

Original article

## SNP-SNP Interactions and Gastric Cancer Susceptibility in Ardabil Province

Homa Akhavan Aghghaleh, Najmeh Ranji\*, Hadi Habibollahi

Department of Biology, Faculty of Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran.

\* **Corresponding author.** Tel: +981333424080, Fax: +981333447060, E-mail: [n\\_ranji@iaurasht.ac.ir](mailto:n_ranji@iaurasht.ac.ir)

### Article info

#### Article history:

Received: Oct 2, 2024

Accepted: Jan 26, 2025

#### Keywords:

Gastric Cancer

SNP

Ardabil

### ABSTRACT

**Background:** Gastric cancer is a type of malignancy that affects the digestive system. Symptoms of gastric cancer are often hard to detect in the early stages, and become more noticeable only after cancer cells have grown inside the stomach wall and spread to other parts of the body. The genetic code of the cancer cells is located within the genome. Synonymous and non-synonymous mutations are two subgroups of SNP codes. The purpose of this study was to investigate the correlation between genetic variants and susceptibility to gastric cancer in Ardabil province.

**Methods:** The distribution of variants in the genomic DNA of 150 volunteers from the general population of Ardabil was determined using whole exome sequencing. Databases such as Iranome, Alfa, GnomAD, and 1000G were used to compare allele frequencies. After calculating the frequency of variants using standard methods, Pearson correlation was utilized to statistically analyze their correlation with age-standardized incidence rates (ASRs) for gastric cancer in related populations. A p-value below 0.05 was deemed statistically significant for all analyses. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 25.

**Results:** Significant differences in 19 variants, including rs10061133, rs1050631, rs12220909, rs12983273, rs1695, rs2274223, rs2292832, rs2294008, rs2505901, rs2976391, rs33927012, rs3744037, rs3745469, rs4789936, rs4986790, rs4986791, rs6194, rs63750447, and rs6505162 were found between the general population of Ardabil and other populations. A statistically significant difference was observed and reported at the 0.05 and 0.01 levels in relation to the correlation between the desired variants.

**Conclusion:** Results suggest a correlation between gene variants in carcinogenesis, highlighting the need for functional studies on gene cooperation in gastric cancer development.

How to cite this article: Akhavan Aghghaleh H, Ranji N, Habibollahi H. SNP-SNP Interactions and Gastric Cancer Susceptibility in Ardabil Province. Ardabil Univ Med Sci. 2024;24(3):364-387.

## Extended Abstract

**Background:** Gastric cancer is a type of malignancy that affects the digestive system. Symptoms of gastric cancer are often hard to detect in the early stages, and become more noticeable only after cancer cells have grown inside the stomach wall and spread to other parts of the body. The incidence of gastric cancer is 5.6%, according to GLOBOCAN 2020, and it is the fourth leading cause of cancer deaths globally. Males are more likely to have this type of cancer, ranking fourth among them. However, it is less significant among the most common cancers among women. The Asian population saw a 75.3% increase in gastric cancer cases out of the 1,089,103 new cases. Furthermore, the Asian population was responsible for 74.8% of the deaths. Gastric cancer is estimated to have an age-standardized incidence rate of 11.1% worldwide, with 39.1% occurring in Ardabil province in northwest Iran. The genetic code of the cancer cells is located within the genome. Synonymous and non-synonymous mutations are two subgroups of SNP codes. The purpose of this study was to investigate the correlation between genetic variants and susceptibility to gastric cancer in Ardabil province.

**Methods:** The distribution of variants in the genomic DNA of 150 volunteers from the general population of Ardabil was determined using whole exome sequencing. Birth and residence in Ardabil were the criteria for the general population group's inclusion, while the exclusion criteria were having cancer and having first-degree relatives with any type of cancer, and having gastrointestinal disorders or diseases associated with deficiencies in the DNA repair system. Databases such as Iranome, Alfa, GnomAD, and 1000G were used to compare allele frequencies. After calculating the frequency of variants using standard methods, Pearson correlation was utilized to statistically analyze their correlation with age-standardized incidence rates (ASRs) for gastric cancer in related populations. The Ethics Committee of Islamic Azad University-Rasht Branch (Approval ID:

IR.IAU.RASHT.REC.1398.057) has approved the ethical and regulatory issues associated with the collection of human specimens for research purposes. Frequency of variants was calculated using standard methods. Differences in frequency between groups were compared using the Pearson correlation test. A p-value below 0.05 was deemed statistically significant for all analyses. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 25.

**Results:** A statistically significant difference was observed and reported at the 0.05 and 0.01 levels in relation to the correlation between the desired variants. The rs12983273 variant is correlated with rs1050631, rs2292832, rs1695, rs2505901, rs33927012, rs4789936, and rs6194 variants at the 0.05 level, and with rs63750447 variants. rs3744037, rs4986790, and rs4986791 were correlated at the 0.01 level. The rs1695 variant has a correlation at the 0.05 level with rs12983273, rs2274223, rs2294008, rs3744037, rs4789936, rs4986790, rs4986791, rs6194, and rs63750447, and at the 0.01 level with variants rs1050631, rs2292832, rs2505901, and rs33927012. The rs2274223 variant is correlated with rs1050631, rs1695, rs2505901, rs33927012, and rs6194 at the 0.05 level, and with the rs2292832 and rs2294008 variants at the 0.01 level. The rs2292832 variant is correlated with rs12983273, rs3744037, rs4789936, and rs63750447 variants at the 0.05 level, and with rs1050631, rs1695, rs2274223, rs2294008, rs2505901, rs33927012, and rs6194 at the 0.01 level. The rs2294008 variant is correlated with rs1050631, rs1695, rs2505901, rs33927012, and rs6194 at the 0.05 level, and with the rs2274223 and rs2292832 variants at the 0.01 level. The rs2505901 variant has a correlation at the 0.05 level with rs12983273, rs2274223, rs2294008, rs3744037, rs4789936, rs4986790, rs4986791, and rs63750447, and at the 0.01 level with variants rs1695, rs2292832, rs2505901, rs33927012, and rs6194. The rs33927012 variant is correlated with rs12983273, rs2274223, rs2294008, rs3744037, rs4789936, rs4986790, and

rs63750447 variants at the 0.05 level, and with rs1050631, rs1695, rs2292832, rs2505901, and rs6194 at the 0.01 level. The rs3744037 variant is correlated with rs1050631, rs1695, rs2292832, rs2505901, rs33927012, rs4986791, and rs6194 variants at the 0.05 level, and with the rs12983273 and rs63750447 variants at the 0.01 level. The rs4789936 variant is correlated with rs12983273, rs1695, rs2292832, rs2505901, rs33927012, rs4986791, and rs63750447 variants at the 0.05 level. The rs4986790 variant is correlated with rs1050631, rs1695, rs2505901, rs33927012, rs4789936, and rs6194 variants at the 0.05 level, and with the rs12983273, rs3744037, rs4986791, and rs63750447 at the 0.01 level. The rs4986791 variant is correlated with rs1050631, rs1695, rs2505901, rs33927012, rs4789936, and rs6194 variants at the 0.05 level, and with the rs12983273, rs3744037, rs4986791, and rs63750447 at the 0.01 level. The rs6194

variant is correlated with rs12983273, rs1695, rs2274223, rs2294008, rs3744037, rs4986791, and rs63750447 variants at the 0.05 level, and with rs1050631, rs2292832, rs2505901, rs33927012 at the 0.01 level. The rs63750447 variant is correlated with rs1050631, rs1695, rs2292832, rs2505901, rs33927012, rs4789936, and rs6194 variants at the 0.05 level, and with rs12983273 variants. rs3744037, rs4986790, and rs4986791 were correlated at the 0.01 level.

**Conclusion:** Genetics plays a role in causing cancer in humans, referring to the characteristics of a person at the genome level. Its main components are mutations and polymorphisms that affect protein function by changing expression levels. Results suggest a correlation between gene variants in carcinogenesis, highlighting the need for functional studies on gene cooperation in gastric cancer development.

## ارتباط میان همبستگی پلی مورفیسم‌ها و استعداد ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل

هما اخوان آق قلعه، نجمه رنجی\*، هادی حبیب‌اللهی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران  
\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۸۰۱۳۳۳۴۲۴۰۸۰، فاکس: ۰۶۰۱۳۳۳۴۴۷۰۶۰، پست الکترونیک: n\_ranji@iaurasht.ac.ir

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان معده یکی از بدخیمی‌های دستگاه گوارش است. علائم سرطان معده در مراحل اولیه و پس از رشد سلول‌های سرطانی در داخل دیواره معده به سختی قابل تشخیص است تا زمانی که به سایر قسمت‌های بدن گسترش یابد. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) مرتبط با استعداد ابتلاء به سرطان در مناطق کدکننده یا غیر کدکننده ژنوم قرار دارند. جهش‌های مترادف و غیر مترادف دو زیرگروه از کدهای SNP هستند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی همبستگی میان واریانت‌ها در اعطای استعداد ابتلاء به سرطان معده در استان اردبیل بود.

**روش کار:** توالی‌یابی کل اگزوم (Whole Exome Sequencing) برای تعیین توزیع واریانت‌ها در DNA ژنومی ۱۵۰ داوطلب از جمعیت عمومی اردبیل استفاده شد. فراوانی‌های آللی با پایگاه‌های داده‌ای مانند GnomAD، Alfa، Iranome و 1000G مقایسه گردیده و پس از محاسبه فراوانی واریانت‌ها با استفاده از روش‌های استاندارد، ارتباط آن‌ها با نرخ‌های بروز استاندارد شده براساس سن (ASR) برای سرطان معده در جمعیت‌های مرتبط با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون تجزیه و تحلیل آماری شدند. برای همه تجزیه و تحلیل‌ها، مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از IBM SPSS Statistics نسخه ۲۵ استفاده شد.

