دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان‌نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی

بررسی فراوانی برخی پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با ژن *CDKN2B-AS1* در افراد مبتلا به سرطان معده

نگارش:

سمانه حسنی

اساتید راهنما:

دکتر علی‌اکبر فضایلی

دکتر محمد مأذنی

اساتید مشاور:

دکتر فرهاد پورفرضی

دکتر عباس یزدان بد

اسفندماه ۱۴۰۰

کد اخلاق:

IR.ARUMS.REC.1398.492

شماره پایان‌نامه: ۰۶۹

الله
بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی استان اردبیل

بسمه تعالی

گواهی اصالت پایان نامه

اینجانب ..... دانشجوی مقطع ..... رشته .....

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تایید می‌نمایم که :

- این پایان نامه بر اساس نتایج بررسیها/ تحقیقات انجام یافته توسط اینجانب تحت راهنمای خانم/آقای دکتر ..... بوده و بوسیله **خودم** انشا گردیده است و در صورت استفاده از نتایج پژوهش ها و یا آثار دیگران بلافاصله به مرجع مورد استفاده استناد شده است و در قسمت منابع و مآخذ مشخصات مرجع به طور کامل ذکر گردیده است.
- مسئولیت صحت مطالب مندرج در این پایان‌نامه به طور کامل با اینجانب است.
- این پایان نامه قبلا برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایین تر یا بالاتر) درسایر دانشگاه ها وموسسات آموزش عالی ارائه نشده است.
- کلیه حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه و هر گونه محصول مستخرج از آن اعم از مقالات، چاپ کتاب و ثبت اختراع به دانشگاه علوم پزشکی اردبیل تعلق دارد و هرگونه استفاده از اطلاعات و یا نتایج، واگذاری اطلاعات به افراد دیگر، چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و اقتباس از این پایان‌نامه بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ممنوع است.
- کلیه مقالات مستخرج از این پایان‌نامه تحت نام دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (Ardabil University of Medical sciences) به عنوان وابستگی نویسنده اول یا مسئول و با اطلاع و اجازه تمامی اساتید راهنما و مشاور به چاپ رسیده یا خواهد رسید.
- چنانچه در هر مقطع زمانی، خلاف مواردفوق ثابت شود، عواقب ناشی ازآن را می پذیرم و دانشگاه مجاز است با اینجانب مطابق با ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت برخورد قانونی، هیچ گونه ادعایی نخواهم داشت.

نام و نام خانوادگی دانشجو
امضا و تاریخ

- بدینوسیله **اصالت و صحت** نتایج این پایان نامه مورد تأیید اینجانب، .....استاد/اساتید راهنما می باشد.

نام و نام خانوادگی استاد/ اساتید راهنما
امضا و تاریخ

پس از حمد و ستایش خدای مهربانم که حامی و یاری‌گر
من در لحظه‌لحظه زندگی است
ماحصل آموخته‌هایم را تقدیم می‌کنم به
پدر و مادر عزیز
و خواهر مهربانم
نشانه‌های لطف خداوند در زندگی‌ام، آنان که بدون
وجودشان، لحظه‌ای یارای زیستن ندارم.

تقدیر و سپاس

از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر علی‌اکبر فضایلی و استاد محترم جناب آقای دکتر فرهاد پورفرضی به دلیل رهنمودهای ارزنده‌شان کمال تشکر و امتنان را دارم.

از جناب آقایان دکتر محمد ماذنی و دکتر عباس یزدان‌بد به‌پاس کمک‌های بی‌دریغشان سپاسگزارم.

تمامی عزیزان همکار در کلینیک گوارش ارس بیمارستان امام خمینی (ره) و مرکز تحقیقات گوارش و کبد استان اردبیل که در انجام مراحل این پژوهش مرا یاری نموده‌اند.

