Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.40; No.4; 2017

Association between miR-152/148a polymorphisms and age of onset and progression of breast cancer in Isfahan population

Majid Motovali-Bashi*, Farzane Amirmahani, Zahra Ghatre Samani

Department of Biology, Division of Genetics, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, I.R.Iran.

(Received:2016/06/5 Accept:2016/12/31)

Abstract

Background: *Breast cancer is the most common cancer among women. Polymorphisms of micro RNA genes such as microRNA 152 and microRNA 148a, which are involved in cell proliferation, angiogenesis and apoptosis could be a potential factor for increasing risk of breast cancer and its development. Therefore, the aim of this study is to investigate the association between polymorphisms of these micro-RNAs and age of onset and progression of breast cancer.*

Methods: *This case-control study was conducted on 100 patients of breast cancer and 100 healthy women. The routine clinical tests were performed in studied patients regularly. After genotyping using RFLP-PCR and Tetra primer ARMS-PCR techniques, subjects of this study were categorized into three genotypes including AA, AG and GG for the miR-148a polymorphism and TT, TC and CC for the miR152 polymorphism. The collected data through the SISA website and chi-square tests were analyzed.*

Results: *The results show that the miR-148a and miR152 polymorphisms reduce the age of onset of cancer, but this is not statistically significant (miR152: OR=2.16, P=0.06), (miR-148a: OR=2.54, P=0.06). There is also no significant association between these polymorphisms and stages of cancer progression (miR148a: OR=1.16, P=0.09),)miR152: OR=0.47, P=0.13).*

Conclusion: *It seems that the G and T alleles can be as a risk factor for the reduction of age of onset and breast cancer progression in Isfahan population. However, to determine the alleles as biology risk factors further studies are needed.*

Keywords: *Breast cancer, microRNA148a, microRNA152, Polymorphism*

* *Corresponding authors:Majid Motovali-Bashi1*
E-mail: mbashi@sci.ui.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۰، شماره ۴، ۱۳۹۵، صفحات ۱۸۷ تا ۱۹۱

ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های miR-152 و miR-148a با سن شروع و مراحل پیشرفت سرطان پستان در جمعیت اصفهان

مجید متولی‌باشی*، فرزانه امیر ماهانی، زهرا قطره سامانی

بخش ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۳/۱۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۱۱

چکیده:

سابقه و هدف: سرطان پستان رایج‌ترین سرطان در بین زنان است. پلی‌مورفیسم ژن‌های کدکننده میکرو*RNA*های دخیل در تکثیر سلولی، رگزایی و آپوپتوز مانند *microRNA152* و *microRNA148a* عوامل بالقوه‌ای هستند که ممکن است در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و پیشرفت آن موثر باشند. بنابراین هدف از مطالعه حاضر ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های *miR-152* و *miR-148a* با سن شروع و مراحل پیشرفت سرطان پستان در جمعیت اصفهان است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضراز نوع مورد- شاهدی روی ۱۰۰ بیمار حامل سرطان پستان و ۱۰۰ زن سالم انجام شد. این بیماران پس از تعیین ژنوتیپ به وسیله تکنیک‌های *RFLP-PCR* و *Tetra primer ARMS-PCR*، برای پلی‌مورفیسم *miR-148a* به سه دسته *AA,AG,GG* و برای پلی‌مورفیسم *miR-152* به سه دسته *TT,CC,CT* تقسیم شدند، ارتباط ژنوتیپ هر گروه با سن شروع سرطان و درجه پیشرفت سرطان بررسی و سپس داده‌های به دست آمده از سوی پایگاه اینترنتی *SISA* و آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: پلی‌مورفیسم‌های *miR-148a* و *miR152* سبب کاهش سن شروع سرطان شده اما این ارتباط معنادار است *(miR-148a:OR=2.54,P=0.06;miR152:OR=2.16,P=0.06)*، همچنین پلی‌مورفیسم *miR148a:OR=1.16,P=0.09* با مراحل پیشرفت سرطان ارتباط دارد، ولی پلی‌مورفیسم *miR152:OR=0.47,P=0.13* ارتباطی با پیشرفت سرطان ندارد ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد آلل‌های *G* و *T* می‌توانند به عنوان یک فاکتور خطر برای کاهش سن شروع و پیشرفت سرطان پستان در جمعیت اصفهان در نظر گرفته شوند، ولی تعیین آلل‌ها به عنوان یك ریسك فاکتور بیولوژی به مطالعه‌های گسترده‌تر و تحقیق‌های بیشتری نیاز دارد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، پلی‌مورفیسم، *microRNA152*، *microRNA148a*