**یافته‌ها:** نوزده واریانت شامل rs1006113، rs12220909، rs1050631، rs12983273، rs1695، rs2274223، rs2292832، rs2294008، rs2505901، rs2976391، rs33927012، rs3744037، rs3745469، rs4789936، rs4986790، rs4986791، rs6194 و rs63750447 بین جمعیت عمومی و اردبیل به طور معنی‌داری واجد اختلاف فراوانی بودند. متعاقباً اختلاف‌های معنی‌دار آماری مرتبط با همبستگی میان واریانت‌های مورد نظر در سطوح ۰/۰۵ و ۰/۰۱ مشاهده و گزارش دهی گردیدند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج بدست آمده، شامل وجود اختلاف معنی‌دار میان فراوانی واریانت‌ها در جمعیت اردبیل با سایر جمعیت‌ها و نیز همبستگی مشاهده گردیده بین واریانت‌های ژن‌های درگیر در فرایند سرطان‌زایی، لزوم انجام مطالعات عملکردی در زمینه همراهی و همبستگی ژن‌های مختلف را در فرایند سرطان‌زایی معده در جمعیت استان اردبیل پیشنهاد می‌نمایند.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان معده، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، اردبیل

دریافت: ۱۴۰۳/۷/۱۱ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۷

**مقدمه**

سرطان معده با تکثیر کنترل نشده سلول‌های معده آغاز می‌گردد. علیرغم کاهش بروز، این سرطان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در سراسر جهان است. بر اساس GLOBOCAN 2020، سرطان معده با ۵/۶ درصد در رتبه پنجم شیوع قرار دارد. با این حال، چهارمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است. این نوع سرطان در مردان شایع‌تر است و در بین مردان رتبه چهارم را دارد. اما در میان سرطان‌های رایج در زنان کمتر قابل توجه است. از ۱۰۰۸۹۰۱۰۳ مورد جدید سرطان معده، ۷۵/۳ درصد (۸۱۹،۹۴۴ مورد) در جمعیت آسیایی رخ داده است. علاوه بر این، جمعیت آسیایی ۷۴/۸ درصد از موارد مرگ و میر را به خود اختصاص داده است. نرخ بروز استاندارد شده سنی (ASR) برای سرطان معده در سراسر جهان ۱۱/۱ درصد برآورد شد. آسیای شرقی، با بالاترین میزان بروز، دارای ASR معادل ۲۲/۴ است. مردان و زنان در این منطقه به ترتیب ASR برابر ۳۲/۵ و ۱۳/۲ داشتند [۱].

استان اردبیل در شمال غربی ایران قرار دارد. بر اساس ASR ۴۹/۱ برای مردان و ۲۵/۴ برای زنان در این منطقه، در مقایسه با جمهوری کره (۳۹/۷ برای مردان و ۱۷/۶ برای زنان)، جمعیت آن در میان بیشترین شیوع مبتلا به سرطان معده است [۲]. در بین انواع سرطان معده، نشان داده شده است که نوع کاردیا در منطقه اردبیل در مقایسه با برخی از کشورهای اروپایی، ایالات متحده آمریکا، ژاپن و کره به طور قابل توجهی بالاتر است. بیشترین میزان بروز سرطان معده، به ویژه نوع کاردیا، در منطقه اردبیل فرصت استثنایی برای بررسی علت آن است [۳].

از طریق مطالعات گسترده ژنومی (GWAS)، بیش از ۴۳۰ جایگاه مرتبط با سرطان شناسایی شده است [۴]. چندین GWAS (مطالعه همبستگی سراسر ژنوم یا مطالعه همبستگی سراسر ژنوم که در دانش ژنتیک یک بررسی سراسری ژنوم بر روی مجموعه‌ای از

واریانت‌های ژنتیکی فردی در افراد مختلف می‌باشد) برای سرطان معده انجام شده است که منجر به تعیین مکان‌های مرتبط با سرطان می‌شود. SNP‌های مرتبط با استعداد ابتلا به سرطان در مناطق کد کننده یا غیر کد کننده ژنوم قرار دارند. واریانت‌های موجود در مناطق کد کننده شامل واریانت‌های نامترادف<sup>۱</sup> می‌باشند که باعث جایگزینی یک اسید آمینه توسط اسید آمینه دیگر گردیده و در صورت تغییر شکل فضایی پروتئین و یا مکانیسم‌های دیگر می‌توانند بر میزان فعالیت پروتئین تأثیر گذاشته و استعداد ابتلا به بیماری‌ها را به عنوان پیامد خود ایجاد نمایند. دسته دیگر شامل جهش‌های مترادف<sup>۲</sup> می‌باشند که تغییری در اسید آمینه موجود در جایگاه جهش ایجاد نمی‌نمایند [۵]. علیرغم اینکه روی توالی اسید آمینه تأثیر نمی‌گذارد، واریانت‌های مترادف ممکن است سطح بیان و عملکرد محصول ژن را از طریق اصلاح پس از رونویسی، پایداری سرعت ترجمه mRNA، شکست اتصال پروتئین‌های تنظیم کننده در برهم‌کنش با برخی اگزون‌ها و تأثیر بر سینتیک ترجمه، تغییر دهند. به دنبال آن کاهش سرعت سنتز پروتئین و/یا اصلاح، و در نهایت تغییر محل مکث، که ممکن است منجر به ترکیب متفاوتی از پروتئین شود. گونه‌های غیر کد کننده در توالی‌های مداخله‌گر و بین ژنی قرار دارند و بیش از ۹۰ درصد تغییرات بین فردی را تشکیل می‌دهند. بسته به محل واریانت، ممکن است در تنظیم بیان ژن با ذخیره عناصر پاسخ مانند پروموتورها و تقویت‌کننده‌ها و همچنین پردازش پس از رونویسی و ترجمه نقش داشته باشد [۶].

به دنبال گزارش‌دهی مشاهده ارتباط معنی‌دار میان نوزده واریانت ژنومی (از میان ۲۶۳ واریانت مورد مطالعه، شامل واریانت‌های rs10061133، rs1695، rs12983273، rs12220909، rs1050631، rs2505901، rs2294008، rs2292832، rs2274223

<sup>1</sup> Nonsynonymous

<sup>2</sup> Synonymous

ایران، برای بررسی نمونه‌های خون محیطی خود را ارائه کردند. نتایج گزارش شده پیشین مبنی بر وجود نوزده واریانت واجد ارتباط معنی‌دار آماری با ابتلا به سرطان معده به عنوان مبنای مطالعات همبستگی و معیار ورود انتخاب گردیدند.

#### Whole Exome Sequencing (WES)

روش WES جهت دستیابی به اطلاعات ژنومی افراد شرکت کننده انجام پذیرفته بود. DNA ژنومی از نمونه بیمار (خون محیطی واجد ضد انعقاد EDTA) با استفاده از روش خالص‌سازی DNA مبتنی بر غشای سیلیسی که توسط شرکت سازنده توصیه شده است (QIAGEN, QIAamp DNA Blood Mini Kit, آلمان) جدا شد. کیفیت استخراج با استفاده از فلورومتر Qubit4 (Thermo Fisher Scientific, USA) تأیید شد. در مجموع ۱/۰ میکروگرم از DNA ژنومی در هر نمونه برای تهیه نمونه DNA استفاده شد. کتابخانه‌های توالی‌یابی با استفاده از کیت Agilent SureSelect Human All Exon V7 (Agilent Technologies, CA, USA) به دنبال دستورالعمل‌های سازنده ایجاد شدند. کدهای شاخص برای صفات توالی به هر نمونه اضافه شد. تکه تکه شدن با استفاده از یک سیستم برشی هیدرودینامیکی (کوواریس، ماساچوست، ایالات متحده آمریکا) برای تولید قطعات ۱۸۰-۲۸۰ جفت باز انجام شد. اورهنگ‌های باقی مانده با استفاده از فعالیت‌های اگزونوکلئاز/پلیمراز به انتهای صاف تبدیل شدند و سپس آنزیم‌ها حذف شدند. پس از آدنیلایسیون انتهای 3' قطعات DNA، الیگونوکلئوتیدهای آداپتور متصل شدند. قطعات DNA با مولکول‌های آداپتور در هر دو انتها به طور انتخابی در یک واکنش PCR غنی شدند. کتابخانه‌های گرفته شده در واکنش PCR برای افزودن برچسب‌های شاخص برای هیبریداسیون، غنی‌تر شدند. محصولات با استفاده از سیستم Beckman Coulter AMPure XP (بورلی، USA)

rs2976391، rs33927012، rs3744037، rs3745469، rs4789936، rs4986790، rs4986791، rs6194، rs63750447 و rs6505162) با ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل توسط گروه حاضر [۷]، در مطالعه کنونی سعی بر گزارش دهی ارتباط میان همبستگی واریانت‌های مختلف برای اعطای استعداد ابتلا به سرطان معده در جمعیت عمومی استان اردبیل گردیده است. مطالعه حاضر محصول پایان نامه تحصیلی جهت اخذ درجه دکتری تخصصی «بررسی تغییرات ژنومی مرتبط با سرطان معده در جمعیت استان اردبیل» در مقطع دکترای رشته زیست‌شناسی، گرایش سلولی و مولکولی در گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت می‌باشد.