فهرست

عنوان
صفحه

چکیده:.....۱

فصل اول: مقدمه

(۱-۱) اهمیت موضوع و انگیزه تحقیق ۵

(۱-۲) اهداف و فرضیات طرح ۶

(۱-۲-۱) هدف کلی طرح ۶
(۱-۲-۲) اهداف اختصاصی طرح ۶
(۱-۲-۳) فرضیات ۶

(۱-۳) تعریف واژه‌های اختصاصی..... ۷

فصل دوم: بررسی متون

(۲-۱) سرطان ۸

(۲-۲) اپیدمیولوژی سرطان ۹

(۲-۳) سرطان معده ۱۰

(۲-۴) اپیدمیولوژی سرطان معده ۱۱

(۲-۵) معده.....۱۲

(۲-۵-۱) آناتومی معده ۱۲
(۲-۵-۲) مورفولوژی معده ۱۳
(۲-۵-۳) انواع سرطان معده ۱۴
(۲-۵-۴) طبقه‌بندی سرطان معده.....۱۴
(۲-۵-۴-۱) طبقه‌بندی بافتی.....۱۴
(۲-۵-۴-۲) طبقه‌بندی تشریحی (کالبدشناسی).....۱۵
(۲-۵-۵) تظاهرات بالینی ۱۵
(۲-۵-۶) تشخیص سرطان معده ۱۶
(۲-۵-۷) جلوگیری از ابتلا به سرطان معده ۱۷
(۲-۵-۸) عوامل خطرزای سرطان معده ۱۷
(۲-۵-۸-۱) سن.....۱۷
(۲-۵-۸-۲) جنس ۱۷

(۳-۸-۵-۲) تغذیه ۱۸
(۴-۸-۵-۲) استعمال دخانیات ۱۸
(۵-۸-۵-۲) عفونت هلیکوباکترپیلوری ۱۸
(۶-۸-۵-۲) عوامل ژنتیکی ۱۹
(۶-۲) پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) ۲۰
(۷-۲) RNA های غیرکدکننده ۲۱
(۱-۷-۲) LncRNA ۲۱
(۲-۷-۲) CDKN2B-AS1 ..... ۲۲
(۸-۲) پلی‌مورفیسم‌های *CDKN2B-AS1* ۲۴
(۹-۲) نقش *CDKN2B-AS1* در سرطان معده **۲۵**
(۱۰-۲) مروری بر منابع **۲۷**
(۱-۱۰-۲) مطالعات جهان ۲۷
(۲-۱۰-۲) مطالعات ایران ۳۵
(۱-۳) گروه‌های موردمطالعه ۴۲

فصل سوم: مواد و روش کار

(۲-۳) آماده‌سازی فرایند پژوهش ۴۲
(۱-۲-۳) نحوه اخذ نمونه خون و آماده کردن نمونه‌ها: ۴۲
(۳-۳) مواد و لوازم موردنیاز ۴۲
(۱-۳-۳) مواد و لوازم موردنیاز جهت نمونه‌گیری: ۴۲
(۲-۳-۳) مواد و لوازم موردنیاز جهت استخراج DNA ژنومی از لوکوسیت‌های خون محیطی به روش رسوب‌دهی نمک (Salting out): ۴۳
(۳-۳-۳) مواد و لوازم موردنیاز در الکتروفورز ژل آگارز جهت ارزیابی کیفیت DNA استخراج‌شده: ۴۴
(۴-۳-۳) مواد و لوازم موردنیاز جهت انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR): ۴۵
(۵-۳-۳) مواد و لوازم موردنیاز جهت الکتروفورز محصول PCR و ژنوتایپینگ نمونه‌ها: ۴۷
(۴-۳) بافرها و محلول‌های مورداستفاده در این تحقیق ۴۸
(۱-۴-۳) تهیه بافر لیز کننده گلبول‌های قرمز (ELB): ۴۸
(۲-۴-۳) تهیه بافر لیز کننده گلبول‌های سفید (LLB): ۴۸
(۳-۴-۳) تهیه محلول SDS 10% ۴۹
(۴-۴-۳) تهیه بافر TE: ۴۹
(۵-۴-۳) تهیه بافر TAE 1X: ۵۰
(۵-۳) روش کار ۵۰
(۱-۵-۳) دستورالعمل استخراج DNA ۵۰
(۲-۵-۳) ارزیابی کیفیت DNA استخراج‌شده، با استفاده از تکنیک الکتروفورز: ۵۲

