Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Investigating the Role of rs1899663 G>T Polymorphism of HOTAIR Gene in Susceptibility to Breast Cancer

A. Nemati (MSc)[1], N. Pouladi (PhD)[*1], M. A. Hoseinpour Feizi (PhD)[2], R. Madadi Rad (MSc)[2]

1.Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, I.R.Iran.
2.Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, Tabriz University, Tabriz, I.R.Iran.

•**Corresponding Author: N. Pouladi (PhD)**
Address: Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, I.R.Iran.
Tel: +98 (41) 31452103. **E-mail:** srna52@gmail.com

Article Type
Research Paper

Received:
Mar 4th 2023
Revised:
Jul 15th 2023
Accepted:
Aug 13rd 2023

ABSTRACT

Background and Objective: Some single nucleotide polymorphisms of the HOTAIR gene are associated with various types of cancer, such as breast, ovarian, colorectal, and lung cancer. The HOTAIR gene product is a long non-coding RNA that is involved in the regulation of gene expression and apoptosis, and is therefore considered an oncogene. This study was conducted with the aim of investigating the rs1899663 G>T polymorphism in breast cancer susceptibility in the northwestern region of Iran.

Methods: In this case-control study, the peripheral blood of 164 breast cancer patients referred to Tabriz hospitals and 172 healthy individuals was collected. After DNA extraction using saturated salt and proteinase K, single nucleotide polymorphism rs1899663 G>T of HOTAIR gene was investigated using tetra-primer ARMS-PCR. The association between this polymorphism and some clinical and pathological features of breast cancer including age, tumor type, tumor grade, tumor size, lymph node involvement and involved side was investigated.

Findings: The frequency of GG, GT, TT genotypes in sick people was 33.4%, 55.6% and 11%, respectively and in healthy people was 51.7%, 42.3% and 6%, respectively. GG (p=0.001) and GT (p=0.029) genotypes showed a significant association with breast cancer. This polymorphism is not associated with any of the clinicopathological features of breast cancer in this population.

Conclusion: Our data show that patients with GT and GG genotypes of rs1899663 G>T polymorphism of HOTAIR gene are more susceptible to breast cancer, while people with TT genotypes have a lower susceptibility to breast cancer development. The results of in silico analyses also show that these single nucleotide polymorphisms can increase the risk of breast cancer.

Keywords: *Cancer, Breast, Single Nucleotide Polymorphism, HOTAIR.*

Cite this article: Nemati A, Pouladi N, Hoseinpour Feizi MA, Madadi Rad R. Investigating the Role of rs1899663 G>T Polymorphism of HOTAIR Gene in Susceptibility to Breast Cancer. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2024; 26: e43.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم rs1899663 G>T ژن HOTAIR در استعداد ابتلا به سرطان پستان

آیسان نعمتی (MSc)[۱]، ناصر پولادی (PhD)[۱*]، محمدعلی حسینپور فیضی (PhD)[۲]، رعنا مددی راد (MSc)[۲]

۱. گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
۲. گروه زیست جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۱/۱۲/۱۳
اصلاح:
۱۴۰۲/۴/۲۴
پذیرش:
۱۴۰۲/۵/۲۲

چکیده

سابقه و هدف: برخی از چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی ژن HOTAIR در انواع سرطان‌ها نظیر سرطان پستان، تخمدان، کولورکتال و ریه همراهی دارند. محصول ژن HOTAIR یک RNA غیر کد کننده بلند است که در تنظیم بیان ژن و آپوپتوز دخالت دارد و از این رو یک آنکوژن محسوب می‌شود. این پژوهش با هدف بررسی چندشکلی rs1899663 G>T در استعداد ابتلا به سرطان پستان در منطقه شمال غرب ایران انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موردی- شاهدی خون محیطی ۱۶۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان‌های تبریز و ۱۷۲ فرد سالم تهیه شد. بعد از استخراج DNA افراد به روش نمک اشباع و پروتئیناز K، چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs1899663 G>T ژن HOTAIR به روش تترا- آرمز مورد بررسی قرار گرفت. ارتباط این چندشکلی با برخی از ویژگی‌های بالینی و آسیب شناختی سرطان پستان شامل سن بیمار، نوع تومور، درجه تومور، اندازه تومور، درگیری غدد لنفی و سمت درگیر بررسی شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های GG، GT، TT در افراد بیمار به ترتیب ۳۳/۴٪، ۵۵/۶٪ و ۱۱٪ و در افراد سالم به ترتیب ۵۱/۷٪، ۴۲/۳٪ و ۶٪ بود. ژنوتیپ‌های GG (p=۰/۰۰۱) و GT (p=۰/۰۲۹) همراهی معنی‌داری را با سرطان پستان نشان دادند. این چندشکلی با هیچ کدام از ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیکی سرطان پستان در این جمعیت همراهی ندارد.

نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان می‌دهد که بیماران با ژنوتیپ‌هایGT و GG چندشکلی rs1899663 G>T ژن HOTAIR بیشتر مستعد ابتلا به سرطان پستان هستند در حالی که افراد با ژنوتیپ‌های TT حساسیت پایین‌تری به گسترش سرطان پستان دارند. نتایج حاصل از آنالیزهای in silico نیز نشان می‌دهد این چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی می‌توانند ریسک ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهند.

واژه‌های کلیدی: سرطان، پستان، چندشکلی تک نوکلئوتیدی، HOTAIR.

استناد: آیسان نعمتی، ناصر پولادی، محمدعلی حسینپور فیضی، رعنا مددی راد. بررسی همراهی پلی‌مورفیسم rs1899663 G>T ژن HOTAIR در استعداد ابتلا به سرطان پستان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۳؛ ۲۶: e۴۳.

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه آیسان نعمتی دانشجوی رشته زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان می‌باشد.
* مسئول مقاله: دکتر ناصر پولادی
آدرس: تبریز، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی. تلفن: ۰۴۱-۳۱۴۵۲۱۰۳ رایانامه: srna52@gmail.com

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

مقدمه

سرطان با میزان بالای مرگ و میر در جهان به یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی تبدیل شده است (۱). سرطان پستان یک بیماری هتروژن است و عوامل محیطی از قبیل بارداری کم یا دیررس، سابقه خانوادگی، یائسگی زودرس، هورمون درمانی، مصرف الکل، کم تحرکی و چاقی و عوامل ژنتیکی مانند جهش در انکوژن‌ها، تغییر در تعداد کپی ژن‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیک در ایجاد، توسعه و پیش اگهی سرطان دخالت دارند (۳و۲). ژن HOTAIR (Gene ID: 100124700) از نظر ژنتیکی حالت مستعدی برای همراهی با سرطان‌های مختلفی مانند مری، معده، نورگلیا و پستان در جمعیت‌های مختلف دارد (۴). به نظر می‌رسد سطح بیان HOTAIR در تومورهای اولیه پیش بینی کننده قدرت متاستاز و مرگ بوده است (۵). ژن HOTAIR در ناحیه 12q13.13 در بین دو لوکوس ژنی HOXC11 و HOXC12 واقع شده است و یک RNA غیر کد کننده بلند (lncRNA) به طول ۲۱۵۸ نوکلئوتید حاوی ۶ اگزون ۲/۲kb سنتز می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد ژن HOTAIR در فرآیندهای مختلفی نقش دارد و افزایش بیان آن می‌تواند سبب فعال سازی مسیرهای گذار اپیتلیال- مزانشیمی (EMT) و متاستاز شود (۶). همچنین این ژن، بیان ژن‌های سرکوب‌گر تومور مانند HOXD10 و PGR و ژن‌های سرکوب‌گر متاستاز مانند PCDH10 و JAM2 را سرکوب می‌کند که می‌تواند نشان دهنده نقش این ژن در فرآیندهای مرتبط با سرطان باشد (۷). HOTAIR به عنوان یک راهنما برای سرکوب بیان ژن هدف عمل می‌کند، که به واسطه تنظیم تغییرات اپی‌ژنتیکی شامل متیلاسیون و دمتیلاسیون هیستون‌ها از طریق دو کمپلکس پروتئینی به نام‌های LSD1 و PRC2، سبب خاموش‌سازی ژن HOXD می‌شود؛ این فرآیند شامل تری متیله کردن لایزین ۲۷ از پروتیین H3 به وسیله کمپلکس PRC2 و همچنین دمتیله کردن لایزین ۴ پروتئین هیستونی H3 توسط کمپلکس پروتئین LSD1 صورت می‌گیرد (۹و۸).

