Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.4; 2019

Investigating the role of JAK2 and STAT3 genes in lung cancer

Maryam Emami

University of Sistan and Baluchestan, Faculty of Science, Department of Biology

(Received: 2018/01/6 Accept: 2018/09/2)

Abstract

Backgroundm: *Lung cancer is a disease that affects lung tissue cells. It is a common cancer in the world and is one of the most fatal cancers. Molecular variations of genes have a significant effect on the progression of the disease and blockage. These pathways can improve the treatment process. The purpose of the present study was to evaluate the modifications of the promoter methylation of JAK2 / STAT3 signaling pathways and the level of expression of these genes at the level of mRNA, which has not been studied in lung cancer in Iran.*

Materials and Methods: *In the current case control study, 75 samples of parathyroid cancer were collected and tumor margins were selected as control samples. Samples were collected from Imam Ali Hospital in Zahedan between April-December 1995. Initially, de-paraffinization was performed, and then DNA and RNA were extracted for further investigation*

Findings: *The results of the study indicated that there is a risk of lung cancer between the status of the promoter's methylation of both JAK2 and STAT3 genes [OR = 7.15; p = 0.001].*

Conclusion: *To the best of our knowledge, the present study is the first to show the association among the promoter of hypermethylation of the JAK2 / STAT3 gene, the reduction of JAK2 expression, and an increased risk of lung cancer.*

Keywords:*JAK; STAT; Methylation; PCR; Real time PCR; m RNA; MSP*

** Corresponding author: Maryam Emami*
E-mail:emami5346@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-09]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۴، ۱۳۹۷، صفحات ۲۰۹ تا ۲۱۴

بررسی نقش ژن‌های JAK2 و STAT3 در سرطان ریه

مریم امامی

دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۱۶ تاریخ پذیرش مقاله:۱۳۹۷/۰۶/۱۱

چکیده:

سابقه و هدف: سرطان ریه نوعی بیماری است که سلول‌های بافت ریه را درگیر می کند. این سرطان در جهان بسیار شایع بوده و جزو مرگبارترین سرطان‌ها به شمار می‌رود. میزان تغییرات مولکولی ژن‌ها تاثیر به‌سزایی در روند پیشرفت بیماری دارد و بلوکه کردن این مسیرها می‌تواند روند درمان را بهبود بخشد. هدف از این مطالعه بررسی میزان تغییرات متیلاسیون پروموتر ژن‌های مسیر سیگنالینگ *JAK2| STAT3* و همچنین میزان تغییرات بیان این ژن‌ها در سطح *m RNA* است که تاکنون در سرطان ریه در ایران تحقیقی به عمل نیامده است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق که یک بررسی مورد- شاهدی است ۷۵ نمونه بافت سرطانی ریه پارافینه شده و بافت حاشیه تومور به عنوان نمونه کنترل انتخاب شدند. نمونه‌ها از بیمارستان امام علی(ع) زاهدان از فروردین ۹۵ تا آذر ۹۶ جمع‌آوری شدند. ابتدا پارافین زدایی انجام گرفت و سپس *DNA* و *RNA* برای بررسی‌های بعدی استخراج‌شد. متیلاسیون پروموتور ژن‌های *JAK2* و *STAT3* با استفاده از تکنیک *Metelyation-specific polymerase chain reaction (MSP)* با استفاده از ۷۵ نمونه بافت سرطانی ریه پارافینه و بافت در حاشیه‌های تومور به عنوان نمونه‌های کنترل بافت ارزیابی شد. تجزیه و تحلیل بیان بر روی نمونه‌های بافت پارافینه تعبیه شده (۲۲ مورد از بافت‌های سرطانی و طبیعی) با استفاده از *PCR Real time* انجام شد.