(۱-۲-۵-۳) تهیه ژل آگارز ۱٪:.....۵۲
(۲-۲-۵-۳) آماده‌سازی و لود نمونه‌های DNA استخراج‌شده بر روی ژل:.....۵۲
(۳-۵-۳) ارزیابی کمیت DNA استخراج‌شده، با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر:.....۵۳
(۴-۵-۳) روش انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR):.....۵۴
(۱-۴-۵-۳) رقیق‌سازی پرایمرهای لیوفیلیزه.....۵۴
(۲-۴-۵-۳) روش انجام PCR.....۵۴
(۵-۵-۳) الکتروفورز محصول PCR و ژنوتایپینگ نمونه‌ها:.....۵۶
(۶-۵-۳) محاسبات آماری:.....۵۷

فصل چهارم: نتایج

(۱-۴) نتایج بررسی‌های مولکولی.....۶۰

(۱-۱-۴) ارزیابی کیفیت DNA استخراج‌شده به روش Salting out.....۶۰
(۲-۱-۴) ارزیابی کمیت DNA استخراج‌شده به روش Salting out.....۶۱
(۲-۴) نتایج حاصل از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) پلی‌مورفیسم‌های ژن *CDKN2B-AS1*.....۶۲
(۱-۲-۴) نتایج الکتروفورز محصولات PCR.....۶۲
(۳-۴) نتایج آنالیز آماری پلی‌مورفیسم‌های ژن *CDKN2B-AS1*.....**۶۷**
(۱-۳-۴) نتایج آنالیز آماری پلی‌مورفیسم rs2151280.....۶۷
(۱-۱-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs2151280 C>T.....۶۷
(۲-۱-۳-۴) بررسی فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs2151280 C>T.....۷۲
(۳-۱-۳-۴) بررسی تعادل هاردی-واینبرگ پلی‌مورفیسم rs2151280.....۷۳
(۴-۱-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها در الگوهای توارثی آلل‌های پلی‌مورفیسم rs2151280 C>T.....۷۴
(۲-۳-۴) نتایج آنالیز آماری پلی‌مورفیسم rs2383207.....۷۶
(۱-۲-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs2383207 T>C.....۷۶
(۲-۲-۳-۴) بررسی فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs2383207 T>C.....۷۷
(۳-۲-۳-۴) بررسی تعادل هاردی-واینبرگ پلی‌مورفیسم rs2383207.....۷۸
(۴-۲-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها در الگوهای توارثی آلل‌های پلی‌مورفیسم rs2383207 T>C.....۷۹
(۳-۳-۴) نتایج آنالیز آماری پلی‌مورفیسم rs496892.....۷۹
(۱-۳-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs496892 C>T.....۷۹
(۲-۳-۳-۴) بررسی فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs496892 C>T.....۸۴
(۳-۳-۳-۴) بررسی تعادل هاردی-واینبرگ پلی‌مورفیسم rs496892.....۸۵
(۴-۳-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها در الگوهای توارثی آلل‌های پلی‌مورفیسم rs496892 C>T.....۸۶
(۴-۳-۴) نتایج آنالیز آماری پلی‌مورفیسم rs1333049.....۸۸
(۱-۴-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs1333049 C>G.....۸۸
(۲-۴-۳-۴) بررسی فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs1333049 C>G.....۹۲
(۳-۴-۳-۴) بررسی تعادل هاردی-واینبرگ پلی‌مورفیسم rs1333049.....۹۴
(۴-۴-۳-۴) بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها در الگوهای توارثی آلل‌های پلیمورفیسم **rs1333049 C>G**.....۹۴
(۵-۳-۴) آنالیز هاپلوتایپ‌ها و بررسی لینکاژ یا پیوستگی ژنتیکی.....۹۶

فصل پنجم

(۵-۱) تأثیر فراوانی برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژن *ANRIL* بر ریسک بروز بیماری‌های مختلف ۱۰۶
(۵-۲) مقایسه نتایج مطالعات انجام‌شده مشابه با مطالعه حاضر ۱۱۲
(۵-۳) محدودیت‌های مطالعه ۱۱۸
(۵-۴) نتیجه‌گیری ۱۱۹
(۵-۵) پیشنهادات ۱۲۰

