

# اهمیت تنوع ژنتیکی STAT3 در استعداد ابتلای به بدخیمی معده

سیده مطهره میرنوری<sup>۱</sup>(MSc) - دکتر سیده شیرین شاهنگیان<sup>۲</sup>(PhD)\* - دکتر زیور صالحی<sup>۲</sup>(MD, PhD) - دکتر حمید سعیدی ساعدی<sup>۳</sup>(MD) - دکتر کیوان امینیان<sup>۴</sup>(MD)

\* نویسنده مسئول: دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، استاد، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

پست الکترونیک: genetics@yahoo.co.uk

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۰۹/۲۱ تاریخ ارسال: ۹۵/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۱۶

## چکیده

**مقدمه:** بدخیمی معده دومین علت شایع مرگ ناشی از بدخیمی است و سالانه یک میلیون ابتلای جدید به آن گزارش می‌شود. فعالیت نابجای STAT3 به عنوان انکوژن، نقشی حیاتی در تومورزایی گسترده دامنگیری از سرطان‌ها مانند بدخیمی معده ایفا می‌کند. STAT3، عامل رونویسی کلیدی برای بسیاری از سیتوکین‌ها و عوامل رشد است که نقش بنیادی در تازمندی بسیاری از فرایندهای درون سلولی همچون تکثیر سلولی، مرگ سلولی، رگ‌زایی، متاستاز، ایجاد حالت بدخیم، فرار از دستگاه ایمنی و تهاجم بر دوش دارد که همه اینها از نشانه‌های بارز بدخیمی است. ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ژن STAT3 و خطر ابتلای به بدخیمی باز شناخته شده است.

**هدف:** تعیین ارتباط پلی مورفیسم rs1053023 ژن STAT3 با خطر ابتلای به بدخیمی معده در استان گیلان.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه موردی-شاهدی، ۱۲۰ بیمار و ۱۵۰ فرد سالم از استان گیلان مورد بررسی شد. پس از استخراج DNA ژنومی از سلول‌های لکوسیت خون، ژنوتیپ‌ها به روش tetra primers ARMS-PCR تعیین و واکاوی داده‌ها با نرم افزار MedCalc (نسخه ۱۲/۱) انجام شد.

**نتایج:** فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG ژن STAT3 در بیماران به ترتیب ۷۵٪، ۱۹٪ و ۶٪ بود. در حالیکه در گروه کنترل به ترتیب ۲۲٪، ۶۰٪ و ۱۸٪ بود. همچنین، فراوانی آلل A و G در بیماران به ترتیب ۸۴/۵٪ و ۱۵/۵٪ بود، در حالی که در گروه کنترل به ترتیب ۵۲٪ و ۴۸٪ بود. تفاوت معنی‌دار در توزیع ژنوتیپی و آللی ژن STAT3 بین افراد دچار بدخیمی معده و افراد کنترل بدست آمد. براساس آزمون Odds Ratio، آلل A احتمال ابتلای به بدخیمی معده را ۵/۰۴ برابر بیشتر از آلل G افزایش می‌دهد (OR= 5.044, 95% CI: 3.33-7.68). افراد حامل ژنوتیپ AA در جایگاه پلی مورفیک rs1053023 ژن STAT3، ۱/۵ برابر خطر بالاتری برای ابتلای به بدخیمی معده در مقایسه با افراد حامل ژنوتیپ‌های AG و GG داشتند (95% CI: 4.18-26.45).

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه ما بازگوینده ارتباط پلی مورفیسم rs1053023 ژن STAT3 و خطر ابتلا به بدخیمی معده در استان گیلان بود. اگرچه برای درک بهتر نقش این ژن در ابتلای به بدخیمی معده مطالعات گسترده‌تری نیاز است.