یافته‌ها: بین وضعیت متیلاسیون پروموتر هر دو ژن *JAK2* و *STAT3* خطر ابتلا به سرطان ریه وجود دارد. *[OR = 7.15 p = 0.001]* . در سطح بیان ژن *JAK2* تفاوت معناداری بین بافت تومور و سالم حاشیه آن مشاهده شد.در حالی که تفاوت معناداری در سطح بیان ژن *STAT3* بین بافت تومور و سالم حاشیه آن مشاهده نشد.*JAK2*) :میانگین دربافت تومور: *39/55±30.15* در برابر *9/02±10.85*بافت سالم حاشیه با سطح *P<0.001* و *STAT3* : در بافت تومور:*35/66±23.18* در برابر *13/91±21.94* بافت سالم حاشیه با سطح*P=0.03*)

نتیجه‌گیری: با توجه به شناخت ما، مطالعه حاضر اولین موردي است که نشان‌دهنده ارتباط میان پروموتر هیپرمتیلاسیون ژن *JAK2| STAT3*، کاهش بیان *JAK2* و افزایش خطر سرطان ریه است.

واژگان کلیدی: *JAK,STAT,methylation,PCR, Real time PCR,m RNA,MSP*

مقدمه:

سرطان ریه نوعی بیماری است که سلول‌های بافت ریه را درگیر می‌کند[۱].این سرطان در جهان بسیار شایع بوده و جزو مرگبارترین سرطان‌ها به شمار می‌رود[۱, ۲].یکی از علل شایع ابتلا به این بیماری استعمال دخانیات به خصوص سیگار است. اگرچه در افراد غیر سیگاری نیز این سرطان دیده می‌شود اما بروز آن در افراد سیگاری بیشتر است[۳]. تغییرات اپی‌ژنتیک شامل تغییر شکل کروماتین بدون تغییر در محتوای DNA در سرطان‌ها شایع است[۴]. میزان تغییرات مولکولی ژن‌ها تاثیر به‌سزایی در روند پیشرفت بیماری دارد و بلوکه کردن این مسیرها می‌تواند روند درمان را بهبود بخشد. تغییرات متیلاسیون پرموتر ژن‌ها و بالطبع تغییرات بیان آن‌ها در اکثر سرطان‌ها دیده می‌شود[۵]. مسیر سیگنالینگ JAK– STAT اطلاعات را از سیگنال‌های خارج سلولی به هسته انتقال می‌دهد که در نتیجه رونویسی DNA و بیان ژن‌های مربوط به ایمنی، تکثیر، تمایز، آپوپتوز و انکوژنز می‌شود[۶, ۷]. آثاربیولوژیکی عوامل رشد توسط گیرنده‌های اختصاصی آن‌ها روی سلول‌های هدف القا می‌شود. بسیاری از این گیرنده‌ها، عضو ابر خانواده

نویسنده مسئول: : مریم امامی
پست الکترونیک: *yahoo.com@emami5346*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-09]

گیرنده هماتوپویتیین هستند که پس از اتصال با لیگاند خود دایمریزه می‌شوند. دایمریزه شدن گیرنده منجر به فعالیت یک سری مسیرهای انتقال پیام داخل سلولی می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها مسیر JAK/STAT است[۷].

آبشار سیگنالینگ JAK-STAT شامل سه جزء اصلی است: گیرنده سطح سلولی، ژنوس کیناز (JAnK) و دو پروتئین مبدل سیگنال و فعال کننده پروتئین (STAT) [۸] . پروتئین کینازهای وابسته به ژنوس (JAK) یک خانواده چهارگانه از پروتئین کینازهای اختصاصی تیروزین هستند که به دومین‌های داخل سلولی گیرنده عوامل رشد متصل هستند. زمانی که یک مولکول رشد به دومین خارج سلولی گیرنده متصل شود، منجر به تجمع آن‌ها شده وموجب القای انتقال پیام ازJAK به STAT و تاثیر روی عوامل رونویسی ژن ها می‌شود.این فرآیندها باعث دایمریزه شدن و انتقال عوامل از سیتوپلاسم به هسته می‌شود.STAT در داخل هسته رونویسی از ژن‌های اختصاصی را فعال می‌کند.اهمیت بالینی این مسیر توسط یافته‌های تحقیقات مبنی بر ایجاد جهش در ژن JAK2 و مشاهده ایجاد بیماری پلی سیستمی تایید شده است[۹].

