اطمینان از نتایج حاصل شده، ۱۰ درصد از تمامی نمونه‌ها مجدداً تعیین ژنوتیپ شدند. تأیید نتایج ژنوتایپینگ نمونه‌های مغلوب و هتروزایگوت واکنش Tetra Arms PCR با توالی‌یابی مشخص شد (تصویر ۲).

آنالیز آماری

آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۲۳) انجام شد. فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل ارزیابی شد. برای بررسی معنی‌دار بودن تفاوت ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل، از آزمون Chi-square استفاده شد. در این آزمون، $P < 0/05$ نشان‌دهنده سطح معنی‌دار بودن اختلاف نتایج ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد مطالعه است. همچنین، از Odds Ratio و CI ۹۵ درصد برای بررسی میزان تأثیر احتمالی پلی مورفیسم فوق در بروز بیماری مدنظر استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، مجموعاً ۱۴۰ نفر بررسی شدند که از این تعداد ۷۰ زن مبتلا به سرطان تخمدان در گروه بیمار و ۷۰ زن سالم در گروه کنترل قرار گرفتند. سن تمام زنان مورد مطالعه بالای ۳۵ سال گزارش شد. میانگین سن افراد بیمار برابر با 59.8 ± 14.2 و میانگین سن افراد سالم برابر با 57.3 ± 16.7 تعیین شد. آنالیز دو گروه از نظر سنی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت ($P=0/26$). بیشترین افراد شرکت‌کننده در مطالعه در سنین ۳۵ تا ۴۹ سال قرار داشتند. بیشتر بیماران (۴۱/۴ درصد) در گرید ۲ بیماری بودند و ۴۲/۸ درصد از آنان در گرید ۳ طبقه‌بندی شدند. اطلاعات مربوط به افراد بیمار و سالم در جدول ۲ مشاهده می‌شود.

جدول ۲. اطلاعات مربوط به بیماران مبتلا به سرطان تخمدان و افراد سالم

ویژگی	گروه بیمار تعداد= ۷۰	گروه سالم تعداد= ۷۰
میانگین سنی (SD±)	۴۹،۱۱±۸،۲	۴۷،۱۳±۳،۶
Stage I	۲۳ (٪ ۳۲/۸)	
II	۲۹ (٪ ۴۱/۴)	
III	۱۲ (٪ ۱۷/۱)	
IV	۶ (٪ ۸/۶)	
Grade		
گرید ۱	۱۶ (٪ ۲۲/۸)	
گرید ۲	۲۴ (٪ ۳۴/۳)	
گرید ۳	۳۰ (٪ ۴۲/۸)	

جدول ۳. فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs2910164 ژن *mir-146a* در گروه بیمار و کنترل

	بیمار (٪) تعداد	کنترل (٪) تعداد	OR (95%CI)	P-value
ژنوتیپ	GG	۱۲ (٪ ۱۷/۱۴)	Ref	
	GC	۲۲ (٪ ۳۱/۴۳)	۱/۳۰ (۰/۳-۵۲/۲۴)	۰/۵۶
	CC	۳۶ (٪ ۵۱/۴۳)	۲/۷۲ (۱/۶-۱۱/۶۴)	۰/۰۲۷*
آلل	G	۴۶ (٪ ۳۲/۸۶)	Ref	
	C	۹۴ (٪ ۶۷/۱۴)	۱/۹۳ (۱/۳-۱۸/۱۳)	۰/۰۰۷*

زودهنگام سرطان تخمدان است [۱۵]. در سطح مولکولی، ژن‌هایی وجود دارند که نقش‌های مهمی در مسیرهای پاتوژنز بیماری سرطان تخمدان بازی می‌کنند. اگرچه درمان‌های مولکولی مؤثر است، تاکنون

بحث

سرطان تخمدان یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر در زنان دنیا است. دلیل اصلی میزان مرگ‌ومیر بالا فقدان روشی مناسب برای تشخیص