مطالعات Vardhini و همکاران و Wang و همکاران نشان می‌دهد افزایش بیان ژن HOTAIR آپوپتوز را سرکوب می‌کند و همچنین با تقویت رشد سلول، تهاجم و مهاجرت باعث حفظ بقای سلول‌های سرطان پستان می‌شود (۱۱و۱۰). مطالعات Rajagopal و همکاران حاکی از آن است که ژن HOTAIR از نظر ژنتیکی حالت مستعدی برای همراهی با سرطان‌های مختلفی مانند مری، معده، نورگلیا و پستان در جمعیت‌های مختلف دارد (۷). چندشکلی‌ها یکی از واریانت‌های رایج ژنتیکی هستند که در گروه‌های نژادی مختلف تنوع فراوانی دارند. ژن HOTAIR حاوی چندشکلی‌های متعددی است که یکی از آن‌ها rs1899663 G>T (NC_000012.12:53967209:C:A) است که در اینترون ۲ واقع شده است و با توجه به مطالعات این گونه به نظر می‌رسد که آلل T در جایگاه rs1899663 نسبت به آلل G همراهی بیشتری برای افزایش خطر در سرطان‌های معده، ریه و پستان دارد (۱۲).

هدف از انجام این مطالعه بررسی همراهی چندشکلی rs1899663 G>T ژن HOTAIR با استعداد ابتلا به سرطان پستان در جمعیت شمال غرب ایران می‌باشد. همچنین در این مطالعه از آنالیزهای in silico برای بررسی پیامدهای احتمالی ایجاد شده توسط چندشکلی rs1899663 G>T در تغییر تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی به مناطق تنظیمی ژن HOTAIR و تغییرات ساختاری در RNA آن استفاده شده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه موردی- شاهدی، پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد IR.TBZMED.REC.1400.213، خون محیطی به همراه ماده ضد انعقاد (EDTA) ۱۶۴ فرد مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان نور نجات تبریز و ۱۷۲ فرد سالم بدون سابقه فامیلی سرطان به عنوان گروه کنترل، از منطقه شمال غرب ایران تهیه شد. در هنگام خون گیری رضایت نامه کتبی از این افراد به منظور استفاده از DNA آن‌ها برای انجام کارهای پژوهشی اخذ گردید. مواردی که جزو تومورهای پستان نبودند یا اطلاعات شخصی و پاتولوژی کامل نداشتند، کنار گذاشته شدند. نمونه‌ها از نظر سن و جنس همسان سازی گردیدند. تشخیص نوع و درجه بندی تومور توسط پاتولوژیست صورت گرفت. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه ژنوتیپ‌های AA، AG و GG و الل‌های A و G بوده است.

استخراج DNA ژنومی: در این مطالعه برای استخراج DNA از خون محیطی از روش نمک اشباع (salting out) و پروتئیناز K استفاده شد. کیفیت DNA استخراج شده با روش الکتروفورز روی ژل آگارز ۲٪ در آزمایشگاه زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان مورد بررسی قرار گرفت.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز: در مطالعه فوق برای بررسی چندشکلی rs1899663 G>T از تکنیک TETRA-ARMS-PCR (Tetra primer-Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction) استفاده شد. در این تکنیک از چهار پرایمر (۱۳) به صورت همزمان در یک واکنش استفاده می‌شود (جدول ۱). PCR در حجم کل ۲۰ میکرولیتر حاوی ۸/۵ میکرولیتر PCR مسترمیکس (شرکت AMPLIQON ایران)، ۸/۵ میکرولیتر آب مقطر، ۰/۷ میکرولیتر پرایمرهای خارجی، ۰/۳ میکرولیتر پرایمرهای داخلی و ۱ میکرولیتر DNA ژنومی

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

در داخل دستگاه ترموسایکلر (Techne Biometra انگلستان–آلمان) انجام گردید. برنامه PCR به صورت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای واسرشت اولیه انجام گرفت. به منظور ایجاد تعداد نسخه‌های مناسب، تعداد ۴۰ سیکل به صورت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه در دمای ۵۹ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و گسترش نهایی، ۴ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد. سپس به منظور بررسی صحت عملکرد واکنش، محصولات حاصل از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز روی ژل آگارز ۲٪ بررسی شد.

جدول ۱. توالی پرایمرها (۱۳)