اختلال در عملکرد این مسیر می‌تواند به سندرم‌های کمبود ایمنی و سرطان منجر شود.[۱۰]هدف از این مطالعه بررسی میزان تغییرات متیلاسیون پروموتر ژن‌های مسیر سیگنالینگ JAK2/STAT3 و همچنین میزان تغییرات بیان این ژن‌ها در سطح m RNA است که تاکنون در سرطان ریه در ایران تحقیقی به عمل نیامده است.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه که مورد–شاهدی است، از ۷۵نمونه بافت سرطانی ریه و ۷۵ نمونه از بافت سالم مجاور همان نمونه‌های توموری استفاده شد. نمونه‌های سرطانی به صورت قالب پارافینی و به صورت تصادفی از نمونه‌های سرطان ریه موجود در بخش پاتولوژی بیمارستان امام علی(ع) زاهدان تهیه شد. برای این کار ابتدا با رعایت اصول اخلاقی و حفظ مشخصات بیماران به بررسی پرونده‌های بیماران در بخش آرشیو بیمارستان پرداخته شد. به این ترتیب که پس از جست‌وجو در پرونده‌های افراد مبتلا به سرطان ریه مشخص شدند و شماره پاتولوژی و سن آن‌ها یادداشت شد. سپس لام‌ها و بلوک‌های هر شخص از انبار تهیه شد.

Genes	Sequences (5´-3´)	Annealing tem (℃)	Product size
JAK2 M	F: TGGTAGTCGGGAAGTTCGTTA R: AATAAAAATAAAATAAAACGCCC	58˚C	138 bp
JAK2 U	F: GGTAGTTGGGAAGTTTGTTA R: AAAAATAAAAATAAAATAAAACACCC	57˚C	141 bp
STAT3 M	F: TGTCGGAATAGTTAGTATAGGGGC R: CCAATACGTATACGATACAACCG	59˚C	184 bp
STAT3 U	F: GTTGGAATAGTTAGTATAGGGGTG R: TCCCAATACATATACAATACAACCAAA	55˚C	186 bp

یک یا چند نمونه مثبت و منفی(شاهد)از میان لام‌های بلوکه هر فرد برداشته شده و بررسی لام‌ها و تعیین موارد سالم به عنوان گروه شاهد و سرطانی توسط متخصص پاتولوژی انجام گرفت. تمامی اطلاعات کلینوپاتولوزیک نمونه‌ها ثبت شد.ابتدا پارافین زدایی انجام گرفت و سپس DNA و RNA برای بررسی‌های بعدی استخراج شد.

پارافین زدایی از بافت با استفاده از گزیلن و اتانول

CC1 گزیلن به مقاطع برش داده شده اضافه شد و در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه قرار داده شد، سپس برای رسوب بافت، نمونه‌ها با سرعت زیاد سانتریفوژ شدند(۵ دقیقه)عمل پارافین‌زدایی با گزیلن برای بار دوم تکرار شد. سپس با اضافه کردن CC1 اتانول۹۸درصد و ۵ دقیقه سانتریفوژ با سرعت بالا، بافت‌ها دوباره شست‌وشو داده شدند. الکل که به عنوان مایع روی بافت قرار می‌گیرد از بافت جدا شده و برای تسریع در تبخیر الکل یک قطره استون به بافت‌ها اضافه شد. سپس برای استخراج DNA و RNA استفاده شد.

DNA ژنومی از نمونه‌های تومور و بافت سالم به روش زیرجدا شد. به ازای هر ۱۰ میلی‌گرم بافت ۱۰۰میکرولیتر بافر هضم و (digestion) و ۱۰ میکرولیتر پروتئین از k استفاده شد. نمونه‌ها به مدت ۳ ساعت در ۵۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا پروتئین از k انکوبه شود.نمونه‌ها به مدت یک دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ شده و محلول رویی جدا شده که حاوی DNA بود. اصلاح بیسولفیت سدیم روی آن انجام شد.۲. میکروگرم از DNA با بیسولفیت سدیم تیمارشد تا تمام سیتوزین‌های غیرمتیله به یوراسیل تبدیل شوند.