وجود دارد و حضور آلل C در جایگاه فوق، در ژن *miR-146a* را فاکتوری خطر ساز معرفی کردند [۲۲]. Pasterilo و همکاران، به بررسی ارتباط پلی مورفیسم *miR-146a* و سن شروع تومور در بیماران مبتلا به سرطان های تخمدان و پستان با سابقه خانوادگی منفی برای ژن های BRCA1/2 در جمعیت کشور ایتالیا پرداختند. نتایج تحقیق آن ها نشان داد که پلی مورفیسم مدنظر ممکن است بر سن شروع سرطان تأثیر بگذارد و افراد دارای ژنوتیپ GC یا CC در سنین پایین تری نسبت به افراد دارای ژنوتیپ GG درگیر تومور شوند. همچنین، آن ها عنوان کردند که ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن *miR-146a* و بیماری سرطان تخمدان و پستان در افرادی که فاقد سابقه خانوادگی هستند، وجود دارد [۲۳]. در مطالعه ای در سال ۲۰۲۰، سلطانی و همکاران، ارتباط پلی مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a* با سرطان ریه را در جمعیت تهران بررسی کردند. آن ها با مطالعه درباره ۶۰ فرد مبتلا به سرطان ریه نشان دادند که ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم rs2910164 و سرطان ریه وجود دارد. آن ها گزارش دادند که فراوانی ژنوتیپ CC و آلل C در بیماران به طور درخور توجهی بیشتر از گروه شاهد است [۲۴].

به خلاف نتایج قبلی، در مطالعه ای که Shen و همکاران، صورت دادند، تفاوت معنی داری بین پلی مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a* در بیماران دارای ژنوتیپ CC نسبت به گروه سالم مشاهده نشد. نتایج پژوهش آن ها در جمعیت مطالعه شده نشان داد که ژنوتیپ GC (هتروزیگوت) ارتباط معنی داری با سرطان تخمدان دارد و همچنین، در مدل غالب و مغلوبی افراد دارای ژنوتیپ های CC+GC با خطر ابتلا به سرطان تخمدان همراه است [۱۴].

سیاسی و همکاران، در سال ۲۰۲۰ ارتباط پلی مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a* با سرطان سینه در جمعیت زنان ایرانی را ارزیابی کردند. آن ها با مطالعه درباره ۵۰ فرد مبتلا به سرطان سینه، تفاوت معنی داری بین فراوانی ژنوتیپ CC و فراوانی آلل های غالب و مغلوب (G و C) بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نکردند که می تواند بیانگر نبود ارتباط بین وقوع پلی مورفیسم مدنظر در ژن *miR-146a* و سرطان سینه در جمعیت زنان مورد مطالعه باشد [۲۵]. در مطالعه ای مشابه کومار و همکاران، در جمعیت زنان شمال هند، ارتباط پلی مورفیسم rs2910164 با سرطان سینه را بررسی کردند. آن ها گزارش دادند که هیچ ارتباط معناداری بین ژنوتیپ CC و سرطان سینه در جمعیت بررسی شده وجود ندارد [۲۶].

علاوه بر این، ارتباط پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 (C303G) ژن *miR-146a* با سرطان های دیگر نیز مطالعه شده است. Chen Y و همکاران، در سال ۲۰۱۸، ارتباط بین پلی مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a* با کارسینومای معده را بررسی کردند. آن ها با مطالعه درباره بیماران مبتلا به سرطان معده گزارش دادند که بین پلی مورفیسم جایگاه C303G ژن *miR-146a* و کارسینومای بافت معده ارتباط

روش مولکولی درخور ملاحظه ای برای درمان قطعی سرطان تخمدان گزارش نشده است. نتایج تحقیقات جدید نشان می دهد که miRNAها نقش مهمی در تنظیم بیان ژن های دخیل در مسیر سرطان تخمدان دارند [۱۶]. این RNAها ۶۰ درصد از تمام ژن های انسانی، شامل ژن های درگیر در فرایندهای مختلف از جمله تکثیر، التهاب و سیستم ایمنی بدن را تنظیم می کنند [۱۸، ۱۷].