مقدمه:

سرطان پستان به تکثیر غیر طبیعی سلول‌های بافت پستان گفته می شود که به طور عمده در مجاری انتقال‌دهنده شیر و غدد سازنده شیر رخ می‌دهد. سرطان پستان شایع-ترین بیماری بدخیم در زنان بوده و یک‌سوم از سرطان‌های مربوط به زنان را شامل می‌شود. این بیماری در صورت تشخیص در مراحل اولیه، درمان‌پذیر است. براساس تحقیق‌های انجام شده در ایران این سرطان از نظر شیوع سومین سرطان بوده و ۱۰ درصد کل سرطان ها را تشکیل می دهد (۱).

به طور کلی می‌توان سرطان پستان را به سه دسته تقسیم بندی کرد: ۱) کارسینوم لوبولار درجا (Lobular Carcinoma In situ(LCIS: در این نوع از سرطان، سلول‌های سازنده غدد شیری از حالت طبیعی خود خارج شده ولی محدود به منطقه خود هستند و به سایر نقاط پستان پخش نمی‌شوند. خطر بروز این نوع سرطان در بین زنان پس از دوران یائسگی در حال افزایش است. نبود تجهیزات پرتونگاری ویژه برای تشخیص LCIS تعیین میزان واقعی بروز آن را با مشکل مواجه کرده است.(۲ ; ۳)کارسینوم مجرایی درجا (Ductal Carcinoma In Situ (DCIS: در این نوع از سرطان، سلول‌های اپیتلیال پوشاننده سطح مجاری شیری تغییر کرده و از حالت طبیعی خود خارج و ظاهری بدخیم پیدا می‌کنند، اما تنها در محدوده طبیعی خود گسترش یافته وغشای پایه را درگیر نمی‌کنند. حدود ۱۵ تا ۳۰ درصد سرطان‌های پستان از نوع DCIS هستند. این نوع از سرطان پستان در زنان ۴۹ تا ۶۹ سال بیشترین بروز را دارد (۳ ; ۴). کارسینوم مهاجم پستان نیز انواع مختلفی از ضایعات را شامل می‌شود. سرطان‌های تهاجمی پستان می‌توانند از مجاری یا غدد شیری منشأ بگیرند

نویسنده مسئول: مجید متولی‌باشی
پست الکترونیک: *mbashi@sci.ui.ac.ir*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

اما منشأ بیشتر آن‌ها از واحد لوبولار مجرای انتهایی Terminal duct lobular unit است. کارسینومای مجرایی تهاجمی بیشترین نوع سرطان پستان را شامل می‌شود و ۷۰ تا ۸۰ درصد از موارد سرطان پستان را به خود اختصاص می‌دهد (نوری دلویی و طبرستانی ۲۰۱۰). پیشرفت و مراحل سرطان پستان را با شاخصی به نام TNM مشخص می‌کنند که در آن، T نشانگر اندازه تومور،(Primary Tomour) Nنمایانگر وضعیت درگیری گره‌های لنفاوی(Lymph Nodes) و M مشخصه وضعیت متاستاز (Distant Metastasis) است(۵). مطالعه‌های اخیر حاکی از وجود نقش‌های گسترده و اساسی برایmicroRNAها در تمایز، تکامل، متابولیسم و نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلف از جمله سرطان، دیابت، آلزایمر و ... است(۶). با توجه به اینکه microRNAها از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیان ژن بوده و ازطرفی بیان آن‌ها در سرطان‌های انسانی از جمله سرطان پستان دستخوش تغییر می‌شود، می‌توان انتظار داشت که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی آثار بالقوه‌ای بر پیشرفت سرطان داشته باشد (۷). هدف مطالعه حاضرتعیین ارتباط بین پلی مورفیسم‌های microRNA148a و miRNA152 باسن شروع و پیشرفت سرطان پستان در جمعیت اصفهان است.