فهرست اشکال، جداول و نمودارها

شکل ۱-۲. نمایش موارد جدید ابتلا به سرطان به تفکیک قاره‌ها ۱۰
شکل ۲-۲. مناطق مختلف معده ۱۴
شکل ۳-۲. تظاهرات بالینی سرطان معده ۱۶
شکل ۴-۲. عفونت هلیکوباکترپیلوری در معده ۱۹
شکل ۵-۲. پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در افراد مختلف ۲۰
شکل ۶-۲. تصویری شماتیک از ناحیه ژنومی *ANRIL* و نحوه فعالیت آن در ارتباط با تغییرات متیلاسیونی. ۲۳
شکل ۷-۲. عملکرد *ANRIL* در تنظیم چرخه سلولی. ۲۴
شکل ۸-۲. نمونه‌ای از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی شناسایی‌شده در لوکوس *ANRIL* ۲۵
جدول ۱-۳: دستگاه‌های موردنیاز جهت استخراج DNA ۴۴
جدول ۲-۳. دستگاه‌های موردنیاز جهت الکتروفورز DNA استخراج‌شده و مستندسازی نتایج ۴۵
جدول ۳-۳. دستگاه‌های موردنیاز جهت ارزیابی کمی DNA استخراج‌شده ۴۵
جدول ۴-۳: اطلاعات مربوط به توالی پرایمرهای طراحی‌شده ۴۶
جدول ۵-۳. دستگاه‌های موردنیاز جهت انجام PCR ۴۷
شکل ۱-۳. نحوه اتصال پرایمرها به ژن ANRIL؛ سمت چپ مربوط به جایگاه (rs2151280 C>T) و سمت راست جایگاه (rs2383207 T>C) ۵۴
شکل ۲-۳. نحوه اتصال پرایمرها به ژن *ANRIL*؛ سمت چپ مربوط به جایگاه (rs496892 C>T) و سمت راست جایگاه (rs1333049 C>G) ۵۵
جدول ۶-۳. غلظت مواد موردنیاز جهت انجام واکنش PCR ۵۶
جدول ۷-۳. برنامه دمایی–زمانی PCR به تفکیک جایگاه‌ها ۵۶
شکل ۱-۴. الکتروفورز DNA ژنومیک استخراج‌شده ۶۰
شکل۲-۴. نمونه‌ای از ارزیابی کمی DNA استخراج‌شده با استفاده از نانودارپ ۶۱
شکل ۳-۴. تصویر الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن *ANRIL* rs2151280 ..... ۶۳
شکل ۴-۴. خروجی نرم‌افزار توالی‌یابی (DNA Sequencing) محصولات PCR (rs2151280) ۶۳
جدول ۱-۴. طول قطعات تکثیرشده در PCR پلی‌مورفیسم rs2151280 C>T ۶۳
شکل ۵-۴. تصویر الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن *ANRIL* rs2383207 ..... ۶۴
شکل ۶-۴. خروجی نرم‌افزار توالی‌یابی DNA Sequencing محصولات PCR (rs2383207 T>C) ۶۴
جدول ۲-۴. طول قطعات تکثیرشده در PCR پلی‌مورفیسم rs2383207 T>C ۶۴
شکل ۷-۴. تصویر الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن *ANRIL* rs496892 ..... ۶۵
شکل ۸-۴. خروجی نرم‌افزار توالی‌یابی (DNA Sequencing) محصولات PCR (rs496892 C>T) ۶۵
جدول ۳-۴. طول قطعات تکثیرشده در PCR پلی‌مورفیسم rs496892 C>T ۶۵
شکل ۹-۴. تصویر الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن *ANRIL* rs1333049 ..... ۶۶
شکل ۱۰-۴. خروجی نرم‌افزار توالی‌یابی (DNA Sequencing) محصولات PCR (rs1333049 C>G) ۶۶
جدول ۴-۴. طول قطعات تکثیرشده در PCR پلی‌مورفیسم rs1333049 C>G ۶۶
جدول ۵-۴. نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs2151280 ..... ۶۷
نمودار ۱-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل CT و TT ۶۸
جدول ۶-۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپی CC در مقابل TT در پلی‌مورفیسم rs2151280 C>T ۶۸
نمودار ۲-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل TT ۷۰