PCR خاص متیلاسیون (MSP)

پروتئین‌های ژنی از طریق پایگاه داده انستیتوی آنلاین به رسمیت شناخته شدند. سپس توالی‌های ژن‌های در نظر گرفته شده برای طراحی پرایمرهای متیل و غیر ملتهب شده با استفاده از نرم‌افزار آنلاین MethPrime (http://www.urogene.org/cgibin/methprimer/methprimer.cgi) استفاده شد. ۱ µl DNA ۱ اصلاح شده بیسولفیت و µl5/0 از هر پرایمر (mmol / l10) به هر لوله AccumPower® HotStart PCR PreMix (Cat. No. k-5050، شرکت Bioneer) که حاوی ترکیب لیتوفیلیز PCR ؛ DNA پلیمراز Taq، dNTPs، بافر واکنش، رنگ ردیابی و تثبیت کننده است، اضافه شد. سپس واکنش به حجم نهایی ۲۰ میلی‌لیتر با استفاده از آب Free nuclease رسید. واکنش‌های MSP به مدت ۵ دقیقه انکوباسیون اولیه ۹۵ درجه سانتیگراد و سپس ۴۰ سیکل (۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه، درجه حرارت اتصال برای JAK2: M =58 درجه سانتی‌گراد، U = 57 درجه سانتی‌گراد و برای U=55,STAT3:M=59درجه سانتی‌گراد برای ۴۰ ثانیه و فرمت در ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۴۰ ثانیه). انکوباسیون نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد انجام شد. لازم به ذکر است که در همه واکنش‌ها یک کنترل مثبت (DNA in vitro متیل شده و باکتری‌های جسمی انسان تحت درمان با بیسولفیت) و یک کنترل منفی (بدون نمونه) قرار گرفتند. پرایمرهای طراحی شده در جدول نشان داده شده است.

دمای اتصال پرایمر های متیله و غیرمتیله

M methyl, U unmethyl

تجزیه و تحلیل بیان mRNA مجموع RNA از نمونه‌های بیوپسی جدید استخراج شد، با استفاده از کیت (RNA FFPE RNA): Cat No 0482312،00،00.) همچنین جداسازی کل RNA از نمونه‌های تازه عادی با استفاده از کیت تصفیه خالص Cinna Pure RNA (Cat no PR891620) انجام شد. کیت سنتز cDNA (Fermentas، Cat No: K1621) برای انتقال معکوس ۱۰ میکروگرم RNA به cDNA در حجم نهایی ۲۵ میلی‌لیتر استفاده شد. برای ارزیابی بیان ژن، cDNA با استفاده از پرایمر خاص (طبق جدول) و روش green SYBR در دستگاه Applied Biosystems® ۷۵۰۰ (ایالات متحده) تکمیل شد. شرایط حرارتی مطلوب زیر استفاده شد: ۱۰ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۵ دوره ۱۵ ثانیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در ۶۰ درجه سانتی‌گراد و ۴۵ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد. داده‌های Real time- PCR توسط β-actin نرمال شد. تجزیه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-09]

و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام شد. برای تجزیه و تحلیل همبستگی بین پارامترهای بالینی، پاتولوژیک و وضعیت متیلاسیون پروموتر، از آزمون Chi-square استفاده شد. وضعیت متیلاسیون ژن‌های JAK2 / STAT3 و خطر ابتلا به سرطان ریه از طریق متیلاسیون پروموتر با استفاده از رگرسیون لجستیک ارزیابی شد. آزمون Mann-Whitney با استفاده از داده‌های بیان mRNA (هدف / هدف CT هدف / Ct) بین موارد و کنترل‌ها مقایسه شد. $p \leq 0.05$ به لحاظ آماری معنادار در نظر گرفته شد.

توالی های پرایمر بیان و دمای اتصال

Genes	Sequences (5´-3´)	Annealing tem (˚C)	Product size
JAK2	F: CCCTCCATTTCTGTCATC R: AAGCAGGCAACAGGAACAAG	60˚C	594 bp
STAT3	F: GACTCTCAATCCAAGGGGC R: CCTCTGCCGGAGAAACAG	60˚C	451 bp
B-actin	F: AGAGCTACGAGCTGCCTGAC R: AGCACTGTGTTGGCGTACAG	65˚C	524 bp

یافته‌ها:

فراوانی متیلاسیون ژن JAK2 دربیماران ۴۵ مورد(۶۰درصد) و در گروه شاهد۱۳ (۱۷/۳۳درصد) بود.فراوانی متیلاسیون ژن STAT3، در بیماران ۵۴ مورد (۷۲درصد) متیلاسیون و در گروه کنترل۱۷مورد(۲۲/۶۶درصد) بود. بین وضعیت متیلاسیون هر دو ژن JAK2 و STAT3 خطر ابتلا به سرطان ریه وجود دارد. [JAK2: OR = 7.15؛ 95٪ CI: 3.35-15.46، p = 0.001؛ STAT3: OR = 8.77؛ 95٪ CI: 4.16-18.49، p = 0.001] (طبق جدول).