#### روش کار

##### طراحی مطالعه

به کلیه شرکت کنندگان رضایت‌نامه آگاهانه امضا شده مبنی بر بررسی نمونه‌های خون محیطی طبق قوانین اخلاقی وزارت بهداشت ایران ارائه شد. صد و پنجاه فرد سالم در سنین ۱۸ تا ۳۵ سال (میانگین سنی ۳۲/۳۲±۶/۲۷) در این مطالعه به عنوان جمعیت عمومی وارد شدند. در این گروه ۸۶ نفر (۵۷/۳٪) مرد بودند. معیارهای ورود برای گروه عمومی، تولد و سکونت در اردبیل بود، در حالی که معیارهای خروج، داشتن سرطان، داشتن بستگان درجه یک مبتلا به هر نوع سرطان و داشتن اختلالات گوارشی یا بیماری‌های مرتبط با نقص سیستم ترمیم DNA بود. علاوه بر این، داشتن یکی از بستگان مبتلا به سرطان، معیار خروج بود. موارد اخلاقی و مقرراتی مربوط به جمع‌آوری نمونه‌های انسانی برای اهداف پژوهشی به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت (شناسه تأیید: IR.IAU.RASHT.REC.1398.057) رسید. همه شرکت کنندگان رضایت‌نامه امضا شده آگاهانه، مطابق با قوانین اخلاقی وزارت بهداشت



آماري معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS-25 استفاده شد.

### یافته‌ها

فراوانی واریانت‌های مورد بررسی در جمعیت مورد مطالعه (استان اردبیل)، ایران (بر اساس پایگاه داده‌ای Iranome) و جمعیت‌های جهانی (بر اساس پایگاه‌های داده‌ای ژنومی Alfa، GnomAD، 1000G و ExAC) در جدول ۱ ذکر گردیده‌اند.

واریانت‌های rs12220909، rs1050631، rs2292832، rs2274223، rs1695، rs12983273، rs2294008، rs2505901، rs2976391، rs33927012، rs3745469، rs3744037، rs4789936، rs4986790، rs4986791، rs6194، rs63750447 و rs6505162 از نظر آماری واجد اختلاف معنی‌دار میان جمعیت اردبیل و جمعیت‌های جهانی بودند (جدول ۲) [۷].

خالص‌سازی شدند و با استفاده از سنجش DNA با حساسیت بالا Agilent بر روی سیستم Agilent Bioanalyzer 2100 اندازه‌گیری شدند. سپس کتابخانه‌های واجد شرایط با استفاده از توالی سنجی NovaSeq 6000 Illumina توالی‌یابی شدند. کنترل کیفیت داده‌ها، تجزیه و تحلیل و تفسیر بر روی سرور HP نسل G9 با استفاده از سیستم عامل مبتنی بر یونیکس انجام شد. تجزیه و تحلیل و طبقه‌بندی انواع از پایگاه‌های داده و منابع مربوطه انجام شد [۸،۹].

### تجزیه و تحلیل آماری

آمار توصیفی واریانت‌ها به صورت فراوانی ارائه شده و فراوانی واریانت‌ها با استفاده از روش‌های استاندارد محاسبه شد. تفاوت در فراوانی بین گروه‌ها با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون مقایسه شد. برای همه تجزیه و تحلیل‌ها، مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ از نظر

جدول ۱. فراوانی جمعیتی واریانت‌های واجد اختلاف آماری معنی‌دار در دیتابیس‌های مختلف جهانی (اعداد داخل پرانتز نشان‌دهنده نسبت الل‌های واریانت مورد نظر به کل الل‌های جمعیت مورد محاسبه است)

Variant	Ardabil (Present study)	Iran (Iranome)	Alfa (NCBI)	1000G	GnomAD	ExAC
rs10061133	0.13 (39/300)	0.1269 (203/1600)	0.09119 (6068/66544)	0.1222 (612/5008)	0.084823 (11891/140186)	0.111057 (13122/118156)
rs1050631	0.27 (81/300)	0.3281 (525/1600)	0.351616 (116600/331612)	0.2628 (1316/5008)	0.300407 (42072/140050)	0.322530 (38852/120460)
rs12220909	0.003 (1/300)	0.01 (16/1600)	0.00075 (14/18670)	0.0381 (191/5008)	0.010027 (1406/140220)	0.0097 (15/1554)
rs12983273	0.11 (33/300)	0.1363 (218/1600)	0.136579 (20044/146758)	0.1556 (779/5008)	-	-
rs1695	0.33 (100/300)	0.3187 (510/1600)	0.327346 (115125/351692)	0.3526 (1766/5008)	0.365783 (51124/139766)	0.333481 (39957/119818)
rs2274223	0.42 (126/300)	0.3619 (579/1600)	0.322465 (101407/314474)	0.2985 (1495/5008)	0.312016 (43691/140028)	0.284556 (34355/120732)
rs2292832	0.51 (153/300)	0.6439 (1011/1570)	0.298214 (46411/155630)	0.3866 (1936/5008)	0.302263 (42344/140090)	0.3878 (1684/4342)
rs2294008	0.4 (120/300)	0.41 (656/1600)	0.451005 (147806/327726)	0.4052 (2029/5008)	0.450188 (63101/140166)	0.46265 (10281/22222)
rs2505901	0.32 (96/300)	0.4543 (725/1596)	0.49007 (13417/27378)	0.4026 (2016/5008)	0.485047 (67860/139904)	0.49211 (45747/92960)
rs2976391	0.57 (171/300)	0.5125 (818/1596)	0.45271 (34413/76016)	0.4038 (2022/5008)	-	-
rs33927012	0.05 (15/300)	0.02562 (41/1600)	0.012996 (2869/220756)	0.0094 (47/5008)	0.009211 (1291/140156)	0.012545 (1523/121404)
rs3744037	0.2 (60/300)	0.1663 (266/1600)	0.167581 (37281/222466)	0.2143 (1073/5008)	0.180904 (25311/139914)	0.176251 (21190/120226)
rs3745469	0.24 (72/300)	0.1746 (265/1518)	0.094001 (21495/228668)	0.0791 (396/5008)	0.067609 (9480/140218)	-

rs4789936	0.54 (162/300)	0.5094 (815/1600)	0.494399 (108136/218722)	0.4407 (2207/5008)	0.473330 (66216/139894)	-
rs4986790	0.03 (10/300)	0.06563 (105/1600)	0.057911 (15858/273836)	0.0599 (300/5008)	-	0.059897 (7262/121242)
rs4986791	0.03 (10/300)	0.0625 (100/1600)	0.056893 (17150/301444)	0.0407 (204/5008)	0.047489 (6655/140138)	0.055243 (6671/120758)
rs6194	0.003 (1/300)	0.00125 (2/1600)	0.002012 (317/157528)	0.0198 (99/5008)	0.003720 (521/140070)	0.007785 (944/121266)
rs63750447	0.00667 (2/300)	0.000625 (1/1600)	0.00021 (5/23408)	0.0052 (26/5008)	0.000765 (107/139794)	0.002779 (337/121288)
rs6505162	0.58 (174/300)	0.5646 (874/1548)	0.455066 (69718/153204)	0.4978 (2493/5008)	-	-

جدول ۲. واریانت‌های واجد اختلاف معنی‌دار آماری شامل فراوانی اللهای منتخب در جمعیت مورد مطالعه و جمعیت‌های ایران، اروپا و جهان بر اساس ASR (گزارش شده در مطالعه پیشین [۷])

Variant	Ardabil*	Iran	Europe	World	Pearson Cor **	$p\text{-value}_1$	Pearson Cor ***	$p\text{-value}_2$
rs10061133	0.13	0.127	0.097	0.091	0.741	0.259	0.998	0.038
rs1050631	0.27	0.33	0.36	0.35	-0.973	0.027	-0.983	0.118
rs12220909	0.003	0.01	0.0009	0.0007	0.057	0.943	1.0	0.004
rs12983273	0.107	0.136	0.138	0.136	-0.983	0.017	-0.990	0.090
rs1695	0.297	0.319	0.326	0.327	-0.994	0.006	-0.998	0.035
rs2274223	0.42	0.36	0.32	0.32	0.964	0.036	0.996	0.054
rs2292832	0.51	0.64	0.7	0.7	-0.983	0.017	-0.996	0.054
rs2294008	0.35	0.41	0.45	0.45	-0.964	0.036	-0.996	0.054
rs2505901	0.32	0.45	0.5	0.49	-0.986	0.014	-0.991	0.085
rs2976391	0.57	0.51	0.46	0.45	0.944	0.056	1	0.006
rs33927012	0.05	0.02	0.01	0.01	0.992	0.008	0.996	0.054
rs3744037	0.2	0.166	0.163	0.167	0.976	0.024	0.983	0.116
rs3745469	0.24	0.17	0.1	0.09	0.930	0.070	1.0	0.016
rs4789936	0.54	0.51	0.51	0.5	0.988	0.012	0.987	0.101
rs4986790	0.03	0.06	0.06	0.06	-0.985	0.015	-0.996	0.054
rs4986791	0.03	0.06	0.06	0.06	-0.985	0.015	-0.996	0.054
rs6194	0.003	0.001	0.0001	0.0005	0.972	0.028	0.978	0.135
rs63750447	0.007	0.0006	0	0.0002	0.991	0.009	0.994	0.070
rs6505162	0.58	0.56	0.46	0.45	0.780	0.220	1.0	0.010

\* Our results

\*\*Comparing our results with Iran, Europe, and World

\*\*\* Comparing our results with Europe and World

تجزیه و تحلیل آماری با روش پیرسون موید وجود همبستگی و همراهی واریانت‌های مختلف در راستای اعطای استعداد سرطانی در جمعیت استان اردبیل بود. واریانت rs1050631 با واریانت‌های rs12983273، rs4986790، rs3744037، rs2294008، rs2274223 و rs4986791 در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۳).