جدول ۷-۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپی CC در مقابل CT در پلی‌مورفیسم rs2151280 C>T ۷۰
نمودار ۳-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل CT ۷۱
جدول ۸-۴. نتایج مربوط به فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs2151280 ..... ۷۲
نمودار ۴-۴. نمایش فراوانی آلل‌های C در مقابل T ۷۳
جدول ۹-۴. بررسی تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت بیمار و سالم ۷۴
جدول ۱۰-۴. توزیع ژنوتیپی بر اساس ۳ مدل توارث آللی ۷۵
نمودار ۵-۴. نمایش فراوانی پلی‌مورفیسم rs2151280 در ۳ مدل ژنتیکی ۷۶
جدول ۱۱-۴. نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs2383207 ..... ۷۷
جدول ۱۲-۴. نتایج مربوط به فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs2383207 ..... ۷۷
جدول ۱۳-۴. بررسی تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت بیمار و سالم ۷۸
جدول ۱۴-۴. نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپی پلیمورفیسم rs496892 ..... ۷۹
نمودار ۶-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل TT و CT ۸۰
جدول ۱۵-۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپی CC در مقابل TT در پلی‌مورفیسم rs496892 C>T ۸۱
نمودار ۷-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل TT ۸۲
جدول ۱۶-۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپی CC در مقابل CT در پلی‌مورفیسم rs496892 C>T ۸۲
نمودار ۸-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل CT ۸۳
جدول ۱۷-۴. نتایج مربوط به فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs496892 ..... ۸۴
نمودار ۹-۴. نمایش فراوانی آلل‌های C در مقابل T ۸۵
جدول ۱۸-۴. بررسی تعادل هاردی- واینبرگ در جمعیت بیمار و سالم ۸۵
جدول ۱۹-۴. توزیع ژنوتیپی بر اساس ۳ مدل توارث آللی ۸۶
نمودار ۱۰-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs496892 در ۳ مدل ژنتیکی ۸۷
جدول ۲۰-۴. نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم rs1333049 ..... ۸۸
نمودار ۱۱-۴. نمایش فراوانی آلل‌های CC در مقابل CG و GG ۸۹
جدول ۲۱-۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپی CC در مقابل GG در پلی‌مورفیسم rs1333049 C>G ۸۹
نمودار ۱۲-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل GG ۹۰
جدول۲۲-۴. مقایسه فراوانی ژنوتیپی CC در مقابل CG در پلی‌مورفیسم rs1333049 C>G ۹۱
نمودار ۱۳-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپ‌های CC در مقابل CG ۹۲
جدول ۲۳-۴. نتایج مربوط به فراوانی آللی پلی‌مورفیسم rs1333049 ..... ۹۲
نمودار ۱۴-۴. نمایش فراوانی آلل‌های C در مقابل G ۹۳
جدول ۲۴-۴. بررسی تعادل هاردی-واینبرگ در جمعیت بیمار و سالم ۹۴
جدول ۲۵-۴. توزیع ژنوتیپی بر اساس ۳ مدل توارث آللی ۹۵
نمودار ۱۵-۴. نمایش فراوانی ژنوتیپهای پلی‌مورفیسم rs1333049 در ۳ مدل ژنتیکی ۹۶
جدول ۲۶-۴. توزیع هاپلوتایپ‌ها در گروه سالم و بیمار و کل جمعیت ۹۷
نمودار ۱۶-۴. نمایش معناداری هاپلوتایپ‌ها در گروه بیمار و سالم ۹۹
شکل ۱۱-۴. نمایش رابطه همبستگی SNP ها ۱۰۰
جدول ۲۷-۴. توزیع هاپلوتایپ‌ها در گروه سالم و بیمار و کل جمعیت ۱۰۱

اختصارات:

Allo-HSCT	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
AML	Acute Myeloid Leukemia
ASPCR	Allele-Specific Polymerase Chain Reaction
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia
CCRCC	Clear cell renal cell carcinoma
CDKN2B-AS1	Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors 2B Antisense RNA1
CHD	Coronary Heart Disease
ECG	Early gastric cancer
ENCODE	Encyclopedia of DNA Elements
GWAS	Genome-Wide Association Study
HWE	Hardy–Weinberg Equilibrium
INK4	Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4
IS	Ischemic Stroke
LncRNA	Long non-coding RNA
PRC	Polycomb Repressive Complex
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TCCUB	Transitional Cell Carcinoma of Urinary Bladder