ژن ها	سطح متیلاسیون	نمونه بیمار N=75	نمونه شاهد N=75	OR (نسبت شانس)	CIدرصد۹۵	P-Value
JAK2	U	۳۰(۴۰درصد)	۶۲(۸۲,۶۶درصد)	۷,۱۵	۳,۳۵–۱۵,۴۶	۰,۰۰۱
	M	۴۵(۶۰درصد)	۱۳(۱۷,۳۳درصد)			
STAT3	U	۲۱(۲۸درصد)	۵۸(۷۷,۳۳درصد)	۸,۷۷	۴,۱۶–۱۸,۴۹	
	M	۵۴(۷۲درصد)	۱۷(۲۲,۶۶درصد)			

خطر ابتلا به سرطان ریه بر اساس متیلاسیون پروموتر ژنی

در سطح بیان ژن JAK2 تفاوت معناداری بین گروه شاهد و گروه بیمار مشاهده شد. در حالی‌که تفاوت معناداری در سطح بیان ژن STAT3 بین گروه بیمار و شاهد مشاهده نشد.(JAK2 : میانگین درگروه بیمار:30.15±39/55 در برابر 10.85±9/02 در گروه کنترل با سطح P<0.001 و STAT3: میانگین درگروه بیمار:23.18±35/66 در برابر 21.94±13/91 در گروه کنترل با سطح P=0.03)طبق جدول

ژن‌ها	گروه‌ها	فراوانی	میانگین±انحراف معیار	P-Value
JAK2	بیمار	۲۲	15/30±55/39	001/0>
	شاهد	۲۲	85/10±02/9	
STAT3	بیمار	۲۲	18/23±66/35	03/0
	شاهد	۲۲	94/21±91/13	

مقایسه تفاوت بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 بین دو گروه بیمار و شاهد

بحث:

با توجه به شناخت ما، مطالعه حاضر اولین موردی است که نشان‌دهنده ارتباط معنادار میان پروموتر هیپرمتیلاسیون ژن JAK2/STAT3، کاهش بیان JAK2 و افزایش خطر سرطان ریه است. با توجه به تغییر بیان ژن JAK2 در این بیماری می‌توان نتیجه گرفت که JAK2 می‌تواند یک بیومارکر تشخیصی در سرطان ریه به شمار رود. مطالعه‌های جدید روی سرطان ریه بیان بالای بسیاری از ژن‌هایی را نشان می‌دهد که سبب تکثیر و تقسیم سلولی می‌شوند[۱۱]. تکثیر بی‌رویه سلول‌ها به ایجاد تومورهای اولیه در بافت منجر می‌شوند که با پیشرفت بیماری تومورهای ثانویه ایجاد می‌شوند[۱۲] . با گسترش سلول‌های توموری نیاز برای اکسیژن رسانی به سلول‌ها سبب رگزایی می‌شود که در نهایت به متاستاز منجر می‌شود[۱۲, ۱۳].تغییرات اپی ژنتیک شامل تغییر شکل کروماتین بدون تغییر در محتوای DNA در سرطان‌ها شایع است. میزان تغییرات مولکولی ژن‌ها تاثیر به سزایی در روند پیشرفت بیماری دارد و بلوکه کردن این مسیرها می‌تواند رومد درمان را بهبود بخشد[۱۴].تغییرات متیلاسیون پروموتر ژن ها و بالطبع تغییرات بیان آن‌ها در اکثر سرطان‌ها دیده می‌شود. تغییر در الگوی متیلاسیون ژن ها چه در جایگاه اختصاصی و چه در کل ژنوم، با نتایج مختلفی در سلامتی، مرتبط است[۱۵]. در سرطان و سایر بیماری‌ها، بیشتر این تغییرات در سطح بافت مشاهده می‌شود و اطلاعات در ارتباط با اینکه آیا تغییرات متیلاسیون می‌تواند به عنوان یک بیومارکر مفید برای تشخیص بیماری‌های مختلف به کار رود، محدود است. مسیر سیگنالینگJAK2/STAT3 در بسیاری از فعالیت‌های سلول حیاتی است[۱۶]. ژن JAK2 پروتئینی تولید می‌کند که در رشد و تقسیم (تکثیر) سلول‌ها دخیل است.[۱۷] این پروتئین، پروتئین STAT3 را فعال می‌کند که سیگنال‌های شیمیایی را از بیرون سلول به هسته منتقل می‌کند[۱۸]. پروتئین JAK2 به ویژه برای کنترل تولید سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز بسیار مهم است. این سلول‌های بنیادی درون مغز استخوان قرار دارند و دارای توان بالقوه برای تولید گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید و پلاکت‌ها هستند. فعال‌سازی JAK2 برای انتقال سیگنال گیرنده سیتوکین و leukemogenesis حیاتی است.[۱۹] با این‌حال، فرآیندهای اساسی که به فعال شدن کامل JAK2 منجر می‌شوند، مشخص نیست. همچنین، پروتئین STAT پس از فعال شدن به