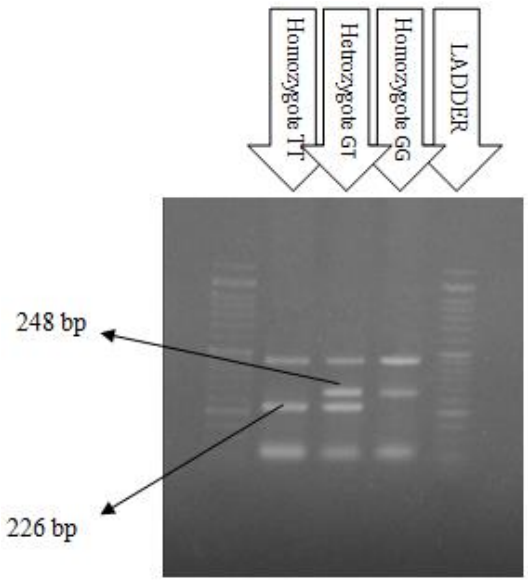
نوع پرایمر	توالی پرایمر	طول محصول واکنش (جفت باز)
پرایمرهای عمومی (رفت خارجی)	TGAAAGCCACGATCATTTAACATAACCA	۴۵۷
پرایمرهای عمومی (برگشت خارجی)	TATCTACGGAGGACTTACCTTATTCCTG	۴۵۷
پرایمر اختصاصی T (رفت داخلی)	CCATTATTCCAGTTGAGGAGGGTGAA	۲۲۶
پرایمر اختصاصی G (برگشت داخلی)	CCAAAAGCCTCTAATTGTTGTCGCC	۲۸۴

بررسی آماری: در این پژوهش موردی- شاهدی به منظور مطالعه ارتباط بین آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در گروه‌های شاهد و بیمار، از مربع کای پیرسون با ضریب اطمینان (CI) ۹۵٪ و نسبت شانس (OR) استفاده گردید. برای بررسی ارتباط بین ژنوتیپ بیماران و ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژی آن‌ها و همچنین شاخص میانگین، از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

آنالیز in silico: در این مطالعه، آنالیز in silico توسط نرم‌افزارهای آنلاین rSNPBase و (https://rth.dk/resources/rnasnp/) RNAsnp و (http://gene-regulation.com/pub/programs/alibaba2/) ALIbaba 2.1 و splice Aid2 انجام گردید.

یافته ها

محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ بارگذاری شده و افراد بر اساس اندازه و تعداد قطعاتی که ایجاد می‌شد به ژنوتیپ‌های GG، GT و TT طبقه بندی شدند. سایز مارکر یا نشانگر DNA (cat: YT8501- ARMAN BIOTEC) در چاهک‌های اول و آخر ژل بارگذاری شده است و ۳ باند پر رنگ ۱۰۰، ۵۰۰ و ۲۰۰ جفت باز از بقیه باندها مشخص‌تر هستند (شکل ۱).



شکل ۱. بارگذاری محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲٪. (نشانگر LADDER دارای قطعات ۵۰ جفت بازی می‌باشد)

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

ارتباط ژنوتیپ و ویژگی کلینیکوپاتولوژی بیماران: در چندشکلی rs1899663 G>T بین ویژگی کلینیکوپاتولوژی بیماران (سن، سایز تومور، مرحله بندی تومور، سمت درگیری و درگیری گره‌های لنفاوی) و ژنوتیپ‌ها، ارتباط معنی‌داری یافت نشد (جدول ۲).

مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها بین دو گروه بیمار و کنترل: فراوانی ژنوتیپ‌های GG، GT، TT در افراد بیمار به ترتیب ۳۳/۴٪، ۵۵/۶٪ و ۱۱٪ و در افراد سالم به ترتیب ۵۱/۷٪، ۴۲/۳٪ و ۶٪ بود. ژنوتیپ‌های GG (p=۰/۰۰۱) و GT (p=۰/۰۲۹) همراهی معنی‌داری را با سرطان پستان نشان دادند (p<۰/۰۵) (جدول ۳).

جدول ۲. ارتباط ژنوتیپی rs1899663 با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیکی بیماران