**کلید واژه‌ها:** پلی مورفیسم (ژنتیک)، سرطان‌های معده

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و شش، شماره ۱۰۲، صفحات: ۵۳-۴۶

## مقدمه

شناسایی پرشتاب آن پیشنهاد می‌کند. معمول‌ترین تنوع توالی در ژنوم انسان، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی است (۳). در مورد بدخیمی معده نیز به روشنی نشان داده شده که ایجاد و پیشروی این سرطان فرایندی چند عاملی و وابسته به پلی مورفیسم‌های ژنی و عوامل محیطی است (۴). SNP‌های مرتبط با سرطان از دو جنبه‌ی تاثیر در میزان مستعد بودن افراد در ابتلا و پیامد سرطان (بقای افراد یا پاسخ به درمان) مورد مطالعه قرار می‌گیرند (۳) تنوع ژنتیکی انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور بر میزان حساسیت و مستعد بودن فرد در ابتلای به انواع سرطان تاثیر می‌گذارد (۵) یکی از انکوژن‌هایی که در سال‌های واپسین بسیار به آن پرداخته شده و پتانسیل

بدخیمی معده چهارمین بدخیمی شایع و دومین علت مرگ مرتبط با بدخیمی در جهان است (۱). تنها ۲۰٪ افراد مبتلا به بدخیمی معده شانس بقا به مدت ۵ سال را دارند. فراوانی بالای مرگ ناشی از این بدخیمی، بدلیل شناخته نبودن کامل مکانیسم بیماری‌زایی و پیچیدگی بیماری است. بیش از ۷۰ درصد افراد مبتلا در کشورهای در حال توسعه، بویژه در غرب آسیا زندگی می‌کنند (۲). از مهم‌ترین عواملی که مستعد بودن افراد هر جمعیت برای ابتلای به بیماری‌های گوناگون مانند بدخیمی را رقم می‌زند، تفاوت‌های ژنتیکی افراد است. مطالعه تنوع ژنتیکی، بسیاری از عوامل تعیین کننده در بروز سرطان را روشن می‌سازد و راهکارهایی در زمینه پیشگیری و

۱. کارشناسی ارشد ژنتیک، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

۲. دکتری تخصصی بیوشیمی، استادیار، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

۳. دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، استاد، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

۴. متخصص رادیوتراپی انکولوژی، دانشیار، رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گروه انکولوژی رادیوتراپی

۵. فوق تخصص گوارش و کبد، استادیار، رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، مرکز تحقیقات بیماری‌های کبد و گوارش

STAT3 و شناخت هرچه بیشتر آن در روشن شدن جنبه‌های مهم مولکولی سرطان و درمان آن موثر خواهد بود (۷و۸). مطالعات تازه نشان داده‌اند به طور شناخته شده در بدخیمی معده نیز پویا شدن STAT3، پدیده‌ای کلیدی در رشد، مهاجرت، متاستاز سلول‌های بدخیمی و رگزایی است (۹و۱۰). افزون بر آن فعالیت STAT3 به دنبال آلودگی با *H.pylori* بروز بدخیمی معده را نیرو می‌بخشد (۱۰). ژن کد کننده STAT3 با مکان کروموزومی 17q21، ۳۴۱ نوع SNP دارد. تاکنون ارتباط پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی STAT3 با انواع بدخیمی و بیماری‌ها مانند بدخیمی پستان، پروستات، لنفوم هوچکین و بیماری‌های کولیت اولسراتیو، کرون و منیر شناخته شده است (۱۱-۱۵). با توجه به شیوع بدخیمی معده در ایران و همچنین نقش کلیدی STAT3 در بروز انواع سرطان از جمله بدخیمی معده، در این مطالعه به بررسی اهمیت پلی‌مورفیسم rs1053023 ژن STAT3 با خطر ابتلا به بدخیمی معده در استان گیلان پرداخته شده است.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه موردی - شاهدی، ۱۲۰ بیمار دچار بدخیمی معده و ۵۰ فرد سالم به عنوان کنترل از استان گیلان، مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های رازی و قائم رشت، بررسی شد. ابتلای به بدخیمی معده در بیماران برپایه نتیجه اندوسکوپی و پاتولوژی نمونه بیوپسی از بافت معده شناسایی شد. معیار خروج از گروه بیمار عبارت بود از: پیشینه خانوادگی یا ارثی بدخیمی معده و سابقه متاستاز دیگر بدخیمی. گروه کنترل شامل افراد سالم در محدوده سنی بیماران، بدون سابقه تشخیص سرطان یا بیماری ژنتیکی بودند که برای چک آپ سرزده بودند. پرسشنامه داده‌ای در بردارنده سن، جنس، تاریخ تشخیص بیماری، داروهای خاص استفاده شده، استعمال دخانیات و سابقه خانوادگی بیماری تهیه شد. ویژگی‌های بیماران در (جدول ۱) ارائه شده است. از افراد ۱ میلی لیتر خون محیطی گرفته و در لوله‌های استریل حاوی EDTA نگهداری شد. DNA از لکوسیت‌های خون با کیت (GPP Solution) شرکت ژن‌پژوهان، ایران استخراج شد. کیفیت و کمیت