مطالعه فوق برای بررسی ارتباط پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن *miR-146a* با بیماری سرطان تخمدان صورت پذیرفت. فراوانی ژنوتیپی و آللی گروه های بیمار و کنترل در جایگاه rs2910164 ژن *miR-146a* ارزیابی شد. بر اساس نتایج آماری به دست آمده، فراوانی ژنوتیپی CC ارتباط معنی داری با بیماری سرطان تخمدان دارد و می توان آلل C را در پلی مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a* عامل خطری برای بیماری سرطان تخمدان مطرح کرد. مطالعات متفاوتی مشابه تحقیق حاضر را محققان در نقاط متفاوت دنیا صورت داده اند که نشان می دهد پلی مورفیسم rs2910164 ژن *miR-146a* ارتباط معنی داری با بیماری ها و سرطان های متفاوت انسانی دارد.

چندین مطالعه انجام شده درباره این پلی مورفیسم در جمعیت ها و سرطان های مختلف نتایج متفاوتی گزارش داده اند. در مطالعه ای که X.C. Sun و همکاران، در سال ۲۰۱۶ در جمعیت های چین و ژاپن انجام دادند، با مطالعه درباره ۱۳۴ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان نشان دادند که ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم *miR-146a* و بیماری سرطان تخمدان وجود دارد و آلل C در جایگاه rs2910164 ژن *miR-146a* را فاکتور خطری در جمعیت بررسی شده معرفی کردند [۱۹]. در مطالعه ای مشابه، حسینی و همکاران، در سال ۲۰۱۷ ارتباط پلی مورفیسم ژن های *miR-146a* و *miR-222* و خطر سندرم تخمدان پلی کیستیک را در زنان ایران ارزیابی کردند. آن ها با مطالعه درباره ۲۰۵ بیمار مبتلا PCOS گزارش دادند که ارتباط معنی داری بین فراوانی آلل C و سندرم تخمدان پلی کیستیک وجود دارد. همچنین، نتایج مطالعه آن ها نشان داد که در مدل غالب برای آلل C، ژنوتیپ های CC+GC با خطر ابتلا به PCOS مرتبط اند و پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن *miR-146a* را عامل خطری ژنتیکی برای وقوع PCOS در جمعیت زنان ایرانی معرفی کردند [۲۰].

Wilezyński و همکارانش، در سال ۲۰۱۷، ارتباط بین میزان بیان *miR-146a* با سرطان تخمدان را بررسی کردند. آن ها با مطالعه درباره ۴۸ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان نشان دادند که بیان *miR-146a* در افراد مبتلا به سرطان تخمدان کاهش یافته است و میزان بیان این ژن در بافت های توموری نسبت به بافت های معمولی به طور چشمگیری کاهش می یابد [۲۱]. Lukács J و همکاران، در سال ۲۰۱۹، ارتباط پلی مورفیسم های *miR-146a* و *miR-196a-2* را با سرطان تخمدان در جمعیت مجارستان مطالعه کردند. آن ها نشان دادند که بین پلی مورفیسم جایگاه rs2910164 و سرطان تخمدان ارتباط معنی داری