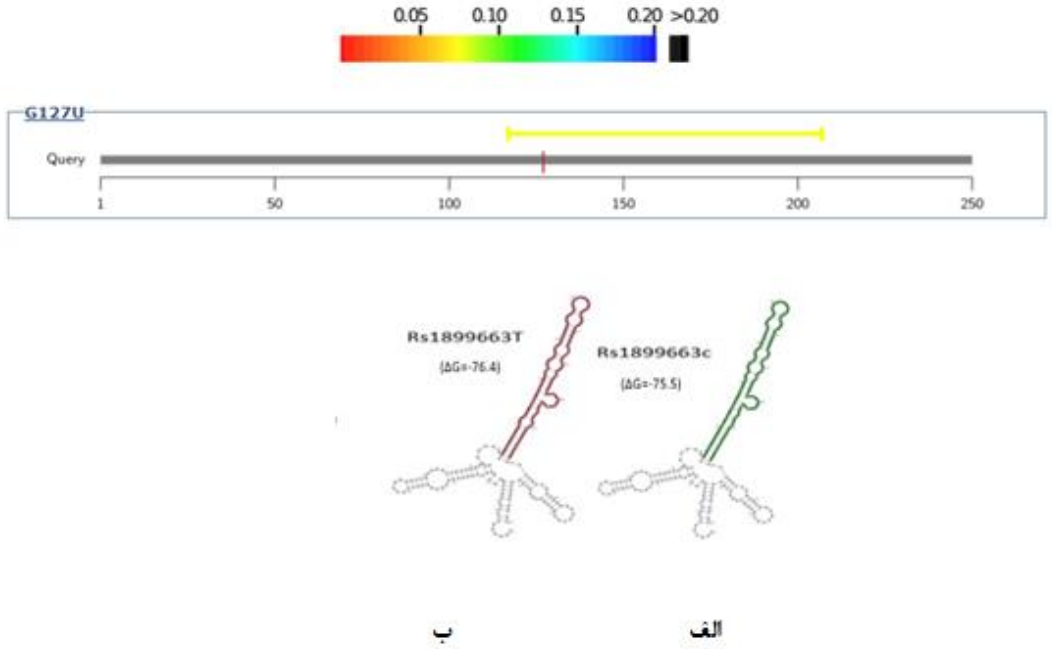
ویژگی‌های بالینی و آسیب شناختی	ژنوتیپ GG	ژنوتیپ GT	ژنوتیپ TT	p-value
سن				
۴۵≥	۷	۴۲	۲۸	۰/۶۰۶
۴۵<	۲۸	۴۷	۱۲	
نوع تومور				
کارسینوم غیر مهاجم مجرای پستان	۲	۴	۰	۰/۶۴۷
کارسینوم تهاجمی مجرای پستان	۴۸	۷۵	۱۷	
کارسینوم تهاجمی لوبولی پستان	۱	۶	۰	
فیبروآدنوما	۱	۱	۰	
درجه تومور				
I	۱۰	۹	۴	۰/۶۸۶
II	۲۰	۲۸	۵	
III	۱۷	۳۹	۵	
اندازه تومور				
۲≥	۳۶	۶۰	۸	۰/۳۴۲
۲<	۱۲	۱۶	۵	
درگیری غدد لنفی				
N0	۲۷	۳۰	۷	۰/۲۶۵
N1	۹	۱۷	۵	
N2	۹	۱۸	۲	
N3	۵	۱۹	۲	
سمت درگیر				
چپ	۲۷	۴۶	۸	۰/۸۱۴
راست	۲۹	۴۲	۱۱	
هر دو	۰	۱	۰	

جدول ۳. مقایسه ژنوتیپ و آلل در افراد بیمار و کنترل

ژنوتیپ/آلل	بیمار (n=۱۶۴) تعداد(درصد)	کنترل (n=۱۷۲) تعداد(درصد)	p-value	OR CI ۹۵٪
GG	۵۵(۳۳/۴)	۸۹(۵۱/۷)	۰/۰۰۱	۰/۴۷۸
GT	۹۰(۵۵/۶)	۷۳(۴۲/۳)	۰/۰۲۹	۱/۶۲۷
TT	۱۹(۱۱)	۱۰(۶)	۰/۰۸	۲/۱۰۸
G	۲۰۰(۶۱)	۲۵۱(۷۳)	۰/۰۹۸	۰/۹۴۱
T	۱۲۸(۳۹)	۹۳(۲۷)	۰/۰۹۸	۰/۹۴۱

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

نتایج in silico: آنالیز چندشکلی rs1899663 توسط نرم‌افزار آنلاین rSNPBase نشان می‌دهد که این چندشکلی در نزدیکی پروموتور ژن HOTAIR قرار گرفته و دارای نقش تنظیمی پروکسیمال است و فاقد نقش تنظیمی دیستال می‌باشد که در تنظیم بیان این ژن نقش دارد. نرم‌افزار آنلاین RNAsnp تغییر در ساختار دوم RNA را نشان می‌دهد که با تغییر چندشکلی از حالت G به T، ساختار دوم RNA به مقدار جزیی تغییر می‌کند (شکل ۲).