تجزیه و تحلیل آماری با روش پیرسون موید وجود همبستگی و همراهی واریانت‌های مختلف در راستای اعطای استعداد سرطانی در جمعیت استان اردبیل بود. واریانت rs1050631 با واریانت‌های rs12983273، rs4986790، rs3744037، rs2294008، rs2274223 و rs4986791 در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۳).



جدول ۳. همبستگی بین واریانت rs1050631 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs1050631	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	1		<b>0.964*</b>	<b>0.036</b>	<b>0.991**</b>	<b>0.009</b>	<b>- 0.989*</b>	<b>0.011</b>
rs1050631	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.995**</b>	<b>0.005</b>	<b>0.989*</b>	<b>0.011</b>	<b>0.998**</b>	<b>0.002</b>	<b>- 0.994**</b>	<b>0.006</b>
rs1050631	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.964*</b>	<b>0.036</b>	- 0.931	0.069	<b>0.951*</b>	<b>0.049</b>	<b>0.951*</b>	<b>0.049</b>
rs1050631	rs6194		rs63750447					
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>				
	<b>- 0.999**</b>	<b>0.001</b>	<b>- 0.971*</b>	<b>0.029</b>				

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

و با واریانت‌های rs3744037، rs63750447 و rs4986790 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵

واریانت rs1050631 با واریانت‌های rs12983273، rs2292832، rs1695، rs2505901، rs33927012 و rs4789936 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۴).

جدول ۴. همبستگی بین واریانت rs12983273 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs12983273	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.964*</b>	<b>0.036</b>	1		<b>0.971*</b>	<b>0.029</b>	- 0.928	0.072
rs12983273	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.957*</b>	<b>0.043</b>	0.928	0.072	<b>0.974*</b>	<b>0.026</b>	<b>- 0.974*</b>	<b>0.026</b>
rs12983273	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.999**</b>	<b>0.001</b>	<b>- 0.952*</b>	<b>0.028</b>	<b>0.998**</b>	<b>0.001</b>	<b>0.998**</b>	<b>0.001</b>
rs12983273	rs6194		rs63750447					
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>				
	<b>- 0.971*</b>	<b>0.029</b>	<b>- 0.999**</b>	<b>0.001</b>				

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

و rs2505901، rs2292832، rs1050631 و rs33927012 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۵).

واریانت rs12983273 با واریانت‌های rs1695، rs2274223، rs4789936، rs3744037، rs2294008، rs4986790، rs4986791، rs6194 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های

جدول ۵. همبستگی بین واریانت rs1695 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (بر اساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs1695	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.991**</b>	<b>0.009</b>	<b>0.971*</b>	<b>0.029</b>	1		<b>- 0.988*</b>	<b>0.012</b>
rs1695	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>0.988*</b>	<b>0.012</b>	<b>0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>- 1.000**</b>	<b>0.000</b>
rs1695	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.966*</b>	<b>0.034</b>	<b>- 0.972*</b>	<b>0.028</b>	<b>0.967*</b>	<b>0.033</b>	<b>0.967*</b>	<b>0.033</b>
rs1695	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>				
	<b>- 0.988*</b>	<b>0.012</b>	<b>- 0.981*</b>	<b>0.029</b>				

واریانت rs2274223 با واریانت‌های rs1050631، rs2292832 و rs2294008 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۶).  
همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs1695، rs2505901، rs33927012 و rs6194 واجد

جدول ۶. همبستگی بین واریانت rs2274223 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (بر اساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs2274223	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.989*</b>	<b>0.011</b>	- 0.928	0.072	<b>- 0.988*</b>	<b>0.012</b>	1	
rs2274223	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.996**</b>	<b>0.004</b>	<b>- 1.000**</b>	<b>0.000</b>	<b>- 0.987*</b>	<b>0.013</b>	<b>0.987*</b>	<b>0.013</b>
rs2274223	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.923	0.077	0.937	0.063	-0.917	0.083	-0.917	0.083
rs2274223	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>				
	<b>0.981*</b>	<b>0.019</b>	0.942	0.058				

واریانت rs2292832 با واریانت‌های rs12983273، rs3744037، rs4789936 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs2294008، rs2274223، rs1695، rs1050631، rs2505901، rs33927012 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۷).

جدول ۷. همبستگی بین واریانت rs2292832 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs2292832	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>0.995**</b>	<b>0.005</b>	<b>0.957*</b>	<b>0.043</b>	<b>0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>- 0.996**</b>	<b>0.004</b>

  

rs2292832	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	1		<b>0.996**</b>	<b>0.004</b>	<b>0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>- 0.998**</b>	<b>0.002</b>

  

rs2292832	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>- 0.953*</b>	<b>0.047</b>	<b>- 0.956*</b>	<b>0.044</b>	0.949	0.051	0.949	0.051

  

rs2292832	rs6194		rs63750447	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>- 0.990**</b>	<b>0.01</b>	<b>- 0.968*</b>	<b>0.032</b>

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)  
\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

واریانت rs2294008 با واریانت‌های rs1050631 و rs2292832 و rs2274223 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۸).  
همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs1695، rs2505901، rs33927012 و rs6194 واجد

جدول ۸. همبستگی بین واریانت rs2294008 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs2294008	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>0.989*</b>	<b>0.011</b>	0.928	0.072	<b>0.988*</b>	<b>0.012</b>	<b>- 1.000**</b>	<b>0.000</b>

  

rs2294008	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>0.996**</b>	<b>0.004</b>	1		<b>0.987*</b>	<b>0.013</b>	<b>- 0.987*</b>	<b>0.013</b>

  

rs2294008	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.923	0.077	- 0.937	0.063	0.917	0.083	0.917	0.083

  

rs2294008	rs6194		rs63750447	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>- 0.981*</b>	<b>0.019</b>	- 0.942	0.058

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)  
\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

واریانت rs2505901 با واریانت‌های rs12983273 و rs2294008، rs2274223، rs4789936، rs3744037 و rs4986790 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs1695، rs2292832، rs2505901، rs33927012 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۹).

جدول ۹. همبستگی بین واریانت rs2505901 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs2505901	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.998**</b>	<b>0.002</b>	<b>0.974*</b>	<b>0.026</b>	<b>0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>- 0.987*</b>	<b>0.013</b>
rs2505901	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>0.987*</b>	<b>0.13</b>	1		<b>- 0.999**</b>	<b>0.001</b>
rs2505901	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.972*</b>	<b>0.028</b>	<b>- 0.952*</b>	<b>0.048</b>	<b>0.965*</b>	<b>0.035</b>	<b>0.965*</b>	<b>0.035</b>
rs2505901	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>				
	<b>- 0.997**</b>	<b>0.003</b>	<b>- 0.982*</b>	<b>0.018</b>				

واریانت rs33927012 با واریانت‌های rs12983273، rs2274223، rs2294008، rs3744037، rs4789936 و rs4986790 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۰).

واریانت‌های rs1050631، rs1695، rs2292832، rs2505901 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs12983273، rs2274223، rs2294008، rs3744037، rs4789936 و rs4986790 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۰).

جدول ۱۰. همبستگی بین واریانت rs33927012 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs33927012	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.994**</b>	<b>0.006</b>	<b>- 0.974*</b>	<b>0.026</b>	<b>- 1.000**</b>	<b>0.000</b>	<b>0.987*</b>	<b>0.013</b>
rs33927012	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>- 0.998**</b>	<b>0.002</b>	<b>- 0.987*</b>	<b>0.013</b>	<b>- 0.999**</b>	<b>0.001</b>	1	
rs33927012	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	<b>0.971*</b>	<b>0.029</b>	<b>0.966*</b>	<b>0.034</b>	<b>-0.968*</b>	<b>0.032</b>	<b>-0.968*</b>	<b>0.032</b>
rs33927012	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>				
	<b>0.992**</b>	<b>0.008</b>	<b>0.983*</b>	<b>0.017</b>				

واریانت rs3744037 با واریانت‌های rs1050631، rs1695، rs2292832، rs2505901، rs33927012 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۱).

واریانت‌های rs12983273 و rs63750447 با واریانت‌های rs1050631، rs1695، rs2292832، rs2505901، rs33927012 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۱).

جدول ۱۱. همبستگی بین واریانت rs3744037 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs3744037	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	-0.964*	0.036	-0.999**	0.001	-0.966*	0.034	0.932	0.068

  

rs3744037	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	-0.953*	0.047	-0.923	0.077	-0.972*	0.028	0.971*	0.029

  

rs3744037	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	1		0.939	0.061	-0.995*	0.005	-0.995*	0.005

  

rs3744037	rs6194		rs63750447	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.972*	0.028	0.997**	0.003

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)  
 \*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

واریانت rs4789936 با واریانت‌های rs12983273، rs33927012، rs2505901، rs2292832، rs1695 و rs4986791 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۲).