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-09]

هسته وارد می‌شوند و به مناطق خاصی از DNA (مناطق تنظیم ژن) متصل می شوند که باعث می‌شود ژن را روشن یا خاموش کند، به همین دلیل است که به عنوان یک عامل رونویسی شناخته می‌شود. پروتئین STAT3 در تمام بافت‌های بدن فعال هستند که نقش مهمی در توسعه سیستم‌های بدن دارند و برای زندگی حیاتی است[۲۰]. در سیستم ایمنی، STAT3 سیگنال‌های منتقل شده برای بلوغ سلول‌های ایمنی، به خصوص سلول‌های T و سلول‌های B منتقل می‌شود. علاوه بر این، پروتئین STAT در تنظیم التهاب در بیماری دخیل است[۱۸]. پروتئین STAT3 در سیستم اسکلتی نقش مهمی در تشکیل سلول‌های تخصصی که بافت استخوانی را تشکیل می‌دهند و تجزیه می کنند. این سلول‌ها برای توسعه و نگهداری معدنی استخوان ضروری هستند[۲۱].درمطالعه حاضر به نظر می‌رسد که هیپرمتیلاسیون نواحی پروموتر ژن JAK2 سبب کاهش رونویسی از این ژن شده باشد. این کاهش سبب بلوکه شدن مسیر القای فعال شدن STAT3 و دایمریزه شدن آن‌ها شده. در نتیجه STAT3 وارد هسته نشده و رونویسی از ژن‌های مربوطه انجام نگرفته و سلول از مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (اپوپتوز)فرار می‌کند یا اصطلاحا آن را دور می‌زند. بنابراین سلول بی‌وقفه به تقسیم خود ادامه می‌دهد و ایجاد تومور می‌کند.[۲۲]

یکی از مطالعه‌های جدید نشان می‌دهد که استفاده ترکیبی از رزوراترول و لپتین آثار پیشگیرانه و تنظیم‌کننده بر آسیب‌های کلیوی دارد. این مکانیزم شامل کاهش اپوپتوز، شاید با تغییر مسیر JAK/STAT همراه است[۲۳, ۲۴].در مطالعه دیگر روی عفونت حاد گرافت(GVHD) که یکی از عوارض مهم ایمونولوژیک بعد از پیوند سلول‌های خون آلرژیک است، مشخص شده است که کاهش میزان miR-146a به شدت با خطر ابتلا به GVHD حاد ارتباط دارد. به طور مکانیکی کمبود miR-146a موجب افزایش فعالیت مسیر JAK2/STAT1 شد که به بیان بالاتری از MHC کلاس دو منجرمی‌شود[۲۴].همچنین به تازگی دانشمندان متوجه شدند که مسیر JAK/STATیک مسیر مهم در چرخه زندگی ویروس‌هاست. ویروس ها با بهره‌گیری از این مسیر پس از ورود به میزبان، به کنترل تکثیر خود می‌پردازند. برای مثال، ویروس سندرم نقطه سفید با بهره‌گیری از این مسیر باعث بیان بالای ژن wsv18 می‌شوند که میگوها را آلوده می‌کنند و تولید جهانی آن را به خطر می‌اندازند[۲۵]. از طرفی یک نتیجه‌گیری جدید روی سرطان ریه نشان می‌دهد که بیان ژن‌های ERCC1،Let7 کاهش می‌یابد که مشابه با نتایج در این تحقیق بود. البته نباید از این موضوع نیز غافل شد که تاثیر داروهای مختلفی که فرد بیمار در طول درمان استفاده می‌کند و دیگر فاکتورهای محیطی نیز می‌تواند بر روند بیان ژن‌ها تاثیرگذار باشد. . گاهی در بعضی موارد برای تشخیص قطعی سرطان ریه، یافته‌های ایمونوهیستوشیمی و مرفولوژیکی ناکافی هستند یا ممکن است تفسیر بالینی آن‌ها مشکل باشد. فنوتیپ متیله شده قطعی جزایر CPG در سرطان ریه هنوز تایید نشده و نیازمند بررسی و مطالعه‌های بیشتری است. فقدان مارکرهای تشخیصی قابل استفاده برای تشخیص زود هنگام سرطان‌ها یک مساله مهم در مدیریت بیماران است. در بیماران سرطان ریه اولیه علایم قابل تشخیص در ماموگرافی و تصویربرداری اولتراسوند وجود ندارند که بتوان از آن‌ها برای تشخیص استفاده کرد. همچنین ژن‌های JAK2 و STAT3 متیلاسیون وابسته به سنی دارند؛ یعنی میزان متیلاسیون در این ژن‌ها با افزایش سن افزایش می‌یابد و با توجه به اهمیت همراهی سن، وزن، جنسیت و تغذیه افراد در پیشرفت سرطان‌ها و تاثیر این فاکتورها بر میزان متیلاسیون ژن‌های خاص در این مطالعه میزان بیان و متیلاسیون ژن‌های JAK2 و STAT3 بررسی شد و انتظار می‌رود که میزان متیلاسیون ژن های مذکور در افراد مبتلا به سرطان ریه و با پیشرفت این بیماری در مقایسه با افراد نرمال افزایش یابد تا بتوان از بررسی متیلاسیون ژن‌های JAK2 و STAT3 به عنوان فاکتوری برای پیش آگهی سرطان ریه در نظر گرفت تا در آینده و با وجود مطالعه‌ها و تعداد نمونه‌های بیشتر در این زمینه از پروفایل متیلاسیون این ژن‌ها به عنوان بیومارکری در تشخیص زودهنگام سرطان ریه استفاده شود.

با توجه به شناخت ما، مطالعه حاضر اولین موردی است که نشان‌دهنده ارتباط معنادار میان پروموتر هیپرمتیلاسیون ژن JAK2/STAT3، کاهش بیان JAK2 و افزایش خطر سرطان ریه است. با توجه به تغییر بیان ژن JAK2 در این بیماری می‌توان نتیجه گرفت که JAK2 می‌تواند یک بیومارکر تشخیصی در سرطان ریه به شمار رود. اما پیشنهاد می‌شود که برای تایید نتایج پژوهش در سطح وسیع‌تری از نظر تعداد و همچنین در مناطق جغرافیایی مختلف تکرار شود. همچنین در تحقیق‌های آینده وضعیت پروموتر سایر ژن‌های این مسیر در این سرطان و سایر سرطان‌ها بررسی شود.

تشکر و قدردانی:

این تحقیق با کمک دکتر فریبا یزدانبخش و همکاری بیمارستان امام علی(ع) زاهدان انجام شد که بدین وسیله از ایشان قدردانی می‌شود.

منـابع:

1. Iida, Y., et al., Clinicopathological characteristics of thyroid transcription factor 1-negative small cell lung cancers. Human pathology, 2018.

2. Kerdidani, D., et al., Cigarette Smoke–Induced Emphysema Exhausts Early Cytotoxic CD8+ T Cell Responses against Nascent Lung Cancer Cells. The Journal of Immunology, 2018: p. ji1700700.

3. Jemal, A., et al., Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. New England Journal of Medicine, 2018. 378(21): p. 1999-2009.

4. McKenzie, A., et al., Impact of a community-based molecular cancer conference on physician practice and clinical care, 2018, American Society of Clinical Oncology.

5. Grimes, M., et al., Integration of protein phosphorylation, acetylation, and methylation data sets to outline lung cancer signaling networks. Sci. Signal., 2018. 11(531): p. eaaq1087.

6. Tiacci, E., et al., Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. Blood, 2018: p. blood-2017-11-814913.

7. Masterson, T., et al., OP0165 Joint-specific differences in the activation of the jak-stat pathway in rheumatoid arthritis, 2018, BMJ Publishing Group Ltd.

8. Alégot, H., et al., Jak-Stat pathway induces Drosophila follicle elongation by a gradient of apical contractility. eLife, 2018. 7: p. e32943.

9. Haque, I., et al., Leptin-induced ER-α-positive breast cancer cell viability and migration is mediated by suppressing CCN5-signaling via activating JAK/AKT/STAT-pathway. BMC cancer, 2018. 18(1): p. 99.

10. JAK, J., JAK-STAT Pathway-Role in Immunology. Immunology, 2018. 2(1).

11. Yang, J.J., et al., Dietary fiber intake and lung cancer risk: A pooled analysis of 1.44 million individuals in 10 cohorts, 2018, AACR.

12. Whittaker, S.-A., et al., Interstitial Lung Abnormalities as an Independent Risk Factor for Lung Cancer, in D99. CLINICALLY

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-09]

INFORMATIVE BIOMARKERS IN LUNG CANCER: A NEEDLE IN A HAYSTACK2018, American Thoracic Society. p. A7416-A7416.

13. Welch, H.G. and O.W. Brawley, Scrutiny-dependent cancer and self-fulfilling risk factors. Ann Intern Med, 2018. 168: p. 143-4.

14. Yegnasubramanian, S., A.M. De Marzo, and W.G. Nelson, Prostate Cancer Epigenetics: From Basic Mechanisms to Clinical Implications. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2018: p. a030445.

15. Nebbioso, A., et al., Cancer epigenetics: Moving forward. PLoS genetics, 2018. 14(6): p. e1007362.

16. Saigí, M., et al., 2O MET activation in lung cancer up-regulates PD-L1 expression independently of JAK-STAT pathway, promoting an immunosuppressive phenotype. Journal of Thoracic Oncology, 2018. 13(4): p. S1-S2.

17. Pitroda, S.P., et al., JAK2 Inhibitor SAR302503 Abrogates PD-L1 Expression and Targets Therapy-Resistant Non–small Cell Lung Cancers. Molecular cancer therapeutics, 2018.

18. Kumar, M., P. Ratwan, and V. Vohra, Genetic variability and significance of STAT gene in dairy animals. Research & Reviews: Journal of Dairy Science and Technology, 2018. 5(3): p. 1-6.

19. Hubbard, S.R., Mechanistic insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. Frontiers in endocrinology, 2018. 8: p. 361.

20. Canto, E., et al., Aberrant STAT phosphorylation signaling in peripheral blood mononuclear cells from multiple sclerosis patients. Journal of neuroinflammation, 2018. 15(1): p. 72.

21. Copeland, N.G., et al., Distribution of the mammalian Stat gene family in mouse chromosomes. Genomics, 1995. 29(1): p. 225-228.

22. Meraz, M.A., et al., Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK–STAT signaling pathway. Cell, 1996. 84(3): p. 431-442.

23. Saxena, N.K., et al., Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. Cancer research, 2007. 67(6): p. 2497-2507.

24. Leng, C., et al., Reduction of graft-versus-host disease by histone deacetylase inhibitor suberonylanilide hydroxamic acid is associated with modulation of inflammatory cytokine milieu and involves inhibition of STAT1. Experimental hematology, 2006. 34(6): p. 776-787.

Liu, W.-J., et al., White spot syndrome virus annexes a shrimp STAT to enhance expression of the immediate-early gene ie1. Journal of virology, 2007. 81(3): p. 1461-1471.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-09]