شکل ۲. نتیجه حاصل از آنالیز نرم‌افزار RNAsnp

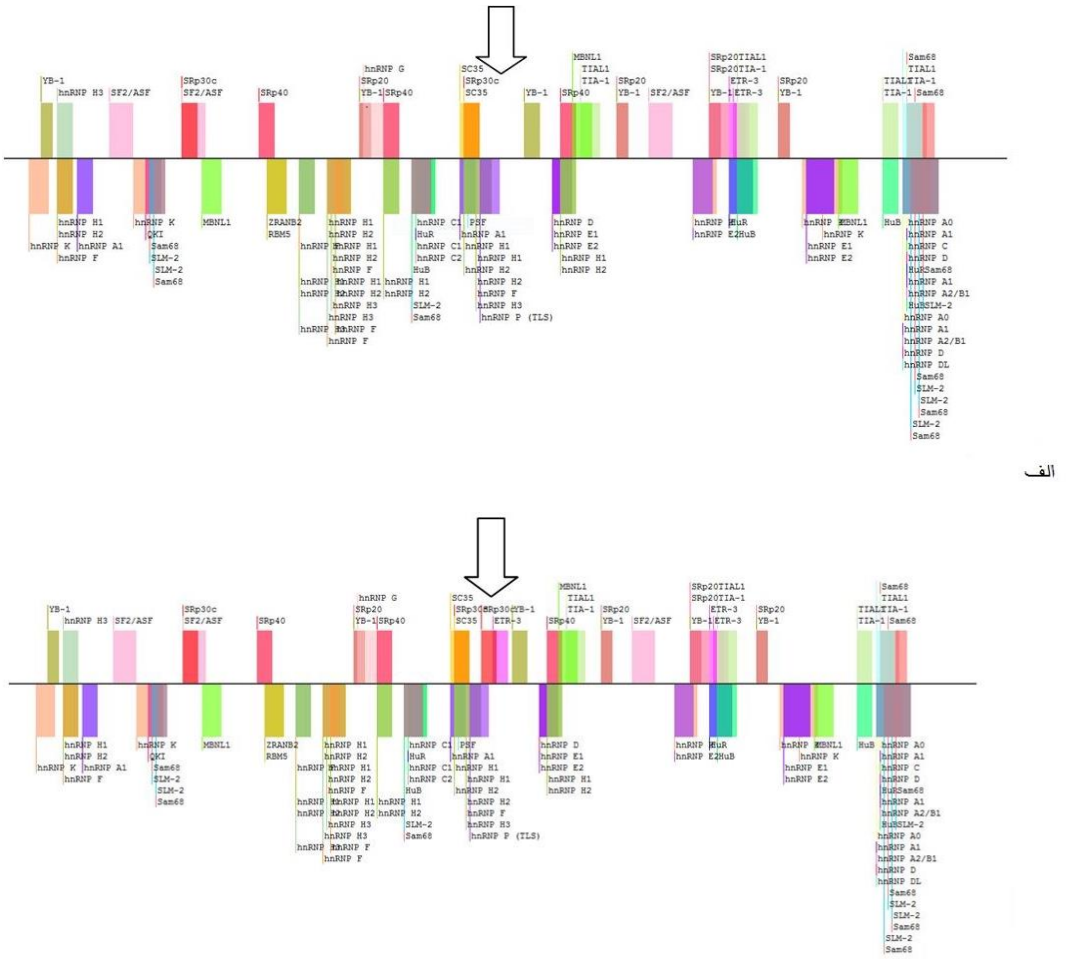
آنالیز چندشکلی مورد نظر بر روی ژن HOTAIR توسط نرم‌افزار آنلاین ALIbaba نشان دهنده تمایل فاکتورهای رونویسی متفاوت به ناحیه مورد نظر در حالت وحشی و جهش یافته است (جدول ۴).

جدول ٤. آنالیز چندشکلی ژن HOTAIR توسط نرم‌افزار ALIbaba

rs1899663	snp
G	آلل وحشی
T	آلل جهش یافته
Sp1,caccc-bi,CREB	فاکتورهای رونویسی در حالت وحشی
CREB	فاکتورهای رونویسی در حالت جهش یافته

نتایج حاصل از آنالیز چندشکلی مورد نظر توسط نرم‌افزار آنلاین splisAid2 نشان می‌دهد که این چندشکلی در حالت جهش یافته به دو پروتئین SRPC30 و ETR-3 با امتیاز ۱۰- تا ۱۰+ به RNA متصل می‌شود. اتصال با امتیاز مثبت منجر به تسهیل پیرایش اگزون و با امتیاز منفی باعث تسهیل پیرایش اینترون می‌شود (شکل ۳).

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]



الف

ب

شکل ۳. آنالیز چندشکلی ژن HOTAIR توسط نرم‌افزار آنلاین splisAid2. الف) عدم اتصال ۲ پروتئین SRP30C و ETR-3، ب) اتصال ۲ پروتئین SRP30C و ETR-3 (محل اتصال و عدم اتصال پروتئین‌ها با فلش نشان داده شده است)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ژنوتیپ‌های GG وGT در چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs1899663G>T همراهی معنی‌داری را با سرطان پستان نشان دادند ولی همراهی موثری بین ژنوتیپ TT با سرطان پستان در جمعیت این منطقه مشاهده نشد. اگرچه مطالعات گذشته نشان می‌دهد که آلل T و ژنوتیپ TT با سرطان‌های مختلفی همراهی دارند (۱۲)، ولی یافته‌های ما همراهی بین آلل T با سرطان پستان را نشان نمی‌دهد. این اختلاف در نتایج ممکن است به دلیل جامعه آماری متفاوت و مرتبط با تفاوت‌های ژنتیکی، جغرافیایی و نژادی باشد. نتایج حاصل از آنالیز چندشکلی مورد نظر در نرم‌افزار آنلاین RNAsnp که معیار معنی‌داری در آن کوچکتر از ۰/۲ است، نشان می‌دهد در صورت تغییر آلل وحشی G به T، تغییر معنی‌داری در ساختار دوم RNA ایجاد می‌شود. چندشکلی rs1899663 که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، در اینترون ۲ ژن HOTAIR قرار گرفته و نقش تشدیدکننده دارد (۱۴). در یک مطالعه که توسط Tian و همکاران صورت گرفت، ارتباط بین چندشکلی‌های ژن HOTAIR شامل rs1899663، rs4759314 و rs920778 و میزان ارتباط آن‌ها با ایجاد سرطان مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۷۱۵۱ نمونه سرطانی و ۸۷۴۰ نمونه کنترل بررسی شدند، هیچ ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی‌های ژن HOTAIR و احتمال ابتلا به سرطان در آن‌ها مشاهده نشد. اما آنالیزهای تکمیلی چندشکلیrs920778 HOTAIR توسط آن‌ها نشان داد که ممکن است با احتمال ابتلا به سرطان‌های گوارشی ارتباط داشته باشد (۱۵).

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

نتایج متاآنالیزی که توسط Lv و همکاران انجام گرفت نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی ژن HOTAIR و احتمال ابتلا به سرطان وجود دارد اما به اهمیت پیش آگهی این ژن در استعداد ابتلا به انواع سرطان پرداخته نشده بود (۱۶) در مطالعه‌ای دیگر، چندشکلی‌های مختلف ژن HOTAIR مورد تحقیق و بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ارتباط چندشکلی rs1899663 G>T با خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شده است، اما در سایر چندشکلی ها همراهی معنی‌داری با انواع سرطان‌ها مشاهده نشده است (۱۷). مطالعات مختلف در ایران نشان می‌دهد چندشکلی‌های مختلف ژن HOTAIR با سرطان‌های تیروئید (۱۳) کولورکتال (۱۸) و سایر بیماری‌ها (۲۰و۱۹) همراهی دارند که این موضوع اهمیت مطالعات بیشتر را نشان می‌دهد.

با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش، ژنوتیپ‌های GG و GT در چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs1899663G>T با خطر ابتلا به سرطان پستان همراهی دارند و از این رو می‌توانند به عنوان مارکری برای پیش آگهی سرطان پستان در جمعیت این منطقه بیشتر مورد مطالعه قرار بگیرند. هیچ همراهی معنی‌داری مابین این چندشکلی با سن بیماران، سایز تومور و سمت درگیر با تومور، درجه تومور و درگیری گره‌های لنفاوی در جمعیت مورد مطالعه یافت نشد. پیشنهاد می شود بررسی چندشکلی‌های بیشتری از ژن HOTAIR و ژن‌هایی که با آن برهم‌کنش نزدیک داشته و یا در مسیر سیگنالی مشترکی عمل می‌کنند، صورت گیرد. همچنین بررسی این چندشکلی در سایر مناطق ایران با توجه به عرض جغرافیایی و بحث نژادی دخیل در این نوع مطالعات نیز انجام شود.

تضاد منافع: در این مطالعه هیچ تعارض منافعی با افراد و سازمان‌ها وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت‌های معاون تحقیقات و فناوری دانشگاه شهید مدنی آذربایجان قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

References

1.Hossein Pour Feizi M, Ravanbakhsh Gavgani R, Pourahmad R, Pouladi N, Azarfam P, Montazeri V. Association of p53 Arg/Pro Polymorphism at Codon 72 with Risk of Breast Cancer in East Azerbaijani Women. J Babol Univ Med Sci. 2012;14(2):31-8. [In Persian]

2.Mazo C, Kearns C, Mooney C, Gallagher WM. Clinical Decision Support Systems in Breast Cancer: A Systematic Review. Cancers (Basel). 2020;12(2):369.