آن در تومورزایی اثبات شده، ژن STAT3 است. پروتئین‌های STAT، خانواده بزرگی از عوامل رونویسی با دو نقش کلیدی به عنوان انتقال دهنده پیام و کنشگر رونویسی هستند. این پروتئین‌ها در سیتوپلاسم به شکل غیرپویا و در پاسخ به برانگیختگی توسط سیتوکین‌ها، عوامل رشد، هورمون‌ها و پپتیدها برکنش می‌شوند. پروتئین‌های STAT، افزون بر میانجی‌گری انتقال سیگنال‌های خارج سلولی به هسته، کارکردهای حیاتی چون تکثیر سلولی، آپوپتوز، تمایز، پاسخ ایمنی و رگزایی را کنترل و بیان ژن‌های درگیر در فرآیندهای سلولی بیماری‌زا و طبیعی را هماهنگ می‌کنند (۶). STAT3 از کلیدی‌ترین اعضای این خانواده پروتئینی است و در سال‌های اخیر بسیار به آن پرداخته شده است. بیان پیاپی و نابجای STAT3، نقش بسیار مهمی در سرطان‌زایی دارد و بروز فنوتیپ بدخیم را تسریع می‌کند. نتایج مطالعات حاکی از نقش بنیادی و اساسی فعالیت STAT3 در طیف وسیع تومورها از بدخیمی‌های خونی (لوسمی، لنفوما، میلوما) تا انواع تومورهای توپر (پستان، ریه، معده، کولورکتال، پروستات، سلول‌های کبدی و سر و گردن) است (۷) شواهد مستدلی وجود دارد که نشان می‌دهد سیگنال نابجای STAT3، آغاز و پیشرفت انواع سرطان را از راه مهار آپوپتوز و یا القای پدیده‌هایی چون تکثیر سلولی، رگزایی، تهاجم و متاستاز تومور رقم می‌زند (۷). بنابراین پژوهشگران بر این باورند که هدف قراردادن STAT3 می‌تواند استراتژی مناسبی برای درمان سرطان در آینده باشد. فعال شدن مداوم STAT3 در سرطان، سبب تحریک بیان ژن‌های هدف ویژه‌ای می‌شود که القاءکننده تکثیر سلولی هستند. گرچه در گذشته STAT3، تنها به عنوان انکوژن مطرح بود، اما به تازگی دو نقش مهارکنندگی یا القاءکنندگی تومور برای آن در نظر گرفته می‌شود. یافته‌های جدید که نشان داده‌اند این پروتئین نقش بسیار مهمی در تنظیم سلول‌های بنیادی سرطان ایفا می‌کند، موجب شده STAT3 بیشتر مورد توجه قرار گیرد. امروزه کشف داروهای جدید در راستای کنترل فعالیت این پروتئین کلیدی به عنوان چالشی علمی و بالینی در میان محققین علوم پزشکی مطرح است. بنابراین درک کارکرد و مکانیسم

DNA، با ژل آگارز ۱٪ و خوانش جذب در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر با اسپکتروفوتومتر و بررسی نسبت جذب ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر، ارزیابی شد.