جدول ۱۲. همبستگی بین واریانت rs4789936 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs4789936	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	-0.931	0.069	-0.952*	0.048	-0.972*	0.028	0.937	0.063

  

rs4789936	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	-0.956*	0.044	-0.937	0.063	-0.952*	0.048	0.966*	0.034

  

rs4789936	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.939	0.061	1		-0.962*	0.038	-0.962*	0.038

  

rs4789936	rs6194		rs63750447	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.927	0.073	0.963*	0.037

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

واریانت‌های rs4986791، rs3744037، rs12983273 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۳). واریانت rs4986790 با واریانت‌های rs1050631، rs4789936، rs33927012، rs2505901، rs1695 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با

جدول ۱۳. همبستگی بین واریانت rs4986790 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs4986790	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>0.951*</b>	<b>0.049</b>	<b>0.998**</b>	<b>0.002</b>	<b>0.967*</b>	<b>0.033</b>	- 0.917	0.083
rs4986790	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.949	0.051	0.917	0.083	<b>0.965*</b>	<b>0.035</b>	<b>- 0.968*</b>	<b>0.032</b>
rs4986790	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>- 0.995**</b>	<b>0.005</b>	<b>- 0.962*</b>	<b>0.038</b>	1		<b>1.000**</b>	<b>0.000</b>
rs4986790	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value				
	<b>- 0.958*</b>	<b>0.042</b>	<b>- 0.997**</b>	<b>0.003</b>				

واریانت‌های rs1050631، rs4986791 با واریانت‌های rs12983273، rs3744037، rs4986791 و rs1695، rs2505901، rs33927012، rs4789936 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با rs63750447 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۴).

جدول ۱۴. همبستگی بین واریانت rs4986791 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs4986791	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>0.951*</b>	<b>0.049</b>	<b>0.998**</b>	<b>0.002</b>	<b>0.967*</b>	<b>0.033</b>	- 0.917	0.083
rs4986791	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.949	0.051	0.917	0.083	<b>0.965*</b>	<b>0.035</b>	<b>- 0.968*</b>	<b>0.032</b>
rs4986791	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	<b>- 0.995**</b>	<b>0.005</b>	<b>- 0.962*</b>	<b>0.038</b>	<b>1.000**</b>	<b>0.000</b>	1	
rs4986791	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value				
	<b>- 0.958*</b>	<b>0.042</b>	<b>- 0.997**</b>	<b>0.003</b>				

واریانت‌های rs12983273، rs6194 با واریانت‌های rs2292832، rs1050631 و با واریانت‌های rs33927012، rs2505901 و rs3744037، rs2294008، rs2274223، rs1695 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۵).



جدول ۱۵. همبستگی بین واریانت rs6194 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs6194	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	- 0.999**	0.001	- 0.971*	0.029	- 0.988*	0.012	0.981*	0.19

  

rs6194	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	- 0.990 **	0.010	- 0.981*	0.019	- 0.997**	0.003	0.992**	0.008

  

rs6194	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.972*	0.028	0.927	0.073	-0.958*	0.042	-0.958*	0.042

  

rs6194	rs6194		rs63750447	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	1		0.977*	0.023

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)  
\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

واریانت rs63750447 با واریانت‌های rs1050631، rs33927012، rs2505901، rs2292832، rs1695، rs4986790 و rs4789936 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۶).  
واریانت rs63750447 با واریانت‌های rs1050631، rs33927012، rs2505901، rs2292832، rs1695، rs4986790 و rs4789936 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs12983273، rs3744037 و rs4986790 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۶).

جدول ۱۶. همبستگی بین واریانت rs63750447 و واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

rs63750447	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	- 0.971*	0.029	- 0.999**	0.001	- 0.981*	0.019	0.942	0.058

  

rs63750447	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	- 0.968*	0.032	- 0.942	0.058	- 0.982*	0.018	0.983*	0.017

  

rs63750447	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.997**	0.003	0.963*	0.037	- 0.997**	0.003	- 0.997**	0.003

  

rs63750447	rs6194		rs63750447	
	Pearson Corr.	<i>p-value</i>	Pearson Corr.	<i>p-value</i>
	0.977*	0.023	1	

\*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)  
\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

### بحث

اختلالات ژنتیکی و محیطی نقش مهمی در توسعه آن دارند. انتظار می‌رود شناسایی این عوامل خطر ژنتیکی درک ما از وقایع مولکولی دخیل در تومورزایی سرطان معده را افزایش دهد [۸].

سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان است و مرگ و میر ناشی از سرطان معده پس از سرطان ریه و کولورکتال در رده سوم قرار دارد. سرطان معده یک اختلال چند عاملی است که در آن

ژنتیک یکی از عوامل دخیل در ایجاد سرطان‌ها در انسان هستند که به مجموعه ویژگی‌های یک فرد در سطح ژنوم اطلاق می‌شود. مؤلفه‌های اصلی آن شامل جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌ها می‌باشند که اثر خود را با تغییر میزان بیان یا تغییر عملکرد پروتئین‌ها ایجاد می‌نمایند. سرطان بر اثر تغییرات انکوژن‌ها، ژن‌های مهارکننده‌های تومور و میکروRNAها ایجاد می‌گردد. این تغییرات می‌تواند در طی زندگی ایجاد شده و یا از طریق وراثت به فرد رسیده باشد. چند گروه اصلی از ژن‌ها با ایجاد و پیشرفت انواع سرطان‌ها مرتبط هستند که از این میان می‌توان به انکوژن‌ها و مهارکننده‌های تومور، ژن‌های دخیل در ترمیم DNA و ژن‌های دخیل در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی اشاره نمود. انکوژن‌ها بر اثر ایجاد جهش در یک ژن اولیه سالم بنام پروتوانکوژن ایجاد می‌شوند. انکوژن‌ها به این علت در ایجاد و پیشرفت بافت سرطانی شرکت می‌کنند که در اصل ایجاد خود آن‌ها بر اثر جهش، فعالیت تنظیمی پروتوانکوژن بر رشد و تمایز سلول‌ها را مختل نموده اند. یک انکوژن نسبت به پروتوانکوژن منشأ خود، پروتئینی به مراتب فعال‌تر تولید خواهد نمود. به همین علت به جهش‌های عامل ایجاد انکوژن‌ها، جهش‌های فعال کننده می‌گویند. از انکوژن‌های مهمی که ارتباط آن‌ها با سرطان‌های دستگاه گوارش مانند معده، پانکراس و روده بزرگ مشخص شده است می‌توان به K-RAS و MYC اشاره نمود [۱۰].

تفاوت‌های ژنتیکی افراد هر جمعیت عامل اصلی تعیین حساسیت نسبت به بیماری‌های مختلف از عفونی و مسری مانند هیپاتیت‌های ویروسی تا بیماری‌های غیر واگیر مانند سرطان می‌باشند. هنگامی که بر روی عوامل ژنتیکی ایجاد سرطان مطالعه می‌گردد، بیشترین توجه معطوف به جهش‌ها می‌باشد ولی تاکنون جهش‌های مشخصی که تعیین کننده حتمی ایجاد سرطان باشند برای همه انواع سرطان شناخته نشده است؛ به علاوه با توجه به چند عاملی بودن

بیماری سرطان، احتمال اثر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی همزمان با عوامل محیطی و ژنتیکی دیگر بر حساسیت فرد نسبت به بروز آن وجود دارد. بطور میانگین در هر ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ نوکلئوتید از ژنوم، یک پلی مورفیسم مشاهده می‌شود؛ البته مطالعات نشان می‌دهند که درصد کمی از پلی‌مورفیسم‌ها در توالی اگزونی (کدکننده پروتئین‌ها) واقع شده‌اند و تعدادی از این تغییرات ژنتیکی نیز در توالی‌های تنظیمی ژن‌ها مانند پروموتور و جایگاه اتصال میکروRNAهایی قرار دارند که با مکانیسم تغییر بیان ژن‌ها بر حساسیت افراد نسبت به بیماری تأثیر می‌گذارند [۱۱].

امروزه مطالعات متعددی بر روی ارتباط تغییرات ژنتیکی مانند پلی‌مورفیسم‌ها و خطر ابتلاء به انواع سرطان‌ها صورت می‌گیرد. پلی‌مورفیسم‌ها اثر خود را با افزایش یا کاهش خطر ایجاد یک بیماری در افراد به چند روش معین ایجاد می‌کنند. به عنوان نمونه انواع پلی‌مورفیسم ژن‌های دخیل در ترمیم DNA ممکن است باعث تغییر عملکرد پروتئین رمز شده توسط آن ژن شده و احتمال ایجاد DNA آسیب دیده در فرد دارای پلی‌مورفیسم را افزایش دهند. گروهی از پلی‌مورفیسم‌ها که در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته اند، پلی‌مورفیسم‌های محل اتصال میکروRNAها بر روی جایگاه ژنی رمز کننده بخش غیر ترجمه شونده 3' هر mRNA می‌باشند. این پلی‌مورفیسم‌ها با اثر بر انرژی اتصال میکروRNA به mRNA با هدف پایداری mRNA اثر خود را اعمال می‌کنند و در نتیجه بیان ژن‌های مختلف را تغییر می‌دهند [۱۲].

اکثر مناطق شمالی و شمال غرب ایران دارای فراوانی بالایی از ابتلا به سرطان معده می‌باشند. تجمع بالایی از ابتلا به این سرطان را چه در مردان و چه در زنان، می‌توان در استان‌های گلستان و مازندران مشاهده نمود. استان اردبیل دارای بالاترین نرخ بروز سرطان معده در ایران می‌باشد. پس از این استان، استانهای سمنان، گلستان، آذربایجان شرقی و تهران در فهرست

و ال‌های rs33927012 و rs6194 واجد اثر افزایشی استعدادهای مبتلا به سرطان معده بود. واریانت تک نوکلئوتیدی rs12983273 در توالی ژن‌های MIR371B و MIR373 قرار دارد. این میکرو RNA متعلق به توده ژنی 3-371-miR است که در نهایت به رونوشت اولیه Pri-miR-371-373 رونویسی می‌شود. این رونوشت اولیه به سه Pre-miR شامل Pre-miR371، Pre-miR372 و Pre-miR373 پردازش می‌گردد. این امر منجر به تولید چهار میکرو RNA می‌گردد که miR-371، miR-372، miR-373 و miR-373 در میان آن‌ها قرار دارند [۱۵]. در سال ۲۰۱۱ گزارش گردید که تنظیم پایین has-miR-373 می‌تواند در بروز خطرات پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان معده دخیل باشد [۱۶]. بیومارکر ZF4 در سرطان معده توسط miR-373 تنظیم بیان می‌شود [۱۷]. افزایش بیان miR-373 در بافت آدنوکارسینومای معده و نیز رده‌های سلولی سرطان معده گزارش گردیده است [۱۸]. از سوی دیگر اثرات سرکوب miR-373 بر متاستاز سلول‌های سرطانی معده از طریق تنظیم منفی بیان ویمنتین<sup>۲</sup> (یکی از پروتئین‌های فیبری ۵۷ کیلو دالتونی است که بخشی از اسکلت سلولی داخل سلول است) و نیز راه‌اندازی تکثیر سلولی سرطان معده گزارش گردیده است [۱۹]. در یک مطالعه متآنالیز انجام شده بر روی ارتباط بین این واریانت و نئوپلاسم‌های زنانه ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید [۲۰]. به علاوه هیچگونه ارتباطی با سرطان پستان در یک مورد مطالعه متآنالیز و نیز یک مورد بررسی مورد-شاهدی مشخص نگردید [۲۱]. عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین این واریانت با کارسینوم سلول سنگفرشی مری، زخم‌های دهانی پیش بدخیمی و نیز سرطان مری گزارش گردیده است [۲۲]. وجود مطالعات متعدد در زمینه بررسی ارتباط بین واریانت rs12983273 با

مدنظر قرار دارند [۱۲]. برخی از مطالعات مورد-شاهدی ارتباط بین SNPs و استعداد ابتلا به سرطان معده را در جمعیت اردبیل نشان داده‌اند. در این میان، ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های IL-1 $\beta$ -511 و MTHFR C677T و سرطان معده قابل توجه است [۱۳]. واریانت rs1050631 یک تغییر نوکلئوتیدی C به T در اگزون شماره ۶ ژن SLC39A6 است که منجر به یک تغییر هم معنی در سطح اسید آمینه‌ها می‌گردد. ژن SLC39A6 یک ژن کد کننده پروتئین است و جهش در آن منجر به ایجاد بیماری‌های Zinc- , Acrodermatitis Enteropathica Deficiency Type و Ehlers- Danslos Syndrome<sup>۳</sup> می‌گردد. از بین مسیرهای بیوشیمیایی مرتبط با این ژن می‌توان به مسیرهای انتقالی گلوکز و دیگر قندها، نمک‌های صغراوی و اسیدهای ارگانیک، یونهای فلزی و اجزای آمینی و نیز انتقال‌دهنده‌های SLC یون فلزی اشاره داشت. با توجه به اینکه عنصر روی یک فاکتور ضروری برای صدها آنزیم بوده و در متابولیسم پروتئین، اسیدنوکلئیک و کربوهیدرات و نیز رونویسی ژنی، رشد، نمو و تمایز سلولی مشارکت دارد، عضویت SLC39A6 در خانواده پروتئین‌های انتقال‌دهنده روی می‌تواند بیانگر نقش مهم این پروتئین در فرایندهای ذکر شده باشد [۱۴]. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs1050631 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی در این مورد بین واریانت rs1050631 و واریانت‌های rs2292832، rs1695 و rs2505901 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر سه مورد (هر چهار ال و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بوده است. شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs1050631 و واریانت‌های rs33927012 و rs6194 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال و rs1050631 واجد اثر کاهندگی

<sup>۲</sup> Vimentin<sup>۳</sup> Solute Carrier Family 39 Member 6

سرطان‌های مختلف نشان از اهمیت بالای این واریانت در سرطان‌زایی دارد. جمعیت استان اردبیل از نظر فراوانی این واریانت اختلاف معنی‌داری با جمعیت ایران و دیگر نقاط جهان دارد ( $p=0/017$ ) و انجام مطالعات فراگیر در زمینه ارتباط بین وجود این واریانت و سرطان معده در استان اردبیل ضروری می‌باشد. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs12983273 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs12983273 و rs12983273 برای همبستگی بین واریانت rs12983273 و واریانت‌های rs4986790 و rs4986791 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه ال و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs12983273 و واریانت‌های rs3744037 و rs63750447 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال و واجد اثر کاهندگی و ال‌های rs3744037 و rs63750447 واجد اثر افزایش استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

واریانت rs1695 در اگزون شماره ۵ ژن GSTP1 (جابجایی A به G و در نتیجه جایگزینی اسید آمینه ایزولوسین به جای والین) منجر به تخریب و کاهش خاصیت سم‌زدایی و فعالیت کاتالیتیک آنزیم می‌گردد [۲۳]. علاوه بر آن، ژنوتیپ‌های مختلف rs1695 میانکتنش‌های مهمی را با عوامل محیطی نظیر عفونت *H. pylori* و مصرف سیگار و الکل در موارد ابتلا به سرطان معده نشان می‌دهند [۲۴].

ارتباط معنی‌دار بین rs1695 با سرطان معده در چند مطالعه انجام شده به اثبات رسیده است [۲۵]، ارتباط بین Val/Val در مقایسه با Ile/Ile و نیز ارتباط ال G با سرطان معده در یک جمعیت چینی [۲۳] و از طرفی ژنوتیپ GA + GG با سائز توموری بزرگتر [۲۶]، با نتیجه مطالعه حاضر (پایین‌تر بودن فراوانی ال G در جمعیت عمومی استان اردبیل) تطابق ندارد. اگر چه عدم ارتباط این واریانت با سرطان معده در جمعیت

قفقازی (بر خلاف جمعیت آسیایی) در یک مطالعه‌ی متا آنالیز گزارش شده است [۲۷]. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs1695 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs1695 و واریانت‌های rs1050631، rs2292832 و rs2505901 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر سه مورد (هر چهار ال و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs1695 و واریانت rs33927012 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (ال و rs1695 واجد اثر کاهندگی و ال و rs33927012 واجد اثر افزایش استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

واریانت rs2274223 یک تغییر نوکلئوتیدی بد معنی- دگر معنا (Missense) شامل تبدیل A به G و جایگزینی اسید آمینه هیستیدین با آرژنین در ناحیه رمز گذار ژن PLCE1 می‌باشد. اختلاف سی درصدی بین فراوانی آلل G در جمعیت استان اردبیل و جهان (۴۲٪ در مقابل ۳۲٪) و کسب ارتباط معنی‌دار (۲۲۷۴۲۲۳ rs) با سرطان معده می‌تواند نشان‌دهنده ی نقش این واریانت در اعطای استعداد ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل باشد [۲۸، ۲۹].

مطالعات متا آنالیزی انجام شده در سال‌های ۲۰۱۴ و ۲۰۱۹ نیز بیانگر ارتباط این واریانت با سرطان معده، علی‌الخصوص نوع کاردیا بوده است [۳۰]. علاوه بر آن، ارتباط با نوع کاردیا در جمعیت چین در یک مطالعه گزارش گردیده است [۳۱]. ارتباط معنی‌دار گزارش شده بین همزمانی عفونت هلیکوباکتریپلوری و rs2274223 با سرطان معده و شیوع بالای عفونت *H. pylori* در جمعیت اردبیل می‌تواند دلیل دیگری بر اهمیت نقش دهی این واریانت در بروز اختلاف فراوانی سرطان معده در اردبیل باشد [۳۲]. اگر چه برخی مطالعات جمعیتی در کره، لیتوانی و شمال ایران ارتباط معنی‌دار بین وجود این واریانت با سرطان

معدۀ را گزارش نموده‌اند [۳۳،۳۴]. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs2274223 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2274223 و واریانت‌های rs2292832 و rs2294008 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (الل) rs2274223 واجد اثر افزایشی و الل‌های rs2292832 و rs2294008 واجد اثر کاهش‌دهی استعدادهای مبتلا به سرطان معده) بود.

واریانت rs2292832 شامل یک تغییر تک نوکلئوتیدی جایگزینی نوکلئوتید C به جای T در ژن miR-149 می‌باشد. مطالعات متعدد بیانگر نقش مهم miR-149 در بیماری‌های متعدد نظیر سرطان می‌باشند. این میکرو RNA در برخی سرطان‌ها نقش سرکوبگر توموری دارد و در برخی از آن‌ها به عنوان انکوژن عمل می‌کند. مولکول miR-149 در سرطان‌های AML، پروستات، گلیوبلاستوما<sup>۱</sup> (نوعی سرطان مغزی) و ملانوما<sup>۲</sup> (نوعی سرطان پوست) دچار افزایش بیان و در سرطان‌های معده، هیپاتوسلولار، کلیه، ریه، کلورکتال، پستان، تیروئید، نوروبلاستوما و ... دچار کاهش بیان ژنی می‌شود. افزایش بیان miR-149 در سلول‌های توموری و رده‌های سلولی سرطان معده مانع تکثیر سلولی گردیده و باعث القای توقف G0/G1 سلولی می‌گردد [۳۵]. در مطالعه حاضر فراوانی الل C در جمعیت استان اردبیل نسبت به جمعیت‌های ایرانی، اروپا و جهان پایین‌تر بدست آمده است (۰/۵۱ در مقابل ۰/۶۴، ۰/۷ و ۰/۷ به ترتیب). این اختلاف فراوانی از نظر آماری معنی‌دار است (p=۰/۰۱۷). با توجه به اینکه طبق مطالعات مختلف انجام شده شامل مطالعه بر روی ۳۲۰ فرد مبتلا به سرطان معده در مقابل ۳۵۴ فرد سالم در کشور چین، مطالعه متآنالیز انجام گرفته بر روی ۱۳ مقاله شامل ۹۰۴۴ مورد مبتلا به سرطان معده در مقابل ۱۱۷۶۲

فرد به عنوان گروه شاهد و نیز مطالعه دیگری بر روی سرطان معده در جمعیت کره جنوبی، ارتباط بین وجود الل C و کاهش ریسک ابتلا به سرطان معده گزارش گردیده است [۳۶-۳۸]. کمتر بودن فراوانی الل C در جمعیت استان اردبیل می‌تواند با ریسک بالای ابتلا به سرطان معده در ساکنین این استان مرتبط باشد. ارتباط معنی‌دار در دو مطالعه دیگر مرتبط با جمعیت کشور چین و نیز مطالعات صورت پذیرفته در کشورهای رومانی و یونان [۳۹-۴۱] مشاهده نشد، انجام مطالعات مورد-شاهدی متعاقب آن کوهورت را جهت تعیین دقیق وجود الل T به عنوان ریسک فاکتور سرطان معده در استان اردبیل ضروری می‌سازد. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs2292832 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs2292832 و واریانت‌های rs1695، rs1050631، rs2294008 و rs2505901 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر چهار مورد (هر پنج الل واجد اثر کاهش‌دهی استعدادهای مبتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2292832 و واریانت‌های rs2274223، rs33927012 و rs6194 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (الل) rs2292832 واجد اثر کاهش‌دهی و الل‌های rs2274223، rs33927012 و rs6194 واجد اثر افزایش‌دهی استعدادهای مبتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs2294008 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs2294008 و واریانت rs2292832 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو الل واجد اثر کاهش‌دهی استعدادهای مبتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2274223 و واریانت rs2294008 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (الل)

<sup>1</sup> Glioblastoma

<sup>2</sup> Melanoma

MetaLR و MetaSVM به عنوان واریانت مخرب ثبت گردیده است. ارتباط معنی‌دار این واریانت با انواع انفرادی و خانوادگی تیروئید مدولاری گزارش گردیده است [۴۵]. همچنین ارتباط آن با تومورهای فتوکروموسیتوما ۱ (نوعی تومور غیرسرطانی در فوق کلیه) و پاراگانگلیوما ۲ (نئوپلاسم دستگاه عصبی) در مطالعات مختلف مشخص گردیده است [۴۶]. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs33927012 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs33927012 و واریانت‌های rs1695، rs2292832، rs1050631 و rs2505901 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر چهار مورد (ال rs33927012 و اجد اثر افزایشی و ال‌های rs1695، rs2292832، rs1050631 و rs2505901 و اجد اثر کاهش‌دهنده استعداده ابتلا به سرطان معده) و شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs33927012 و واریانت rs6194 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو ال و اجد اثر افزایشی استعداده ابتلا به سرطان معده) بود. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs3744037 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs3744037 و واریانت rs63750447 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو ال و اجد اثر افزایشی استعداده ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs3744037 و واریانت rs12983273 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (ال rs3744037 و اجد اثر کاهش‌دهنده و ال‌های rs12983273 و اجد اثر افزایشی استعداده ابتلا به سرطان معده) بود.

rs2274223 و اجد اثر کاهش‌دهنده و ال rs2294008 و اجد اثر افزایشی استعداده ابتلا به سرطان معده) بود. واریانت rs2505901 و اجد جایگزینی نوکلئوتید T توسط C در ژن miR-938 واقع شده است. میکروRNA، miR-938 به عنوان انکوژن در سرطان کلورکتال گزارش گردیده است. افزایش بیان این miRNA در سلول‌های اولیه سرطان معده بیانگر نقش انکوژنی آن در این نوع سرطان می‌باشد [۴۲]. پیش از این ارتباط معنی‌داری بین وجود واریانتی در ژن MIR938 با عنوان rs12416605 از نوع انتشاری سرطان معده گزارش شده بود [۴۳]. بین واریانت rs2505901 و سرطان معده در مطالعه‌ای انجام پذیرفته در کشور چین [۴۴] ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. نتایج مطالعه حاضر در جمعیت استان اردبیل بیانگر پایین‌تر بودن فراوانی ال C نسبت به جمعیت‌های دیگر (اردبیل: ۰/۳۲، ایران: ۰/۴۵، اروپا: ۰/۵ و جهان: ۰/۴۹) و کسب اختلاف معنی‌دار آماری می‌باشد ( $p=0/014$ ). ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs2505901 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs2505901 و واریانت‌های rs1695، rs2292832، rs1050631 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر سه مورد (هر چهار ال و اجد اثر کاهش‌دهنده استعداده ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2505901 و واریانت‌های rs33927012 و rs6194 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال rs2505901 و اجد اثر کاهش‌دهنده و ال‌های rs33927012 و rs6194 و اجد اثر افزایشی استعداده ابتلا به سرطان معده) بود. واریانت rs33927012 در آگزون شماره ۵ ژن SDHB (جایگزینی T با C) منجر به تغییر اسید آمینه سرین به پرولین گردیده و توسط نرم افزارهای MutationTASre، FATHM، FATHM-mkl.

<sup>1</sup> Pheochromocytoma

<sup>2</sup> Paraganglioma



ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs4986790 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs4986790 و واریانت‌های rs12983273 و rs4986791 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه ال و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs4986790 و واریانت‌های rs3744037 و rs63750447 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال و واجد اثر کاهندگی و ال‌های rs4986790 و rs3744037 و واجد اثر افزایش‌دهنده همبستگی بین واریانت rs63750447 و rs3744037). استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs4986791 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs4986791 و واریانت‌های rs12983273 و rs4986790 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه ال و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs4986791 و واریانت‌های rs3744037 و rs63750447 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال و واجد اثر کاهندگی و ال‌های rs3744037 و rs63750447 و واجد اثر افزایش‌دهنده همبستگی بین واریانت rs63750447 و rs3744037). استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs6194 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs6194 و واریانت rs33927012 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو ال و واجد اثر افزایش‌دهنده استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs6194 و واریانت‌های rs1050631، rs2292832 و rs2505901 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال

rs6194 و واجد اثر افزایش‌دهنده ال‌های rs1050631 و rs2292832 و rs2505901 و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود. ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs63750447 با واریانت‌های دیگر و نیز شیب صعودی برای همبستگی بین واریانت rs63750447 و واریانت rs3744037 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو ال و واجد اثر افزایش‌دهنده استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs63750447 و واریانت‌های rs12983273 و rs4986790 و rs4986791 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (ال و واجد اثر افزایش‌دهنده همبستگی و ال‌های rs1050631، rs2292832 و rs2505901 و واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

### نتیجه‌گیری

برخلاف بیماری‌های تک ژنی، بیماری‌های چندعاملی نظیر سرطان، عوامل ژنتیکی نظیر جهش‌های آسیب‌زا و چندریختی‌های تک نوکلئوتیدی (پلی‌مورفیسم‌ها) به تنهایی نمی‌توانند موجب بروز بیماری و یا به عبارت دیگر پیش‌بینی وقوع بیماری گردند. در واقع تعاملات بین فاکتورهای ژنتیکی و عوامل محیطی (شامل نحوه زندگی فرد) در بروز بیماری نقش کلیدی را ایفا می‌کنند. بنابراین برخلاف بیماری‌های تک ژنی، «استعداد ابتلا» یک کلمه کلیدی در مباحث مرتبط با بیماری‌هایی نظیر سرطان می‌باشد. وجود اختلاف آماری زیاد بین استان اردبیل و دیگر مناطق کشور ایران، از جمله استان‌های همجوار، گروه مطالعاتی حاضر را بر آن داشت که به بررسی تفاوت فراوانی واریانت‌های ژنومی مرتبط با سرطان بین جمعیت استان اردبیل و مناطق دیگر از جمله جمعیت کلی ایران، اروپا و جهان پردازد. نتایج بدست آمده و بررسی‌های آماری حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار برای ۱۹

واربانت rs12220909, rs1050631, rs10061133, rs2292832, rs2274223, rs1695, rs12983273, rs2294008, rs2976391, rs2505901, rs33927012, rs3745469, rs3744037, rs4789936, rs6194, rs4986791, rs4986790, rs63750447 و rs6505162 بود. بنابراین می‌توان با استناد به نتایج بدست آمده، استان اردبیل را از نظر ژنومی مستعد به ابتلا به سرطان معده دانست. از سوی دیگر این امیدواری وجود دارد که پس از انجام مطالعات مورد-شاهدی و آینده‌نگر بر روی این داده‌ها، معیارهای پیش‌آگهی ژنتیکی از بین این واریانت‌ها مشخص و ابزار لازم برای تشخیص افراد

واجد خطر بالاتر ابتلا به سرطان معده (نسبت به جمعیت عمومی) در سنین پایین صورت پذیرد. از جمله مزایای این یافته آن است که افراد مورد نظر (مستعد) پیش از بروز بیماری تحت نظر پزشک معالج و تشخیص‌های دوره‌ای قرار گرفته و احتمال ابتلا به بیماری، احتمال تشخیص دیر هنگام بیماری (پس از تهاجم و متاستاز) کاهش و نیز میزان بقای بیمار پس از ابتلا (در حال حاضر میزان بقای پس از ابتلا در استان اردبیل ۲ سال و در کشور ژاپن ۵ سال می‌باشد و تشخیص زودرس بیماری را از جمله عوامل مهم در این میزان اختلاف می‌دانند) افزایش می‌یابد.