در مطالعه ما، فقط یک جهش تک‌نوکلئوتیدی عملکردی بررسی شد و تعاملات عوامل محیطی و ژنتیک مطالعه نشد. از آنجایی که ابتلا به سرطان تخمدان چندعاملی است (تعاملات بین پلی‌مورفیسم‌های مختلف در ژن‌های مختلف با محیط)، بررسی SNP‌های مختلف در ژن‌های متفاوت بر سایر جمعیت‌های ایران حائز اهمیت است. با در نظر گرفتن محدودیت‌های این مطالعه، از جمله کوچک بودن جمعیت و با توجه به اینکه سرطان تخمدان نوعی بیماری چندعاملی است و پاتوژن آن پیچیده است، مشخص کردن نقش عوامل ژنتیکی در بروز بیماری سرطان تخمدان به مطالعه درباره جمعیت‌های بزرگ‌تر و متفاوت نیاز دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ CC پلی‌مورفیسم rs2910164 ژن miR-146a با سرطان تخمدان در جمعیت بررسی‌شده وجود دارد و احتمالاً آلل C را می‌توان فاکتور خطری برای بیماری سرطان تخمدان مطرح کرد، اگرچه در کنار مطالعات ژنتیکی، بررسی عوامل محیطی مختلف در بروز بیماری مؤثر است. شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی می‌تواند درک ما را از یافتن راه‌های درمانی بیشتر کند.

سپاسگزاری

مقاله فوق نتیجه پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم مینو کوچ پی ده و مصوب پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن به شماره ۱۵۹۳۰۵۰۳۹۷۱۰۰۸ است. از پرسنل بیمارستان امام خمینی ساری و تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه و همچنین، از بخش تحصیلات تکمیلی و پرسنل آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن که ما را در انجام این پروژه یاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم. این مطالعه حامی مالی نداشت.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارند.

References

- Zhang R, Siu M, Ngan H, Chan K. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):1-16. DOI:10.3390/ijms231912041 PMID:36233339
- Rezaianzadeh A, Mokhtari AM, Hassanipour S, Maghsoudi A, Dehghani L, Nazarzadeh M, et al. The Age-standardized Incidence Rate of Ovarian Cancer in Iranian Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *MEJC*. 2018;9(3):171-178. DOI:org/10.30476/mejc.2018.42121
- Romero I and Bast R. human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy. *Endocrinology*. 2012;153(4):1593-602. DOI:10.1210/en.2011-2123 PMID:22416079
- Fridley B, Ghosh T, Wang A, Raghavan R, Junqiang D, Goode E, et al. Genome-wide study of response to platinum, taxane, and combination therapy in ovarian cancer: in vitro phenotypes, inherited variation, and disease recurrence. *Front Genet*. 2016;7(37):1-9. DOI:10.3389/fgene.2016.00037 PMID:27047539
- Kang S, Ju W, Kim J, Park N, Song Y, Kim S, et al. Association

معناداری وجود دارد و حضور آلل C در این جایگاه عاملی خطرناک برای بیماری نام‌برده معرفی شد. نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک آن‌ها نشان داد که پلی‌مورفیسم rs2910164 باعث افزایش خطر ابتلا به کارسینوما معده در مردان و زنان کمتر از ۶۴ سال می‌شود [۲۷]. Gao و همکارانش، در سال ۲۰۱۸، به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs2910164 ژن miR-146a با سرطان روده بزرگ پرداختند. آن‌ها با مطالعه درباره ۵۶۰ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ در کشور چین نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم جایگاه rs2910164 ژن miR-146a و سرطان روده بزرگ وجود دارد. آن‌ها گزارش دادند که پلی‌مورفیسم فوق در بروز سرطان روده بزرگ نقش دارد و همچنین، حضور آلل C می‌تواند فاکتور خطری برای این بیماری باشد [۲۸]. در سال ۲۰۲۲، Khan و همکاران، ارتباط پلی‌مورفیسم rs2910164 ژن miR-146a با سرطان تیروئید را در جمعیت پاکستان بررسی کردند. آن‌ها با مطالعه درباره ۲۰۵ فرد مبتلا به سرطان تیروئید نشان دادند که اختلاف معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ CC بین دو گروه بیمار و کنترل وجود دارد. همچنین، میزان فراوانی آلل C در گروه بیمار به‌طور درخور توجهی بیشتر از گروه شاهد بود. در نتیجه، عنوان کردند که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن miR-146a و پیشرفت سرطان تیروئید در جمعیت مطالعه‌شده وجود دارد و آلل C را فاکتور خطری برای بروز سرطان تیروئید مطرح کردند [۲۹]. در یک مطالعه در سال ۲۰۲۰، ناصری و همکاران، ارتباط پلی‌مورفیسم rs2910164 ژن miR-146a با سرطان روده بزرگ را در جمعیت خراسان جنوبی بررسی کردند. آن‌ها با مطالعه درباره ۵۴ فرد مبتلا به سرطان روده بزرگ، گزارش دادند که ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ GG و سرطان روده بزرگ در جمعیت ایران وجود دارد. همچنین، اختلاف معنی‌داری در فراوانی آلل G بین گروه بیمار و کنترل مشاهده شد و عنوان کردند که می‌توان آلل G را فاکتور خطری برای بروز این بیماری دانست [۳۰]. نتایج متفاوت پژوهش‌های مختلف در جمعیت‌ها، شاید به دلیل تفاوت در خزانه ژنتیکی و تأثیر فاکتورهای محیطی و ژنتیک باشد.