3.Spei ME, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. Breast. 2019;44:144-52.

4.Rajagopal T, Talluri S, Akshaya RL, Dunna NR. HOTAIR LncRNA: A novel oncogenic propellant in human cancer. Clin Chim Acta. 2020;503:1-18.

5.Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature. 2010;464(7291):1071-6.

6.Wang C, Li Y, Li YW, Zhang HB, Gong H, Yuan Y, et al. HOTAIR lncRNA SNPs rs920778 and rs1899663 are associated with smoking, male gender, and squamous cell carcinoma in a Chinese lung cancer population. Acta Pharmacol Sin. 2018;39(11):1797-803.

7.Rajagopal T, Seshachalam A, Akshaya RL, Rathnam KK, Talluri S, Jothi A, et al. Association of HOTAIR (rs920778 and rs1899663) and NME1 (rs16949649 and rs2302254) gene polymorphisms with breast cancer risk in India. Gene. 2020;762:145033.

8.Zarate R, Boni V, Bandres E, Garcia-Foncillas J. MiRNAs and LincRNAs: Could they be considered as biomarkers in colorectal cancer?. Int J Mol Sci. 2012;13(1):840-65.

9.Dhanasekaran K, Kumari S, Kanduri C. Noncoding RNAs in chromatin organization and transcription regulation: an epigenetic view. Subcell Biochem. 2013;61:343-72.

10.Vardhini NV, Rao PJ, Murthy PB, Sudhakar G. HOXD10 expression in human breast cancer. Tumour Biol. 2014;35(11):10855-60.

11.Wang Y, Gong G, Xu J, Zhang Y, Wu S, Wang S. Long noncoding RNA HOTAIR promotes breast cancer development by targeting ZEB1 via sponging miR-601. Cancer Cell Int. 2020;20:320.

12.Lin Y, Guo W, Li N, Fu F, Lin S, Wang C. Polymorphisms of long non-coding RNA HOTAIR with breast cancer susceptibility and clinical outcomes for a southeast Chinese Han population. Oncotarget. 2017;9(3):3677-89.

13.Madadi Rad R, Pouladi N, Nemati Bosharani A, Alizadeh M. Association between HOTAIR rs1899663 G>T Gene Polymorphism and Thyroid Cancer Susceptibility. J Babol Univ Med Sci. 2022;24(1):95-102. [In Persian]

14.Yu F, Wang L, Zhang B. Long non-coding RNA DRHC inhibits the proliferation of cancer cells in triple negative breast cancer by downregulating long non-coding RNA HOTAIR. Oncol Lett. 2019;18(4):3817-22.

15.Tian T, Li C, Xiao J, Shen Y, Lu Y, Jiang L, et al. Quantitative Assessment of the Polymorphisms in the HOTAIR lncRNA and Cancer Risk: A Meta-Analysis of 8 Case-Control Studies. PLoS One. 2016;11(3):e0152296

16.Lv Z, Kou C, Chen N, Jia L, Sun X, Gao Y, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in *HOTAIR* Are Related to Breast Cancer Risk and Prognosis in the Northeastern Chinese Population. Front Oncol. 2021;11:706428.

17.Wang B, Yuan F, Zhang F, Miao Z, Jiang D. A systematic review and meta-analysis of the association between HOTAIR polymorphisms and susceptibility to breast cancer. Arch Med Sci. 2023;19(1):128-37.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]

18.Eivazi N, Mirfakhraie R, Nazemalhosseini Mojarad E, Behroozi J, Yassaee VR, Tahmaseb M, et al. Association of HOTAIR rs2366152 and rs1899663 polymorphisms with colorectal cancer susceptibility in Iranian population: A case-control study. J Clin Lab Anal. 2023;37(9-10):e24931.

19.Salimi S, Sargazi S, Heidari Nia M, Mirani Sargazi F, Ghasemi M. Genetic variants of HOTAIR are associated with susceptibility to recurrent spontaneous abortion: A preliminary case-control study. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(11):3767-78.

20.Sargazi S, Ravanbakhsh M, Nia MH, Mirinejad S, Sheervalilou R, Majidpour M, et al. Association of Polymorphisms within HOX Transcript Antisense RNA (HOTAIR) with Type 2 Diabetes Mellitus and Laboratory Characteristics: A Preliminary Case-Control Study. Dis Markers. 2022;2022:4327342.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.43]