جدول ۱. مشخصات بیماران مبتلا به بدخیمی معده

مشخصات		گروه بیمار
تعداد		۱۲۰
محدوده سنی (سال)		۴۵-۸۳
جنس	مرد	۷۳
	زن	۴۷
استعمال دخانیات	بله	۳۰
	خیر	۹۰
محل تومور معده	فوقانی	۹۳
	میانی	۱۰
	انتهایی	۱۷
Staging	I	۵
	II	۱۲
	III	۷۴
	IV	۲۹

توسط PCR و بررسی ژنوتیپ، دو جفت پرایمر اختصاصی با نرم‌افزار Oligo، نسخه ۷ (MolecularBiology Insights Inc, Cascade, CO, USA) طراحی شدند. داده‌های پرایمرها در (جدول ۲) ارائه شده است.

تعیین ژنوتیپ: برای بررسی ژنوتیپ‌های STAT3 از روش ARMS-PCR با چهار پرایمر اختصاصی استفاده شد. در این روش برای هر آلل در جایگاه پلی مورفیک یک جفت پرایمر طراحی می‌شود. بنابراین، برای تکثیر قطعه ژنی بررسی شده

جدول ۲. مشخصات پرایمرها

پرایمر	(3' 5') توالی	طول (nt)	دمای ذوب (°C)	محتوای GC (%)
پرایمر F آلل A	CTGAGCCCTGTTGTGGTCCA	۲۶	۶۱/۱	۶۰
پرایمر R آلل A	CTGCCATGCTATCAGCGGTT	۲۱	۶۱/۱	۵۲/۴
پرایمر F آلل G	CTGAGCCCTGTTGTGGTCCG	۲۰	۶۲/۱	۶۵
پرایمر R آلل G	TCCAGGCACCCCTTACCTCC	۲۰	۶۱/۶	۶۵

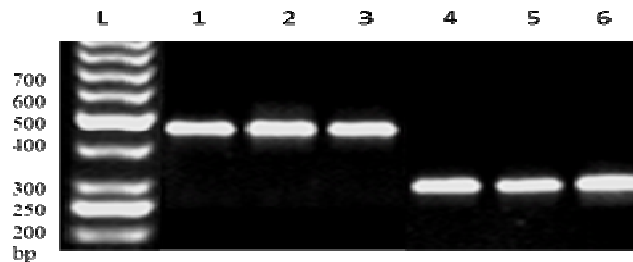
بر پایه وزن مولکولی تکه‌های بدست آمده، نوع ژنوتیپ دلخواه گزینش شد. **واکوی آماری:** آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار MedCalc نسخه 12.1 انجام شد. فراوانی ژنوتیپی و آللی در هر دو گروه بیمار و کنترل سنجیده شد. برای بررسی معنی‌دار بودن تفاوت ژنوتیپ و آلل‌ها در هر دو گروه بیمار و کنترل آزمون Chi-square بکار رفت.  $p < 0.05$  نشان دهنده معنی‌دار بودن اختلاف نتایج بین دو گروه است. همچنین، از Odds Ratio و 95% CI برای بررسی میزان تاثیر احتمالی پل مورفیسیم مربوطه در بروز بیماری استفاده شد.

برای هر نمونه دوبار و هر بار با استفاده از یک جفت از پرایمرهای نامبرده PCR انجام شد. هر واکنش ۲۵ μl شامل ۳۰ ng DNA، ۱X بافر، کلرید منیزیم ۱/۵ mM، دئوکسی‌ریبونوکلئوتید تری فسفات ۰/۲ mM، هر پرایمر ۰/۵ mM و Taq DNA پلیمراز (Bioflux) 1.5U، ژاپن) بود. برنامه‌ی PCR شامل ۵ دقیقه واسرشت‌سازی نخستین در دمای ۹۴°C، ۳۵ چرخه با برنامه‌ی ۹۴°C (۴۵ ثانیه)، ۵۹°C (۴۵ ثانیه)، و در پایان به مدت ۵ دقیقه در ۷۲°C در دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad) تنظیم شد. پس از الکتروفورز فرآورده‌های PCR روی ژل آگارز ۲٪،

**نتایج**

۱۲۰ بیمار و ۱۵۰ فرد سالم بعنوان کنترل بررسی شد. گستره سنی بیماران ۸۳-۴۵ و در گروه کنترل ۸۰-۴۰ ساله بود. از ۱۲۰ فرد بیمار، ۸۰ نفر مرد و ۳۴ تن زن بودند. در گروه کنترل، ۱۱۰ نفر مرد و ۴۰ زن قرار داشتند. نسبت زن به مرد در گروه بیمار ۲/۵۲ و در گروه کنترل ۲/۷۵ بود. تفاوت معنی داری در سن و جنس دو گروه وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

برپایه رده بندی لارن، ۸۴ نمونه (۷۰٪) نوع روده ای و ۳۶ نمونه (۳۰٪) نوع منتشر بودند. پس از استخراج DNA ژنومی، بررسی جایگاه پلی مورفیک rs1053023 به روش ARMS-PCR انجام شد. پس از انجام PCR، در ژل آگارز، آلل G یک باند ۴۸۵ جفت بازی و آلل A یک باند ۳۰۸ جفت بازی داشت (شکل ۱).



شکل ۱. تصویر ژل آگارز ۲٪ محصولات ARMS-PCR. نمونه های ۱-۳: آلل A و نمونه های ۴-۶: آلل G

ژنوتیپ هموزیگوت موتانت (GG) در گروه بیمار کاهش داشت. افراد حامل ژنوتیپ AA در پلی مورفیسم rs1053023 ژن STAT3 در مقایسه با افراد حامل ژنوتیپ های AG و GG داشتند.  $STAT3$ ،  $OR = 10.5$ ،  $95\% CI: 4.18-26.45$  (OR=10.5, 95% CI:4.18-26.45) بدخیمی معده براساس (جدول ۳)، میزان خطر ژنوتیپ های حامل A (AA+AG) نسبت به ژنوتیپ هموزیگوت موتانت (GG) بیانگر خطر ده برابری ژنوتیپ های حامل A نسبت به ژنوتیپ GG در بدخیمی معده است.

سطح معنی داری کوچک تر از ۰/۰۰۰۱ است. براساس Odds Ratio، آلل A احتمال ابتلای به بدخیمی معده را ۵ برابر

در جدول ۳، فراوانی ژنوتیپ های AA، AG و GG در دو گروه آورده شده است. از ۱۲۰ فرد بیمار، ۹۰ نفر (۷۵٪) ژنوتیپ AA، ۲۳ نفر (۱۹٪) ژنوتیپ AG و ۷ نفر (۶٪) ژنوتیپ GG داشتند. همچنین، از ۱۵۰ نفر سالم، ۳۳ نفر (۲۲٪) ژنوتیپ AA، ۹۰ نفر (۶۰٪) ژنوتیپ AG و ۲۷ نفر (۱۸٪) ژنوتیپ GG داشتند. با نرم افزار MedCalc، مقدار  $\chi^2 = 75/5$  و  $p = 0/0007$  در محاسبه ژنوتیپ ها و مقدار  $\chi^2 = 63/40$  و  $p = 0/0001$  در محاسبات فراوانی آللی بدست آمد (جدول ۳). نتایج آماری نشان دهنده ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ AA ژن STAT3 و بدخیمی معده است. فراوانی در بدخیمی معده فراوانی آلل A معادل ۰/۸۴ و فراوانی آلل G ۰/۱۵ و در افراد کنترل، فراوانی آلل A ۰/۵۲ و فراوانی آلل G

جدول ۳. توزیع آللی و ژنوتیپی در افراد مبتلا به بدخیمی معده و افراد سالم rs1053023