بررسی فراوانی برخی پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با ژن *CDKN2B-AS1* در افراد مبتلا به سرطان معده

چکیده:

زمینه: علی‌رغم پیشرفت‌های قابل‌توجه در علوم پزشکی، سرطان همچنان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های قرن حاضر و دومین علت مرگ‌ومیر بعد از بیماری‌های قلب و عروق مطرح است. سرطان معده یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های انسانی و ششمین سرطان شایع جهان است. این سرطان، با حدود ۱,۰۸۹,۱۰۳ مورد جدید ابتلا و ۷۶۸,۷۹۳ مورد مرگ در سال ۲۰۲۰، به‌عنوان سومین علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان گزارش شده‌است. عوامل خطر سرطان معده شامل رژیم غذایی، چاقی، مصرف الکل و سیگار، عفونت هلیکوباکترپیلوری و عوامل ژنتیکی می‌باشند. عوامل ژنتیکی عمدتاً به ژن‌های درگیر در سرطان اشاره دارد که نقش بسزایی در تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، انکوژن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور، تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی، ژن‌های ترمیم DNA و مولکول‌های سیگنالینگ دارند. مؤلفه‌های اصلی عوامل ژنتیکی، جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌ها هستند که اثر خود را با تغییر میزان بیان یا عملکرد پروتئین‌ها ایجاد می‌کنند. ژن *CDKN2B-AS1* یکی از مهم‌ترین ژن‌های دخیل در سرطان‌های انسانی، به‌ویژه سرطان معده بوده و در بسیاری از سرطان‌ها نقش پروانکوژنیک دارد. پلی‌مورفیسم‌ها عامل تفاوت‌های فردبه‌فرد در حساسیت نسبت به استعداد ابتلا به بیماری و پاسخ به درمان دارویی هستند؛ بنابراین، مشخص کردن انواع ژنوتیپ‌های مختلف که افراد را مستعد ابتلا به سرطان معده می‌کنند، می‌تواند در غربالگری، تشخیص و درمان بسیار مفید باشد.

هدف: مقایسه فراوانی برخی پلی‌مورفیسم‌های وابسته به ژن *CDKN2B-AS1* در افراد مبتلا به سرطان معده و افراد سالم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی ۲۲۸ نفر (۱۱۸ فرد مبتلا به سرطان معده به‌عنوان گروه مورد و ۱۱۰ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل یا شاهد) از کلینیک ارس بیمارستان امام خمینی (ره) و مرکز تحقیقات گوارش و کبد اردبیل انتخاب گردیدند. نمونه‌های خون کامل از افراد موردمطالعه جهت استخراج DNA و تعیین

پلی‌مورفیسم‌های ژن *CDKN2B-AS1* با استفاده از تکنیک Tetra-Primer ARMS-PCR جمع‌آوری گردید و در پایان، نتایج توسط آزمون‌های آماری t-test و X^2 مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند.

نتایج: پس از آنالیز داده‌ها، فروانی ۳ پلی‌مورفیسم rs1333049، rs496892 و rs2151280 در دو گروه سالم و بیمار، از اختلاف معناداری برخوردار بود ($p<۰/۰۵$)؛ اما پلی‌مورفیسم rs2383207 در مطالعه ما، فراوانی نسبتاً یکسانی در دو گروه موردمطالعه از خود نشان داد ($p>۰/۰۵$). همچنین، پس از انجام تست‌های تکمیلی مشخص شد، افراد با هاپلوتایپ CCTG، کمتر و افراد با هاپلوتایپ‌های TTTG، CTTG و TTTC، بیشتر در معرض ابتلا به سرطان معده هستند.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما نشان داد برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژن *ANRIL* یا *CDKN2B-AS1* با افزایش ریسک بروز سرطان معده همراه بوده و برخی دیگر اثر محافظت‌کننده در برابر بروز این سرطان داشتند. می‌توان گفت، هریک از پلی‌مورفیسم‌های rs1333049، rs496892 و rs2151280 می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی (بیومارکر) در تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی سرطان معده نقش بسزایی داشته باشند که این مستلزم انجام تحقیقات بیشتر و گسترده‌تر است.

کلمات کلیدی: سرطان معده، RNA غیرکدکننده بلند، *CDKN2B-AS1*، انکوژن، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی