

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

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: ۰۸۰۱۳۳۳۴۲۴۷۰۶. فاکس: ۰۸۰۱۳۳۳۴۲۴۷۰۶. پست الکترونیک: n_ranji@iaurasht.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده یکی از بدینیمی‌های 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 بابد. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) مرتبط با استعداد ابتلاء به سرطان در مناطق کدکننده یا غیر کدکننده ژنوم قرار دارند. جهش‌های متراծ و غیر متراծ 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: توالی یابی کل اکزوم (Whole Exome Sequencing) برای تعیین توزیع واریانت‌ها در DNA ژنومی ۱۵۰ داوطلب از جمعیت عمومی اردبیل استفاده شد. فراوانی‌های آللی ساپیکاه‌های 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 مربوط با استفاده از آزمون همبستگی پرسون 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 rs2292832، rs2274223، rs1695، rs12983273، rs12220909، rs1050631، rs1006113، rs2505901، rs2294008، rs4986791، rs4986790، rs4789936، rs3745469، rs3744037، rs33927012، rs2976391، rs6194، rs63750447 و rs6505162 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 سرطان‌زاوی، لزوم انجام مطالعات عملکردی در زمینه همراهی و همبستگی ژن‌های مختلف را در فرایند سرطان‌زاوی معرفه در جمعیت استان اردبیل پیشنهاد می‌نمایند.

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

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 کننده شامل واریانت‌های نامتراوف^۱ 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 جیش‌های متراوف^۲ می‌باشند که تغییری در اسید آمینه موجود در جایگاه جیش ایجاد نمی‌نمایند [۵]. علیرغم اینکه روی توالی اسید آمینه تأثیر نمی‌گذارد، واریانت‌های متراوف ممکن است سطح بیان و عملکرد محصول ژن را از طریق اصلاح mRNA پس از رونویسی، پایداری سرعت ترجمه 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 پرموتورها و تقویت کننده‌ها 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

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 ۱۰۹.۱۰۳ مورد جدید سرطان معده، ۷۵/۳ درصد (۸۱۹،۹۴۴) در جمعیت آسیایی رخ داده است. علاوه بر این، جمعیت آسیایی ۲۴/۸ 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 ۳۲/۲ داشتند [۱].

استان اردبیل در شمال غربی ایران قرار دارد. بر اساس ۴۹/۱ ASR ۴۹ برای مردان و ۲۵/۴ برای زنان در این منطقه، در مقایسه با جمهوری کره (۳۹/۷)، 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 کارديا در منطقه اردبیل در مقایسه با برخی از کشورهای اروپايی، ایالات متحده آمريكا، ژاپن و کره به طور قابل توجهی بالاتر است. بيشترین میزان بروز سرطان معده، به ويزه نوع کارديا، در منطقه اردبیل فرصلت استثنائي برای بررسی علت آن است [۳]. از طریق مطالعات گسترش‌ده ژنومی (GWAS)، بیش از ۴۳۰ جایگاه مرتبط با سرطان شناسایی شده است [۴]. چندین GWAS (مطالعه همبashi سراسر ژنوم یا مطالعه همبستگی سراسر ژنوم که در دانش ژنتیک یک بررسی سراسری ژنوم بر روی مجموعه‌ای از

¹ Nonsynonymous

² Synonymous

ایران، برای بررسی نمونه‌های خون محیطی خود را ارائه کردند.

نتایج گزارش شده پیشین مبنی بر وجود نوزده واریانت واحد 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 واحد 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 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. اورهنج‌های باقی مانده با استفاده از فعالیت‌های اگزونوکلئاز/پلیمراز به انتهای صاف تبدیل شدند و سپس آنزیم‌ها حذف شدند. پس از آدنیلاسیون انتهای ۳' قطعات DNA، الیگونوکلئوتیدهای آداپتور متصل شدند. قطعات DNA با مولکول‌های آداپتور در هر دو انتهای 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)

rs3744037 rs33927012 rs2976391
rs4986791 rs4986790 rs4789936 rs3745469
rs6194 rs63750447 rs6505162 و rs63750447 (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 دکترا رشته زیست‌شناسی، گرایش سلولی و مولکولی در گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت می‌باشد.

روش کار

طرایح 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 $۳۲\pm 6/۳۲$) 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 جمع آوری نمونه‌های انسانی برای اهداف پژوهشی به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت (IR.IAU.RASHT.REC.1398.057) (شناسه تأیید: IR.IAU.RASHT.REC.1398.057) رسید. همه شرکت کنندگان رضایت‌نامه امضا شده آگاهانه، مطابق با قوانین اخلاقی وزارت بهداشت

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

یافته ها

فراآنی واریانت های مورد بررسی در جمعیت مورد مطالعه (استان اردبیل)، ایران (بر اساس پایگاه داده ای Iranome) و جمعیت های جهانی (بر اساس پایگاه های ExAC و 1000G، GnomAD، Alfa و ژئومنی) از پایگاه های (ExAC و 1000G، GnomAD، Alfa و ژئومنی) از پایگاه های داده و منابع مربوطه انجام شد [۸،۹].

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

خالص سازی شدند و با استفاده از سنجش DNA با حساسیت بالا Agilent بر روی سیستم Bioanalyzer 2100 کتابخانه های واجد شرایط با استفاده از توالی سنجی NovaSeq 6000 Illumina توالی یابی شدند. کنترل کیفیت داده ها، 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 طبقه بندی انواع از پایگاه های داده و منابع مربوطه انجام شد [۸،۹].

تجزیه و تحلیل آماری

آمار توصیفی واریانت ها به صورت فراآنی ارائه شده و فراآنی واریانت ها با استفاده از روش های استاندارد محاسبه شد. تفاوت در فراآنی بین گروه ها با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون مقایسه شد. برای همه تجزیه و تحلیل ها، مقدار p کمتر از ۰.۰۵ از نظر

جدول ۱. فراآنی جمعیتی واریانت های واجد اختلاف آماری معنی دار در دیتاپیس های مختلف جهانی (اعداد داخل پرانتز نشان دهنده نسبت الال های واریانت مورد نظر به کل الال های 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 واحد اختلاف معنی‌دار آماری شامل فراوانی الیاهای منتخب در جمعیت‌های مورد مطالعه و جمعیت‌های ایران، اروپا و جهان بر اساس گزارش شده در مطالعه پیشین [۷] ASR

Variant	Ardabil*	Iran	Europe	World	Pearson Cor.**	p-value ₁	Pearson Cor.***	p-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 سرطانزایی در جمعیت استان اردبیل بود. واریانت rs1050631 با واریانت‌های rs12983273، rs4986790، rs3744037، rs2294008، rs2274223 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 سرطانزایی در جمعیت استان اردبیل بود.

واریانت rs1050631 با واریانت‌های rs12983273، rs4986790، rs3744037، rs2294008، rs2274223

جدول ۳. همبستگی بین واریانت های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پرسون)

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

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

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

۵. و با واریانت های rs3744037 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح
rs4986791 و rs4986790 واریانت های

rs12983273 با واریانت های rs33927012 و rs2505901 و rs1695 و rs2292832
واجد همبستگی در سطح rs6194 و rs4789936 و rs4986791 و rs4986790 واجد همبستگی در سطح
. (جدول ۴).

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

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

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

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

واجد همبستگی در سطح rs2505901 و rs2292832 و rs1050631 واجد همبستگی در سطح rs33927012 واجد همبستگی در سطح ۱. / . بود (جدول ۵).

واجد همبستگی در سطح rs12983273 با واریانت های rs1695 و rs4789936 و rs3744037 و rs2294008 و rs2274223 و rs63750447 و rs6194 و rs4986791 و rs4986790 واجد همبستگی در سطح ۵. / . و با واریانت های

جدول ۵. همبستگی بین واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs1695	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.991**	0.009	0.971*	0.029	1		- 0.988*	0.012
		rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012
rs1695	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.997**	0.003	0.988*	0.012	0.997**	0.003	- 1.000**	0.000
		rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791
rs1695	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.966*	0.034	- 0.972*	0.028	0.967*	0.033	0.967*	0.033
		rs6194		rs63750447				
rs1695	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value				
	- 0.988*	0.012	- 0.981*	0.029				

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

واریانت rs2294008 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۶).

واریانت rs1050631 با واریانت‌های rs2274223 واریانت rs2292832 با واریانت‌های rs6194 و rs33927012 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs2505901 و rs1695

جدول ۶. همبستگی بین واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پیرسون)

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs2274223	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.989*	0.011	- 0.928	0.072	- 0.988*	0.012	1	
		rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012
rs2274223	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.996 **	0.004	- 1.000**	0.000	- 0.987*	0.013	0.987*	0.013
		rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791
rs2274223	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
		rs6194		rs63750447				
rs2274223	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value				
	0.981*	0.019	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 rs2294008 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۷).

واریانت rs2292832 با واریانت‌های rs12983273 واریانت rs63750447 و rs4789936 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs3744037

جدول ۷. همبستگی بین واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پرسون)

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs2292832	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.995**	0.005	0.957*	0.043	0.997**	0.003	- 0.996**	0.004
rs2292832	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	1		0.996**	0.004	0.997**	0.003	- 0.998**	0.002
rs2292832	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.953*	0.047	- 0.956*	0.044	0.949	0.051	0.949	0.051
rs2292832	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	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	- 0.990**	0.01	- 0.968*	0.032	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			

واریانت rs2292832 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۸).

واریانت rs2294008 با واریانت‌های rs1050631، rs2294008، rs6194، rs33927012، rs2505901، rs1695 همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های

جدول ۸. همبستگی بین واریانت‌های دیگر در جمعیت استان اردبیل (براساس ضریب همبستگی پرسون)

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs2294008	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.989*	0.011	0.928	0.072	0.988*	0.012	- 1.000**	0.000
rs2294008	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.996**	0.004	1		0.987*	0.013	- 0.987*	0.013
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		*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	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	- 0.981*	0.019	- 0.942	0.058	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			

همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs1695، rs6194، rs33927012، rs2505901، rs2292832 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۹).

واریانت rs2505901 با واریانت‌های rs12983273، rs4789936، rs3744037، rs2294008، rs2274223 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ و با واریانت‌های rs63750447، rs4986791، rs4986790

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

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

۵/۰ و با واریانت‌های rs1695 rs1050631 و
rs2505901 rs2292832 و rs6194 واجد همبستگی
در سطح ۱/۰ بود (جدول ۱۰).

واریانت ۱۲ rs33927012 با واریانت‌های rs12983273 با واریانت‌های rs33927012
rs4789936 rs3744037 rs2294008 rs2274223
واجد همبستگی در سطح rs63750447 و rs4986790

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

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

۵/۰ و با واریانت‌های rs12983273 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۱/۰ بود (جدول ۱۱).

واریانت ۱۲ rs3744037 با واریانت‌های rs1050631 با واریانت‌های rs33927012 rs2505901 rs2292832 rs1695
واجد همبستگی در سطح rs6194 و rs4986791

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

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs3744037	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.964*	0.036	- 0.999**	0.001	- 0.966*	0.034	0.932	0.068
rs3744037	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.953*	0.047	- 0.923	0.077	- 0.972*	0.028	0.971*	0.029
rs3744037	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	1		0.939	0.061	- 0.995*	0.005	- 0.995*	0.005
rs3744037	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
	0.972*	0.028	0.997**	0.003				

واریانت ۳۶ با واریانت‌های rs4789936 و rs63750447 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۲).

واریانت ۳۶ با واریانت‌های rs12983273 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۲).

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

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs4789936	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.931	0.069	- 0.952*	0.048	- 0.972*	0.028	0.937	0.063
rs4789936	rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.956*	0.044	- 0.937	0.063	- 0.952*	0.048	0.966*	0.034
rs4789936	rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.939	0.061	1		- 0.962*	0.038	- 0.962*	0.038
rs4789936	rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)			
	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value				
	0.927	0.073	0.963*	0.037				

واریانت‌های rs4986791 و rs3744037 و rs12983273 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۳).

واریانت ۳۱ با واریانت‌های rs4986790 و rs1050631 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۳).

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

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

واریانت‌های rs4986791، rs3744037، rs12983273 و rs63750447 واحد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۴).

واریانت rs4986791 با واریانت‌های rs1050631، rs4789936، rs33927012، rs2505901، rs1695 و rs6194 واحد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود.

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

	rs1050631	rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs4986791	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.
	0.951*	0.049	0.998**	0.002	0.967*	0.033	- 0.917
rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
rs4986791	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.
	0.949	0.051	0.917	0.083	0.965*	0.035	- 0.968*
rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
rs4986791	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.
	- 0.995**	0.005	- 0.962*	0.038	1.000**	0.000	1
rs6194		rs63750447		*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)			
rs4986791	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)		
	- 0.958*	0.042	- 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 rs2292832، rs1050631 و rs33927012، rs2505901 واحد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۵).

واریانت rs12983273، rs3744037، rs2294008، rs2274223، rs1695 و rs63750447 واحد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود.

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

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223		
rs6194	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	
	- 0.999**	0.001	- 0.971*	0.029	- 0.988*	0.012	0.981*	0.19	
		rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012	
rs6194	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	
	- 0.990 **	0.010	- 0.981*	0.019	- 0.997**	0.003	0.992**	0.008	
		rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791	
rs6194	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	
	0.972*	0.028	0.927	0.073	-0.958*	0.042	-0.958*	0.042	
		rs6194		rs63750447					
rs6194	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)		** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)		
	1			0.977*	0.023				

واریانت ۱۰۵ با واریانت‌های rs3744037، rs12983273 و rs4986791 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۱ بود (جدول ۱۶).

واریانت ۱۰۵ با واریانت‌های rs63750447، rs1050631، rs33927012، rs2505901، rs2292832، rs1695 و rs6194 واجد همبستگی در سطح ۰/۰۵ بود (جدول ۱۶).

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

	rs1050631		rs12983273		rs1695		rs2274223	
rs63750447	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.971*	0.029	- 0.999**	0.001	- 0.981*	0.019	0.942	0.058
		rs2292832		rs2294008		rs2505901		rs33927012
rs63750447	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	- 0.968*	0.032	- 0.942	0.058	- 0.982*	0.018	0.983*	0.017
		rs3744037		rs4789936		rs4986790		rs4986791
rs63750447	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value
	0.997**	0.003	0.963*	0.037	- 0.997**	0.003	- 0.997**	0.003
		rs6194		rs63750447				
rs63750447	Pearson Corr.	p-value	Pearson Corr.	p-value	*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)		** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)	
	0.977*	0.023	1					

اختلالات ژنتیکی و محیطی نقش مهمی در توسعه آن

دارند. انتظار می‌رود شناسایی این عوامل خطر ژنتیکی درک ماز و قایع مولکولی دخیل در تومورزایی سرطان معده را افزایش دهد [۴].

بحث

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

بیماری سرطان، احتمال اثر پلی مورفیسم‌های ژنتیکی همzمان 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 پلی مورفیسم‌ها در توالی اگزونی (کد کننده پروتئین‌ها) واقع شده‌اند و تعدادی از این تغییرات ژنتیکی نیز در توالی‌های تنظیمی ژن‌ها مانند پرومتر 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 پلی مورفیسم‌ها و خطر ابتلاء به انواع سرطان‌ها صورت می‌گیرد. پلی مورفیسم‌ها اثر خود را با افزایش یا کاهش خطر ایجاد یک بیماری در افراد به چند روش معین ایجاد می‌کنند. به عنوان نمونه انواع پلی مورفیسم ژن‌های دخیل در ترمیم DNA ممکن است باعث تغییر عملکرد پروتئین رمز شده توسط آن ژن شده و احتمال ایجاد آسیب دیده در فرد دارای پلی مورفیسم را افزایش دهند. گروهی از پلی مورفیسم‌ها که در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند، پلی مورفیسم‌های محل اتصال میکروRNAها بر روی جایگاه ژنی رمز کننده بخش غیر ترجمه شونده³ ۳ هر mRNA می‌باشند. این پلی مورفیسم‌ها با اثر بر انرژی اتصال میکرو RNA 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 ابتلاء به سرطان معده می‌باشند. تجمع بالایی از ابتلاء 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

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 پلی مورفیسم‌ها 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 هپاتیت‌های 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

و الـهـاـی rs33927012 و rs6194 واجد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده بود. واریانت تک نوکلئوتیدی rs12983273 در توالی ژن های MIR373 و MIR371B قرار دارد. این میکرو RNA متعلق به توده ژنی 3 miR-371 است که در نهایت به رونوشت اولیه Pri-miR-371-373 Pre-ronویسی می شود. این رونوشت اولیه به سه Pre-Pre-miR372 و Pre-miR371 شامل miRNA miR373 پردازش می گردد. این امر منجر به تولید چهار میکرو RNA می گردد که miR-371، miR-372، miR-373 در میان آنها قرار دارند [۱۵]. در سال ۲۰۱۱ گزارش گردید که تنظیم پایین has-miR-373 می تواند در بروز خطرات پس از جراحی بیماران مبتلا به سرطان معده دخیل باشد [۱۶]. بیومارکر ZF4 در سرطان معده توسط miR-373 تنظیم بیان می شود [۱۷]. افزایش بیان miR-373 در بافت آدنوکارسینومای معده و نیز رده های سلولی سرطان معده گزارش گردیده است [۱۸]. از سوی دیگر اثرات سرکوب miR-373 بر متاستاز سلول های سرطانی معده از طریق تنظیم منفی بیان ویمتنین ۲ (یکی از پروتئین های فیبری ۵۷ کیلو دالتونی است که بخشی از اسکلت سلولی داخل سلول است) و نیز راه اندازی تکثیر سلولی سرطان معده گزارش گردیده است [۱۹]. در یک مطالعه متأنالیز انجام شده بر روی ارتباط بین این واریانت و نئوپلاسم های زنانه ارتباط معنی داری مشاهده نگردید [۲۰]. به علاوه هیچ گونه ارتباطی با سرطان پستان در یک مورد مطالعه متأنالیز و نیز یک مورد بررسی مورد شاهدی مشخص نگردید [۲۱]. عدم وجود ارتباط معنی دار بین این واریانت با کارسینوم سلول سنگفرشی مری، زخم های 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 داده اند. در این میان، ارتباط بین پلی مورفیسم های IL-1 β -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 آmine ها می گردد. ژن SLC39A61 یک ژن کد کننده پروتئین است و جیش در آن منجر به ایجاد بیماری های Zinc-، Acrodermatitis Enteropathica Deficiency Type و Ehlers- Danslos Syndrome^۳ می گردد. از بین مسیر های بیوشیمیابی مرتبط با این ژن می توان به مسیر های انتقالی گلوکز و دیگر قند ها، نمک های صفرایی و اسید های ارگانیک، یون های فلزی و اجزای آمینی و نیز انتقال دهنده های SLC یون فلزی اشاره داشت. با توجه به اینکه عنصر روی یک فاکتور ضروری برای صد ها آنزیم بوده و در متابولیسم پروتئین، اسید نوکلئیک و کربوهیدرات و نیز رونویسی ژنی، رشد، نمو و تمایز سلولی مشارکت دارد، عضویت SLC39A6 در خانواده پروتئین های انتقال دهنده روی می تواند بیانگر نقش مهم این پروتئین در فرایندهای ذکر شده باشد [۱۴]. ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs1050631 با واریانت های دیگر و نیز شبیه صعودی در این مورد بین واریانت rs1050631 و واریانت های rs1695، rs2292832 و rs2505901 نشان دهنده همبستگی مثبت در هر سه مورد (هر چهار الـ واجد اثر کاـهـنـدـگـی استعداد ابتلا به سرطان معده) بوده است. شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs1050631 و واریانت های rs6194 و rs33927012 نشان دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (الـ rs1050631 واجد اثر کاـهـنـدـگـی

^۲ Vimentin

^۱ Solute Carrier Family 39 Member 6

قفقاری (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 شبیه صعودی برای همبستگی بین واریانت rs1695 و واریانت‌های rs1050631، rs2292832 و rs2505901 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر سه مورد (هر چهار ال و اثربار کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs33927012 و واریانت rs1695 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (ال و اثربار کاهندگی و ال rs33927012 و اثربار افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

واریانت rs2274223 یک تغییر نوکلئوتیدی بد معنی-دگرمعنا (Missense) شامل تبدیل A به G و جایگزینی اسید آمینه هیستیدین با آرژنین در ناحیه رمزگذار ژن PLCE1 می‌باشد. اختلاف سی درصدی بین فراوانی آلل G در جمعیت استان اردبیل و جهان (۴۲/۰ در مقابله ۳۲/۰) و کسب ارتباط معنی‌دار با سرطان معده (۰/۰۳۶ p=) همراهی با نتایج مطالعاتی بیانگر ارتباط rs2274223 با سرطان معده می‌تواند نشان‌دهنده‌ی 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 کارديا بوده است [۳۰]. علاوه بر آن، ارتباط با نوع کارديا در جمعیت چین در یک مطالعه گزارش گردیده است [۳۱]. ارتباط معنی‌دار گزارش شده بین همزمانی عفونت هلیکوبکتریلوری 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]. اگرچه، برخی مطالعات جمعیتی در کره، لیتوانی و شمال ایران ارتباط معنی‌دار بین وجود این واریانت با سرطان

سرطان‌های مختلف نشان از اهمیت بالای این واریانت در سرطان زایی دارد. جمعیت استان اردبیل از نظر فراوانی این واریانت اختلاف معنی‌داری با جمعیت ایران و دیگر نقاط جهان دارد ($p=0.17$) 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 شبیه صعودی برای همبستگی بین واریانت rs12983273 و واریانت‌های rs4986790 و rs4986791 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه ال و اثربار کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs12983273 و واریانت‌های rs63750447 و rs3744037 نشان‌دهنده rs12983273 همبستگی منفی در هر دو مورد (ال و اثربار کاهندگی و ال های rs3744037 و rs63750447 و اثربار افزایندگی 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 [۳۳]. علاوه بر آن، ژنوتیپ‌های مختلف rs1695 میانکنش‌های مهمی را با عوامل محیطی نظیر عفونت H.pylori و مصرف سیگار و الکل در موارد ابتلا به سرطان معده نشان می‌دهند [۳۴].

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

فرد به عنوان گروه شاهد و نیز مطالعه دیگری بر روی سرطان معده در جمعیت کره جنوبی، ارتباط بین وجود ال C و کاهش ریسک ابتلا به سرطان معده گزارش گردیده است [۳۶-۳۸]. کمتر بودن فراوانی ال C در جمعیت استان اردبیل می‌تواند با ریسک بالای ابتلا به سرطان معده در ساکنین این استان مرتبط باشد. ارتباط معنی‌دار در دو مطالعات صورت پذیرفته در کشورهای رومانی و یونان [۳۹-۴۱] مشاهده نشد، انجام مطالعات مورد- شاهدی و متعاقب آن کوهورت را جبهت تعیین دقیق وجود ال 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 rs1695 واریانت‌های rs2292832 و rs1050631 rs2505901 و rs2294008 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر چهار مورد (هر پنج ال واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2292832 واریانت‌های rs6194 rs33927012 و rs2274223 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (ال واحد اثر کاهندگی و اثر کاهندگی و ال‌های افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی‌دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده‌های جمعیتی واریانت rs2294008 با واریانت rs2294008 واریانت برای همبستگی بین واریانت rs2294008 واریانت rs2292832 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو ال واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2274223 واریانت rs2294008 نشان‌دهنده همبستگی منفی در این مورد (ال

معده را گزارش ننموده‌اند [۳۴، ۳۳]. 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 (ال rs2274223 واحد اثر افزایندگی و ال‌های rs2294008 و rs2292832 واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

واریانت rs2292832 شامل یک تغییر تک نوکلئوتیدی جایگزینی نوکلئوتید C به جای T در زن ۱۴۹ miR-149 miR-149 می‌باشد. مطالعات متعدد بیانگر نقش مهم در بیماری‌های متعدد نظیر سرطان می‌باشند. این میکروRNA در برخی سرطان‌ها نقش سرکوبگر توموری دارد و در برخی از آن‌ها به عنوان انکوژن عمل می‌کند. مولکول ۱۴۹ در سرطان‌های miR-149 AML، پروستات، گلیوبلاستوما^۱ (نوعی سرطان مغزی) و ملانوما^۲ (نوعی سرطان پوست) دچار افزایش بیان و در سرطان‌های معده، هپاتوسلولار، 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 ال C در جمعیت استان اردبیل نسبت به جمعیت‌های ایرانی، اروپا و جهان پایین تر بدبست آمده است (۵۱٪ در مقابل ۶۴٪، ۷٪ و ۷٪ به ترتیب). این اختلاف فراوانی از نظر آماری معنی‌دار است ($p=0.017$). 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 ۹۰۴ مورد مبتلا به سرطان معده در مقابل ۱۱۷۶۲

¹ Glioblastoma² Melanoma

MetaSVM و MetaLR 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 فتوکروموموستیوما^۱ (نوعی تومور غیرسرطانی در فوق کلیه) و پاراگانگلیوما^۲ (تئوپلاسم 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، rs2505901، rs1050631، rs2292832، rs33927012، rs1695 و rs2292832، rs1050631 و rs2505901 واجد اثر افزایندگی و الل‌های rs33927012 و واریانت همبستگی منفی در هر چهار مورد (الل ۱۲) واجد اثر افزایندگی واجد اثر کاهندگی استعداد 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 الل واجد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

rs2294008 واجد اثر کاهندگی و الل rs2274223 واجد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده بود.

واریانت rs2505901 واجد جایگزینی نوکلئوتید T توسط C در ژن miR-938 واقع شده است. میکرو RNA، miR-938 به عنوان انکوژن در سرطان کلورکتال گزارش گردیده است. افزایش بیان این miRNA در سلول‌های اولیه سرطان معده بیانگر نقش انکوژن آن در این نوع سرطان می‌باشد [۴۲]. پیش از این ارتباط معنی‌داری بین وجود واریانت 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 جمیعت استان اردبیل بیانگر پایین‌تر بودن فراوانی الل C نسبت به جمیعت‌های 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 rs2292832، rs1695 و واریانت‌های rs2505901، rs1050631 نشان‌دهنده همبستگی مثبت در هر سه مورد (هر چهار الل واجد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شیب نزولی برای همبستگی بین واریانت rs2505901 و واریانت‌های rs33927012 و rs6194 نشان‌دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (الل rs2505901 واجد اثر کاهندگی و الل‌های rs6194 و rs33927012 واجد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

واریانت rs33927012 در اگزون شماره ۵ ژن SDHB (جایگزینی T با C) منجر به تغییر اسید‌آmine سرین به پرولین گردیده و توسط نرم افزارهای FATHM-mkl، FATHM و MutationTAStre

¹ Pheochromocytoma

² Paraganglioma

rs6194 واحد اثر افزایندگی و اللهای rs1050631 و استعداد ابتلا به سرطان معده) بود. ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs2505901 و rs2292832 واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs4986790 با واریانت های دیگر و نیز شبیه سعودی واریانت های rs4986790 با واریانت های rs4986791 و واریانت های rs4986791 و rs12983273 نشان دهنده همبستگی مثبت در همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه الل واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs4986790 و واریانت های rs4986790 با واریانت های rs4986791 و واریانت های rs4986791 و rs3744037 نشان دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو الل واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی منفی در هر دو مورد (الل واحد اثر کاهندگی و اللهای rs4986790 واحد اثر افزایندگی rs3744037 واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs4986791 با واریانت های دیگر و نیز شبیه سعودی واریانت های rs4986791 با واریانت های rs4986790 و واریانت های rs4986790 با واریانت های rs4986791 نشان دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه الل واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs4986791 و واریانت های rs4986791 و rs12983273 نشان دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه الل واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی منفی در هر دو مورد (الل واحد اثر کاهندگی و اللهای rs4986791 واحد اثر افزایندگی rs3744037 واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

نتیجه گیری

برخلاف بیماری های تک ژنی، بیماری های چند عاملی نظیر سرطان، عوامل ژنتیکی نظیر جهش های آسیب زا و چند ریختی های تک نوکلئوتیدی (پلی مورفیسم ها) به تنهایی نمی توانند موجب بروز بیماری و یا به عبارت دیگر پیش بینی وقوع بیماری گردند. در واقع تعاملات بین فاکتور های ژنتیکی و عوامل محیطی (شامل نحوه زندگی فرد) در بروز بیماری نقش کلیدی را ایفا می کنند. بنابراین برخلاف بیماری های تک ژنی، «استعداد ابتلا» یک کلمه کلیدی در مباحث مرتبط با بیماری های نظیر سرطان می باشد. وجود اختلاف آماری زیاد بین استان اردبیل و دیگر مناطق کشور ایران، از جمله استان های همچوار، گروه مطالعاتی حاضر را بر آن داشت که به بررسی تفاوت فراوانی واریانت های ژنومی مرتبط با سرطان بین جمعیت استان اردبیل و مناطق دیگر از جمله جمعیت کلی ایران، اروپا و جهان پردازد. نتایج بدست آمده و بررسی های آماری حاکی از وجود اختلاف معنی دار برای ۱۹

ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs4986790 با واریانت های دیگر و نیز شبیه سعودی واریانت های rs4986790 با واریانت های rs4986791 نشان دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه الل واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs4986791 و واریانت های rs4986791 و rs12983273 نشان دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه الل واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی منفی در هر دو مورد (الل واحد اثر کاهندگی و اللهای rs4986790 واحد اثر افزایندگی rs3744037 واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs4986791 با واریانت های دیگر و نیز شبیه سعودی واریانت های rs4986791 با واریانت های rs4986790 و واریانت های rs4986790 با واریانت های rs4986791 نشان دهنده همبستگی مثبت در هر دو مورد (هر سه الل واحد اثر کاهندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی منفی در هر دو مورد (الل واحد اثر کاهندگی و اللهای rs4986791 واحد اثر افزایندگی rs3744037 واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

ضریب همبستگی و اختلاف معنی دار محاسبه گردیده برای ارتباط بین داده های جمعیتی واریانت rs6194 با واریانت های دیگر و نیز شبیه سعودی برای همبستگی بین واریانت rs6194 و واریانت های rs6194 و rs33927012 و واریانت های rs6194 نشان دهنده همبستگی مثبت در این مورد (هر دو الل واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs6194 و واریانت های rs6194 و rs2292832 و واریانت های rs2292832 و rs1050631 و واریانت های rs1050631 نشان دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (الل

واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) و شبیه نزولی برای همبستگی بین واریانت rs6194 و واریانت های rs6194 و rs2505901 و واریانت های rs2505901 نشان دهنده همبستگی منفی در هر دو مورد (الل واحد اثر افزایندگی استعداد ابتلا به سرطان معده) بود.

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 دیرهنگام بیماری (پس از تباجم 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.

واریانت rs12220909 rs1050631 rs10061133
rs2292832 rs2274223 rs1695 rs12983273
rs2976391 rs2505901 rs2294008
rs3745469 rs3744037 rs33927012
rs6194 rs4986791 rs4986790 rs4789936
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

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, Lalrohlui 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, Laloo 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.