- between excision repair cross-complementation group1 polymorphism and clinical outcome of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *Exp Mol Med*. 2006;38(3):320-24. DOI: 10.1038/emm.2006.38 PMID:16819291
- Hausser J, Zavolan M. Identification and consequences of miRNA-target interactions-beyond repression of gene expression. *Nat Rev Genet*. 2014;15(9):599-612. DOI: 10.1038/nrg3765 PMID: 25022902
- Volinia S, Calin G, Liu C, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(7):2257-61. DOI: 10.1073/pnas.0510565103 PMID: 16461460
- Smolarz B, Durczyński A, Romanowicz H, Szyłło K, Hogendorf P. miRNAs in Cancer (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2022;23(1):1-18. DOI:10.3390/ijms23052805 PMID:35269947
- Li S, Zhang J, Wang Y, Wan X. The role of microRNAs in ovarian cancer initiation and progression. *J Cell Mol Med*.

- 2010;14(9):2240-49. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01058.x PMID:20345848
10. Wuerkenbieke D, Wang J, Li Y, Ma C. miRNA-150 downregulation promotes pertuzumab resistance in ovarian cancer cells via AKT activation. Arch Gynecol Obstet. 2015;292(5):1109-16. DOI: 10.1007/s00404-015-3742-x PMID:25986891
 11. Lu L, Boldin M, Chaudhry A, Lin L, Taganov K, Hanada T, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th₁ responses. Cell. 2011;142(6):914-29. DOI:10.1016/j.cell.2010.08.012 PMID:20850013
 12. Chen G, Umelo I, Lv S, Teugels E, Fostier K, Kronenberger P, et al. miR-146a inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. PLoS One. 2013;8(3):e60317. DOI: 10.1371/journal.pone.0060317 PMID: 23555954
 13. Labbaye C and Testa U. The emerging role of miR-146A in the control of hematopoiesis, immune function and cancer. J Hematol Oncol. 2012;5(13):1-10. DOI:10.1186/1756-8722-5-13 PMID:PMC3342163
 14. Shen J, Ambrosone C, DiCioccio R, Odunsi K, Lele S, Zhao H. A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. Carcinogenesis. 2008;29(10):1963-66. DOI:10.1093/carcin/bgn172 PMID: 18660546
 15. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J Cancer Res Clin Oncol. 2001;127(2):73-9. DOI:10.1007/s004320000153 PMID:11216917
 16. Zhao L, Liang X, Wan L, Zhang X. The Role of miRNA in Ovarian Cancer: an Overview. Reprod Sci. 2022;29(10):2760-67. DOI:org/10.1007/s43032-021-00717-w PMID:34973152
 17. Nikolay Mehterov. Role of MicroRNAs in Cancer Development and Treatment. Int J Mol Sci. 2023;24(13):1-4. DOI: 10.3390/ijms241311058 PMID: 37446236
 18. Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. Cancer Letters. 2009;285(2):116-26. DOI:10.1016/j.canlet.2009.04.031 PMID:19464788
 19. Sun X, Zhang A, Tong L, Wang K, Wang X, Sun Z, et al. miR-146a and miR-196a2 polymorphisms in ovarian cancer risk. Genet Mol Res. 2016;15(3):1-7. DOI:10.4238/gmr.15038468 PMID: 27706635
 20. Hosseini AM, Kohan L, Aledavood A, Rostami S. Association of miR-146a rs2910164 and miR-222 rs2858060 polymorphisms with the risk of polycystic ovary syndrome in Iranian women: A casecontrol study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(5):652-56. DOI:10.1016/j.tjog.2017.08.014 PMID:29037553
 21. Wilczynski M, Żyto E, Szymanska B, Dzieniecka M, Nowak M, Danielska J, et al. Expression of miR-146a in patients with ovarian cancer and its clinical significance. Oncol Lett. 2017;14(3):3207-3214. DOI:10.3892/ol.2017.6477 PMID: 28927067
 22. Lukács J, Soltész B, Penyige A, Nagy B, Poka R. Identification of miR-146a and miR-196a-2 single nucleotide polymorphisms at patients with high-grade serous ovarian cancer. J Biotechnol. 2019;20(297):54-7. DOI:10.1016/j.jbiotec.2019.03.016 PMID: 30904593
 23. Pastrello C, Polesel J, Della Puppa L, Viel A, Maestro R. Association between hsa-mir-146a genotype and tumor age-of-onset in BRCA1/BRCA2-negative familial breast and ovarian cancer patients. Carcinogenesis. 2010;31(12):2124-126. DOI: 10.1093/carcin/bgq184 PMID:20810544
 24. Jahangir Sooltani N, Pakzad H, Saremi M. miR-146a rs2910164 polymorphism and lung cancer in a Tehran population. Pm J. 2020;5(18):10-13. DOI: 10.22034/PMJ.2020.46380
 25. Siasi E, Solimani M. Associations of Single Nucleotide Polymorphism in miR-146a Gene with Susceptibility to Breast Cancer in the Iranian Female. Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21(6):1585-93. DOI:10.31557/APJCP.2020.21.6.1585 PMID:32592352
 26. Bodal VK, Sangwan S, Bal MS, Kaur M, Sharma S, Kaur B. Association between Microrna 146a and Microrna 196a2 Genes Polymorphism and Breast Cancer Risk in North Indian Women. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(9):2345-48. DOI:10.22034/APJCP.2017.18.9.2345 PMID:28950676
 27. Chen Y, Tang W, Liu C, Lin J, Wang Y, Zhang S, et al. miRNA-146a rs2910164 C>G polymorphism increased the risk of esophagogastric junction adenocarcinoma: a case-control study involving 2,740 participants. Cancer Manag Res. 2018;25(10):1657-64. DOI:10.2147/CMAR.S165921 PMID: 9983589
 28. Gao X, Zhu Z, Zhang S. miR-146a rs2910164 polymorphism and the risk of colorectal cancer in Chinese population. J Cancer Res Ther. 2018;14(8):97-9. DOI:10.4103/0973-1482.165864
 29. Khan R, Asghar Abbasi S, Mansoor Q, Ahmed M, Mir K, Mehmood Baig R. Analysis of Rare Alleles of miRNA-146a (rs2910164) and miRNA-34b/c (rs4938723) as a Prognostic Marker in Thyroid Cancer in Pakistani Population. Diagnostics. 2022;12(10):2495. DOI:10.3390/diagnostics12102495 PMID: PMC9600261
 30. Saharkhiz M, Tavakoli T, Fakarian T, Soltaninejad E, Naseri M. The relationship analysis of microRNA-146a rs2910164 polymorphism with risk of colorectal cancer in province of South-Khorasan, Iran. Gene Reports. 2020;21(2):1-4. DOI:org/10.1016/j.genrep.2020.100953