### References

- 1- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- 2- Babaei M, Jaafarzadeh H, Sadjadi AR, Samadi F, Yazdanbod A, Fallah M, et al. Cancer incidence and mortality in Ardabil: Report of an ongoing population-based cancer registry in Iran, 2004-2006. *Iran J Public Health.* 2009;38(4):35-45.
- 3- Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. *Gut.* 2004;53(9):1262-6.
- 4- Yang W, Zhang T, Song X, Dong G, Xu L, Jiang F. SNP-target genes interaction perturbing the cancer risk in the post-GWAS. *Cancers.* 2022;14(22):5636.
- 5- Yan C, Zhu M, Ding Y, Yang M, Wang M, Li G, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies and functional assays decipher susceptibility genes for gastric cancer in Chinese populations. *Gut.* 2020;69(4):641-51.
- 6- Sauna ZE, Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12(10):683-91.
- 7- Aghghaleh HA, Ranji N, Habibollahi H. Genomic susceptibility to gastric cancer in Northwest Iran: population-based and case-control studies. *Egypt J Med Hum Genet.* 2024;25(1):41.
- 8- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
- 9- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2. 0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19(2):249-55.
- 10- El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut.* 2002;50(3):368-72.

- 11- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700-13.
- 12- Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, et al. Gastric cancer in Ardabil, Iran--a review and update on cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(3):595-9.
- 13- Hosseini-Asl SS, Pourfarzi F, Barzegar A, Mazani M, Farahmand N, Niasti E, et al. Decrease in gastric cancer susceptibility by MTHFR C677T polymorphism in Ardabil Province, Iran. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(2):117-21.
- 14- Taylor KM, Nicholson RI. The LZT proteins; the LIV-1 subfamily of zinc transporters. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2003;1611(1-2):16-30.
- 15- Suh MR, Lee Y, Kim JY, Kim SK, Moon SH, Lee JY, et al. Human embryonic stem cells express a unique set of microRNAs. *Dev Biol.* 2004;270(2):488-98.
- 16- Zhang X, Yan Z, Zhang J, Gong L, Li W, Cui J, et al. Combination of hsa-miR-375 and hsa-miR-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2257-66.
- 17- Yan Z, Xiong Y, Xu W, Li M, Cheng Y, Chen F, et al. Identification of recurrence-related genes by integrating microRNA and gene expression profiling of gastric cancer. *Int J Oncol.* 2012;41(6):2166-74.
- 18- Zhang X, Li X, Tan Z, Liu X, Yang C, Ding X, et al. MicroRNA-373 is upregulated and targets TNFAIP1 in human gastric cancer, contributing to tumorigenesis. *Oncol Lett.* 2013;6(5):1427-34.
- 19- Shi Y, Shi H, Zhang B, Yan Y, Han X, Jiang W, et al. miR-373 suppresses gastric cancer metastasis by downregulating vimentin. *Mol Med Rep.* 2018;17(3):4027-34.
- 20- Bastami M, Choupani J, Saadatian Z, Zununi Vahed S, Ouladsahebmadarek E, et al. Evidences from a systematic review and meta-analysis unveil the role of MiRNA polymorphisms in the predisposition to female neoplasms. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5088.
- 21- Chen QH, Wang QB, Zhang B. Ethnicity modifies the association between functional microRNA polymorphisms and breast cancer risk: a HuGE meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(1):529-43.
- 22- Zhu J, Yang L, You W, Cui X, Chen Y, Hu J, et al. Genetic variation in miR-100 rs1834306 is associated with decreased risk for esophageal squamous cell carcinoma in Kazakh patients in northwest China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):7332.
- 23- Chen ZH, Xian JF, Luo LP. Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and gastric cancer risk, and their interactions with environmental factors. *Genet Mol Res.* 2017;16(1):gmr16018877.
- 24- Ghatak S, Yadav RP, Lalrohlu F, Chakraborty P, Ghosh S, Ghosh S, et al. Xenobiotic Pathway Gene Polymorphisms Associated with Gastric Cancer in High Risk Mizo-Mongoloid Population, Northeast India. *Helicobacter.* 2016;21(6):523-35.
- 25- Kim J, Kim H, Lee J, Choi IJ, Kim YI, Kim J. Antioxidant-rich diet, GSTP1 rs1871042 polymorphism, and gastric cancer risk in a hospital-based case-control study. *Front Oncol.* 2021;10:3240.
- 26- Xu Z, Zhu H, Luk JM, Wu D, Gu D, Gong W, et al. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer. *Cancer.* 2012;118(22):5489-96.
- 27- Mocellin S, Verdi D, Pooley KA, Nitti D. Genetic variation and gastric cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Gut.* 2015;64(8):1209-19.
- 28- Liang P, Zhang W, Wang W, Dai P, Wang Q, Yan W, et al. PLCE1 polymorphisms and risk of esophageal and gastric cancer in a northwestern chinese population. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
- 29- Cai M, Dai S, Chen W, Xia C, Lu L, Dai S, et al. Environmental factors, seven GWAS-identified susceptibility loci, and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Cancer Med.* 2017;6(3):708-20.

- 30- Xie Z, Wang B, Chai Y, Chen J. Estimation of associations between 10 common gene polymorphisms and gastric cancer: evidence from a meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2020;73(6):318-21.
- 31- Yuan J, Li Y, Tian T, Li N, Zhu Y, Zou J, et al. Risk prediction for early-onset gastric carcinoma: a case-control study of polygenic gastric cancer in Han Chinese with hereditary background. *Oncotarget*. 2016;7(23):33608.
- 32- Li M, Huang L, Qiu H, Fu Q, Li W, Yu Q, et al. Helicobacter pylori infection synergizes with three inflammation-related genetic variants in the GWASs to increase risk of gastric cancer in a Chinese population. *PloS One*. 2013;8(9):e74976.
- 33- Shekarriz R, Faghani S, Tafazoli A, Hashemi-Soteh MB. The correlation between phospholipase C epsilon (PLCE1) gene polymorphisms and risk of gastric adenocarcinoma in Iranian population. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2019;13(3):108.
- 34- Park B, Yang S, Lee J, Woo HD, Choi IJ, Kim YW, et al. Genome-wide association of genetic variation in the PSCA gene with gastric cancer susceptibility in a Korean population. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):748.
- 35- He Y, Yu D, Zhu L, Zhong S, Zhao J, Tang J. miR-149 in human cancer: a systemic review. *J Cancer*. 2018;9(2):375.
- 36- Zhang L, Liu Q, Wang F. Association between miR-149 gene rs2292832 polymorphism and risk of gastric cancer. *Arch Med Res*. 2018;49(4):270-7.
- 37- Xu Q, Liu JW, Yuan Y. Comprehensive assessment of the association between miRNA polymorphisms and gastric cancer risk. *Mut Res*. 2015;763:148-60.
- 38- Ahn DH, Rah H, Choi YK, Jeon YJ, Min KT, Kwack K, et al. Association of the miR146aC> G, miR149T> C, miR196a2T> C, and miR499A> G polymorphisms with gastric cancer risk and survival in the Korean population. *Mol Carcinog*. 2013;52(S1):39-51.
- 39- Jiang J, Jia ZF, Cao DH, Wu YH, Sun ZW, Cao XY. Association of the miR-146a rs2910164 polymorphism with gastric cancer susceptibility and prognosis. *Future Oncol*. 2016;12(19):2215-26.
- 40- Pu JY, Dong W, Zhang L, Liang WB, Yang Y, Lv ML. No association between single nucleotide polymorphisms in pre-mirnas and the risk of gastric cancer in Chinese population. *Iran J Basic Med Sci*. 2014;17(2):128.
- 41- Dikeakos P, Theodoropoulos G, Rizos S, Tzanakis N, Zografos G, Gazouli M. Association of the miR-146aC> G, miR-149T> C, and miR-196a2T> C polymorphisms with gastric cancer risk and survival in the Greek population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(2):1075-80.
- 42- Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, et al. MicroRNA expression profiles in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-8.
- 43- Torruella-Loran I, Ramirez Vina MK, Zapata-Contreras D, Muñoz X, Garcia Ramallo E, Bonet C, et al. rs12416605: C> T in MIR938 associates with gastric cancer through affecting the regulation of the CXCL12 chemokine gene. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(8):e832.
- 44- Wu Y, Jia Z, Cao D, Wang C, Wu X, You L, et al. Predictive value of miR-219-1, miR-938, miR-34b/c, and miR-218 polymorphisms for gastric cancer susceptibility and prognosis. *Dis Markers*. 2017;2017.
- 45- Karageorgos I, Mizzi C, Giannopoulou E, Pavlidis C, Peters BA, Zagoriti Z, et al. Identification of cancer predisposition variants in apparently healthy individuals using a next-generation sequencing-based family genomics approach. *Hum Genomics*. 2015;9(1):1-10.
- 46- Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31(1):41-51.