مواد و روش‌ها:

تحقیق به روش موردی –شاهدی انجام شد.جمعیت مورد مطالعه شامل ۲۰۰ زن (۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد) بودند که هر دو گروه در یک محدوده سنی و از منطقه اصفهان با شرایط یکسان انتخاب شدند. نمونه های بیماران از بیمارستان امید اصفهان جمع‌آوری شد و نمونه‌های کنترل از افرادی انتخاب شدند که داوطلبانه و برای تست روزمره به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند و سابقه فامیلی سرطان نداشتند. بر اساس پرونده بیماران و ملاقات شفاهی پرسش‌نامه و اطلاعات اولیه شامل سن، تعداد فرزندان، درجه سرطان، مرحله متاستاز و نوع گیرنده استروژنی تکمیل و جمع‌آوری شد. سن بیماران، تعداد حاملگی و سایر موارد در شرایط مشابهی بودند. مقدار ml ۳ خون در آزمایشگاه بیمارستان امید اصفهان از افراد مبتلا و کنترل گرفته و برای جلوگیری از انعقاد خون به لوله‌های حاوی EDTA انتقال یافت. برای استخراج DNA از خون تام، از روش نمکی میلر با مقداری دستکاری و تغییر استفاده شد(۸). سپس برای آنالیز پلی‌مورفیسم‌ها و مشخص شدن ژنوتیپ افراد برای ژن miRNA 148a و miRNA 152 به ترتیب از روش Tetra-primer ARMS PCR و RFLP-PCR استفاده شد.

پرایمرها بابرنامه آنلاین PRIMER1 طراحی و سپس توسط نرم افزار OLIGO7 از نظر دمای اتصال و تشکیل دایمر کنترل شدند. برای بررسی اختصاصیت و عدم اتصال آن به قسمت‌های دیگر ژنوم، از نرم‌افزار BLAST سایت NCBI استفاده شد و در نهایت از سوی شرکت سیناژن ایران ساخته شدند. توالی پرایمرها، دمای اتصال پرایمر و اندازه محصول PCR در جدول زیر آورده شده است.

برای تکثیر منطقه حاوی پلی مورفیسم با استفاده از تکنیک RFLP-PCR قطعه‌ای از DNA واجد ناحیه پلی مورفیسم با استفاده از پرایمرهای بالادست و پایین دست تکثیر شد. مواد و بافرهای واکنش PCR از شرکت سیناژن ایران تهیه شد. شرایط واکنشی این تکثیر شامل ۲۵۰ نانوگرم نمونه DNA ژنومی، ۲,۵ میکرولیتر بافر X PCR ۱۰ ، ۰,۷۵ میکرولیتر کلرید منیزیم ۵۰ میلی مولار، ۰,۵ میکرولیتر dNTP ۱۰ میلی مولار، پرایمر بالادست ۱۰ پیکومولار، پرایمر پایین دست ۱۰ پیکومولار، Taq پلیمراز ۰,۳ میکرولیتر و dH2O تا رسیدن به ۲۵ میکرولیتر بود. پس از واکنش PCR، برای انجام هضم آنزیمی محصولات PCR ،توسط آنزیمDde۱ خریداری شده از شرکت فرمانتاز طبق پروتکل هضم آنزیمی موردهضم قرار گرفتند. سپس با الکتروفورز نمونه‌ها روی ژل آگارز (خریداری شده از شرکت سیگما) ۳ درصد باندهای ۷۰ و ۱۰۰ جفت بازی برای آلل T و ۱۷۰ جفت بازی برای آلل C مشاهده شد. درتکنیک Tetra-primer ARMS PCR توسط ۴ پرایمر ژنوتیپ پلی مورفیسم مورد نظر تعیین شد. پرایمرهای IF و OR برای پلی‌مورفیسم miR 148a باعث تکثیر آلل A و ایجاد باندی به طول ۴۷۵ جفت باز روی ژل آگارز می‌شود. همچنین آلل G توسط پرایمرهای OF و IR تکثیر می شود و باندی به طول ۲۵۷ جفت باز ایجاد می‌کند. ازاین طریق افراد هتروزیگوت و هموزیگوت قابل شناسایی می‌شوند. پرایمرهای OF و OR به عنوان شاهد مثبت باندی به طول ۷۳۲ جفت باز ایجاد می کنند. برای تکثیر و تعیین ژنوتیپ آلل های تکنیک Tetra-primer ARMS PCR از پرایمرهای طراحی شده استفاده شد. شرایط واکنشی این تکثیر شامل ۲۵۰ نانوگرم نمونه DNA ژنومی، ۲,۵ میکرولیتر بافر X PCR ۱۰، ۱,۷۵ میکرولیتر کلرید منیزیم ۵۰ میلی مولار، ۰,۷۵ میکرولیتر dNTP ۱۰ میلی مولار، هر کدام از پرایمرها به میزان ۱۰ پیکومولار، Taq پلیمراز ۰,۳ میکرولیتر و dH2O تا رسیدن به ۲۵ میکرولیتر بود. تکثیر دمایی شرایط PCR در هر دو تکنیک شامل: دناتوراسیون اولیه ۳ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد و سپس ۳۵ سیکل: ۳۰ ثانیه دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۵ ثانیه جفت شدگی در دمای ۵۹ درجه سانتی‌گراد، ۴۰ ثانیه تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و سپس ۱۰ دقیقه تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. برای بررسی اختلاف میان توزیع ژنوتیپی در گروه‌های مختلف افراد بیمار و کنترل از آزمون مربع کای بهره گرفته شد. نسبت افزاینده (OR) با فاصله اطمینان ۹۵ درصدبرای تخمین ارتباط میان پلی مورفیسم‌ها و خطر ابتلا به سرطان پستان استفاده شد. در تمامی محاسبات سطح احتمال $P<0.05$ از نظر آماری معنادار فرض شد. بررسی تحلیل‌های آماری از طریق پایگاه داده SISA انجام شد.

نام پرایمر	توالی پرایمر(′۳→ ′۵)	T_m	طول محصول PCR
	MIR148a		
Inner Forward (A allele)	GGAGTGTCTCAGAACTTTGCCTAAA	۶۰	۴۷۵
Outer Reverse	CAGGGTAAGATGAAGAGATTTGGG	۶۰	
Outer Forward	CAGGGTAAGATGAAGAGATTTGGG	۵۹	۲۵۷
Inner Reverse (G allele)	AGACAGCACGTTTGGTCGTC	۶۱	
	miR 152		
Forward	TCTGTCATGCACTGACTGCTC	۶۰	۱۷۰
Reverse	GGGCATGCTTCTGGAGTCTA	۵۹	

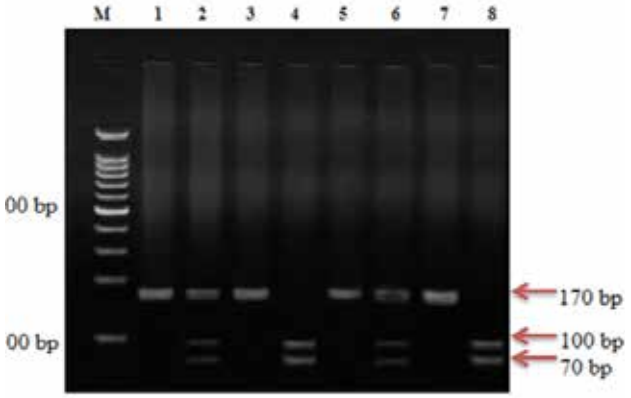
توالی پرایمرهای طراحی شده برای ژن‌های mIR148a و miR 152

یافته‌ها:

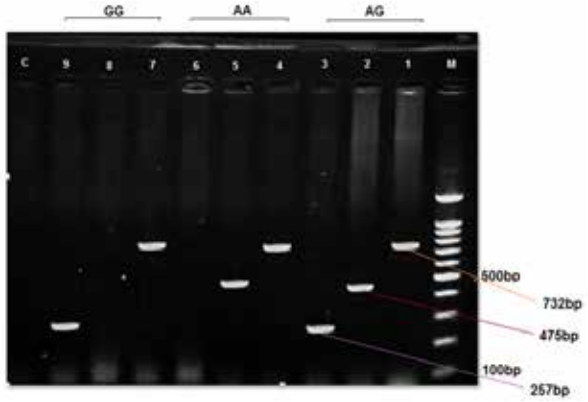
تحقیق روی ۲۰۰نفر در دو گروه ۱۰۰ نفره انجام شد. سن متوسط افراد دو گروه ۴۸ سال و تعداد حاملگی خانم ها ی بررسی شده در دوگروه مشابه بود ($p<0.8$) ژنوتیپ پلی مورفیسم‌های مطالعه شده در افرادگروه بیماران مبتلا به سرطان پستان به همراه افرادکنترل شناسایی شد(شکل ۱ و ۲)

براساس نتایج به دست آمده از نرم افزار POWER MARKER نمونه‌ها و جمعیت مطالعه شده در تعادل هاردی واینبرگ قرار داشت. در این مطالعه محدوده سنی بیماران بررسی شده ۲۸ تا ۸۰ سال با میانگین سنی ۴۸/۱۳ سال است. میانگین سن شروع یائسگی در زنان ایرانی ۵۱/۴ سال گزارش شده است (۹). بنابراین برای بررسی فراوانی وقوع بیماری در سنین مختلف این محدوده به دو رده سنی کمتر از ۵۰ سال و بیشتر یا مساوی ۵۰ سال تقسیم شد،

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]



شکل۱: هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم IDde. محصولات حاصل از هضم آنزیمی روی ژل آگارز ۳ درصد با ولتاژ ۷۰ ولت به مدت ۴۵ دقیقه الکتروفورز شدند. ردیف ۱ و ۳ و ۵ و۷ فاقد برش و نشان دهنده ژنوتیپ CC، ردیف ۲ و ۶ شامل سه باند ۱۷۰، ۱۰۰ و ۷۰ جفت بازی و نشان دهنده ژنوتیپ CT و ردیف ۴ و ۸ شامل دو قطعه ۱۰۰ و ۷۰ جفت بازی و نشان دهنده ژنوتیپ TT است. M مارکر Gene Ruler 100bp DNA Plus است.



شکل ۲: ژل الکتروفورز ۱درصد از تکنیک Tetra-primer ARMS PCR برای تعیین ژنوتیپ ۳ نمونه در لوله واکنش‌های مجزا. ژنوتیپ افراد بر اساس الکتروفورز محصول PCR روی ژل آگارز مشخص شد. M: مارکر DNA، ۱،۲، و ۳: فرد با ژنوتیپ هتروزیگوت AG، ۴،۵ و۶: فرد با ژنوتیپ هموزیگوت غالب AA، ۷،۸ و ۹: فرد با ژنوتیپ هموزیگوت مغلوب GG و چاهک C هم کنترل منفی است که فاقد DNA ژنومی است.

ارتباط سرطان پستان با سن شروع بیماری بررسی شد و هیچ ارتباطی بین پلی مورفیسم‌های مطالعه شده و سن شروع بیماری مشاهده نشد (نتایج در جدول ۱ آورده شده است).

براساس آنالیزهای آماری ۵۸ درصد از بیماران بررسی شده برای miR-148a در مرحله I و II و ۴۲ درصد در مرحله III از سرطان پستان قرار داشتند و ۴ درصد از بیماران در مرحله متاستازی بودند. همچنین در بررسی ارتباط پلی مورفیسم miR15243 درصد از بیماران در مرحله I و II و ۵۶/۵۲ درصد در مرحله III و IV از سرطان پستان بودند. تمامی بیماران به دو گروه اصلی، مرحله I و II مربوط به مراحل اولیه و مرحله III و IV مربوط به مراحل پیشرفته سرطان تقسیم شدند. براساس آنالیزهای آماری و نتایج جدول ۲ ارتباط معناداری بین ژنوتیپ های مطالعه شده و درجه پیشرفت بیماری مشاهده شد. به دلیل فراوانی پایین بیماران متاستازی ارتباط پلی مورفیسم با متاستاز بررسی نشد. از آنجا که در شهرهای بزرگ به دلیل وجود امکانات بهداشتی، سرطان پستان در مراحل اولیه تشخیص داده می شود در نتیجه در جمعیت بررسی شده تعداد بیماران متاستازی بسیار کم بود.

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که آلل‌های G و T در بیمارن زیر ۵۰ سال با بدخیمی سرطان پستان در ارتباط هستند(ORmiR-148a:2.54,ORmiR152:2.16). بنابراین وجود این آلل ها احتمال بدخیمی در سنین زیر ۵۰ سال را حدود دو برابر افزایش می دهد اما این ارتباط از نظر آماری معنادار نیست(miR148a: P=0.06; miR152: P=0.06). در مطالعه ای مشابه در سال ۲۰۰۸ بررسی‌های Shen و همکارانش نشان داد که افراد سرطانی که حداقل یک واریانت از miR-146a را داشتند در سن پایین‌تری نسبت به افرادی که این آلل را نداشتند، دچار بیماری می شدند (۱۲). در مقابل مطالعه ای که به وسیله Cattucci و همکارانش روی ۱۸۱۴ خانواده ایتالیایی و آلمانی انجام شد، ارتباطی بین پلی مورفیسم T/C در pre-miRNA196a و سرطان پستان و همچنین سن شروع سرطان مشاهده نشد (۱۳) و این نشان می‌دهد که علاوه بر تنوعات ژنی، عوامل دیگری همچون سبک زندگی و شرایط محیطی می‌تواند در سن وقوع سرطان تأثیر داشته باشد که این فاکتورها در جمعیت‌های مختلف متفاوت هستند. طبق یافته‌های این مطالعه، بیماران سرطان پستان دارای آلل‌های G و T برای miRهای مورد نظر احتمال بیشتری برای پیشرفت سرطان داشته اما این ارتباط معنادار نبوده و مقدار P بزرگ‌تر از ۵درصد به دست آمد (miR148a:OR=1.16,P=0.09)و (miR152:OR=0.47,P=0.13). در مطالعه Chen و همکارانش در جمعیت چین، ژنوتیپ TT از پلی‌مورفیسم miR152 با پیشرفت سرطان معده و تهاجم لنفاوی ارتباط داشت (۱۴). دلیل همخوانی نداشتن نتایج مطالعه حاضر با مطالعه Chen و همکارانش می‌تواند به این دلیل باشد که سرطان پستان یک بیماری به شدت ناهمگن بوده و عواملی نظیر سن اولین حاملگی، تعداد فرزندان و مدت زمان شیردهی می‌تواند در این نتایج تأثیرگذار باشد. البته انجام این تحقیق با استفاده از یک نمونه بسیار بزرگ می‌تواند در تایید نتایج آماری مطالعه

جدول ۱: ارتباط بین سن وقوع بیماری با پلی مورفیسم های miR152 و mIR148a

ژنوتیپ‌ها	۵۰>		۵۰<		OR	OR (CI95%)	P value
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
AA	۱۸	۷/۶۶	۶۱	۸۳,۶	a= ۲,۷۶	a=۴۵,۸۹-۰,۱۶	a=۰,۴۵
AG	۸	۲۹,۶	۱۱	۱۵	b=۲,۵۴	b=۶,۹۹-۰,۹	b=۰,۰۶
GG	۱	۳,۷	۱	۱,۴			
CC	۱۹	۲۰	۲۳	۲۴,۲۱	c=۲,۰۸	c=۱۱,۳۲-۰,۳۸	c=۰,۳۸
CT	۲۹	۳۰,۵۳	۱۷	۱۷,۹	d=۲,۱۶	d=۴,۹۵-۰,۹۴	d=۰,۰۶
TT	۵	۵,۲۶	۲	۲,۱			

a: ژنوتیپ GG در مقایسه با ژنوتیپ AA+AG، b: ژنوتیپ AG+GG در مقایسه با ژنوتیپ c ، AA: ژنوتیپ TT در مقایسه با ژنوتیپd: ، CC+CT ژنوتیپ CT+TT در مقایسه با ژنوتیپ CC

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]

جدول ۲: ارتباط بین درجه پیشرفت بیماری با پلی مورفیسم‌های miR152 و mIR148a

ژنوتیپ‌ها	بیماران در مرحله I و II		بیماران در مرحله III وVI		OR	OR (CI95%)	P value
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
AA	۴۷	۸۱,۰۴	۳۳	۷۸,۶	a= ۱,۳۹	a=۲۲,۸۷-۰,۰۸	a=۰/۸
AG	۱۰	۱۷,۲۴	۸	۱۹	۱=b/۱۶	b=۳,۱۲-۰,۴۳	b = ۰/۷
GG	۱	۱,۷۲	۱	۲,۴			
CC	۱۷	۲۴,۶۴	۱۵	۲۱,۷۴	c=۲,۷۱	c=۳۱,۴۴-۰,۲۳	c=۰,۴
CT	۱۱	۱۵,۹۴	۲۳	۳۳,۳۳	d=۰,۴۷	d=۱,۲۵-۰,۱۸	d=۰,۱۳
TT	۲	۲,۹	۱	۱,۴۵			

a: ژنوتیپ GG در مقایسه با ژنوتیپ b ،AA+AG: ژنوتیپ AG+GG در مقایسه با ژنوتیپc ،AA: ژنوتیپ TT در مقایسه با ژنوتیپd: CC+CT ژنوتیپ CT+TT در مقایسه با ژنوتیپ CC

و استفاده از این پلی مورفیسم‌ها به عنوان یک تست تشخیصی در مشاوره ژنتیک و شناسایی افراد مستعد،سودمند باشد.

تقدیر و تشکر:

تمامی مراحل تحقیقاتی این مطالعه در آزمایشگاه تحقیقاتی ژنتیک دانشگاه اصفهان انجام شده است. بنابراین از حمایت‌های مالی معاونت‌های تحصیلات تکمیلی و پژوهشی دانشگاه اصفهان و همچنین از بیمارستان امید اصفهان و سرکار خانم دکتر سیمین همتی برای در اختیار قرار دادن نمونه هـای خون و اطلاعات پزشکی صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

منـابع:

1. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. Cell. 1991; 64(2): 235-248.

2. Tavassoli FA, Devillee P, (Eds). Pathology and genetics: tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization classification of tumors: 2003; Published by IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, F-69008 Lyon, France.

3. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology. 2008; 8th Ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

4. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 1992 3rd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins.

5. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 15: 4-9.

6. Huang Y, Shen XJ, Zou Q, Wang SP, Tang SM, Zhang GZ. Biological functions of microRNAs: a review. Journal of physiology and biochemistry, 2011; 67(1): 129-139.

7. Iuliano R, Vismara MM, Dattilo V, Trapasso, F, Baudi F, Perrotti N. The role of microRNAs in cancer susceptibility. BioMed research international. 2013.

8. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. .Nucleic Acids Research. 1988; 16: 1215.

9. Mohammad K, Hashemi SMS, Farahani FKA. Age at natural menopause in Iran. Maturitas. 2004; 49(4): 321-326.

10. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancerin Iran: an epidemiological review. Breast J. 2007; 13(4): 383-91.

11. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in. J Cell Mol Med. 2005; 9(1): 208-21.

12. Shen J, Ambrosone CB, DiCioccio RA, Odunsi K, Lele SB, Zhao H. A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. Carcinogenesis. 2008; 29(10): 1963-1966.

13. Catucci I, Yang R, Verderio P, Pizzamiglio S, Heesen L, Hemminki K, et al. Evaluation of SNPs in miR-146a, miR196a2 and miR- 499 as low-penetrance alleles in German and Italian familial breast cancer cases. Human mutation. 2010; 31(1): E1052-E1057.

14. Chen X, Wang G, Lu X, Gao P, Song Y, Sun J et al. Polymorphisms and haplotypes of the miR-148/152 family are associated with the risk and clinicopathological features of gastric cancer in a Northern Chinese population. Mutagenesis. 2014; 29(6): 401-407.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-17]