P	$\chi^2$	OR (95%CI)	تعداد کنترل = ۱۵۰		تعداد بیمار = ۱۲۰	
			N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
0/0001	63/40	1/00 (reference)	G	144 (48)	37 (15/5)	آلل ها
			A	156 (52)	203 (84/5)	
			AG+AA/GG	123 (82)	113 (94/17)	
0/0007	75/5	1/00 (reference)	GG	27 (18)	7 (6)	ژنوتیپ ها
			GA	90 (60)	23 (19)	
			AA	33 (22)	90 (75)	
			AG+AA/GG	123 (82)	113 (94/17)	

بیشتر از آلل G افزایش می دهد (OR= 5.044; 95% CI: 3.33-7.68,  $p < 0.0001$ ). تفاوت معنی داری در توزیع

۰/۴۸ بود. برای بررسی معنی دار بودن تفاوت فراوانی آللی بین دو گروه، آزمون XZ دو انجام شد. مقدار  $\chi^2$ ، ۶۳/۴۰ و

ژنوتیپی و آلی در نمونه‌های سرطانی براساس طبقه‌بندی لارن وجود نداشت ( $p > 0.05$ ).

### بحث و نتیجه گیری

با توجه به اهمیت مطالعه در زمینه بدخیمی معده و نقش کلیدی STAT3 در بروز انواع مختلف سرطان مانند بدخیمی معده و اهمیت بررسی تنوع‌های ژنتیکی، در این مطالعه به بررسی ارزش جایگاه پلی مورفیک rs1053023 ژن STAT3، بر میزان خطر ابتلای به بدخیمی معده در استان گیلان پرداخته شد. ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ AA و آل A جایگاه مورد مطالعه ژن STAT3 و خطر ابتلا به بدخیمی معده وجود داشت. به عبارت دیگر، افراد حامل ژنوتیپ AA، در جایگاه rs1053023، ۱۰/۵ برابر خطر بالاتری برای ابتلا به بدخیمی معده در مقایسه با افراد حامل ژنوتیپ‌های AG و GG نشان دادند. این تحقیق، نخستین مطالعه‌ای است که تاکنون در راستای بررسی ارزش پلی مورفیسیم rs1053023 ژن STAT3 در بدخیمی معده انجام شده است. مطالعات محدودی در خصوص بررسی جایگاه پلی مورفیک rs1053023 ژن STAT3 بر خطر ابتلا به بیماری‌ها انجام شده است. در پژوهش Vrabec و همکاران، فراوانی آل اصلی rs1053023 در بیماران منیبر بیشتر بود. آنها پیشنهاد کردند که آل فرعی این جایگاه پلی مورفیک، احتمال بیماری منیبر را کاهش می‌دهد (۱۵) همچنین، Butterbach و همکاران گزارش کردند که rs1053023 ژن STAT3، با لنفوم هوچکین مرتبط بوده و هتروزیگوت موتانت به میزان ۲۸٪ خطر کمتری برای ابتلای به لنفوم سلول‌های B غیرهوچکینی دارد (۱۱).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ در خصوص اهمیت پلی مورفیسیم‌های rs744166 و rs2293152 ژن STAT3 با خطر ابتلا به بدخیمی معده در جمعیت چین انجام شد نشان داده شد که ژنوتیپ‌های TC و CC در مقایسه با ژنوتیپ TT جایگاه rs744166 با کاهش خطر ابتلا به بدخیمی معده همراه است (۴). در مطالعه دیگری اهمیت ژنوتیپ GG جایگاه پلی مورفیک rs4796793، در سرطان پستان پیشنهاد شد. افزون بر آن، خطر مرگ ناشی از این سرطان در افراد

حامل ژنوتیپ CG در مقایسه با ژنوتیپ CC کاهش داشت. بنابراین، پلی مورفیسیم ژن STAT3 در جایگاه rs744166 نقش مهمی در ابتلا به سرطان پستان و بقای بیماران مبتلا ایفا می‌کند (۱۳). Wang و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که ارتباط واضحی بین پلی مورفیسیم‌های دو جایگاه rs744166 و rs4796793 ژن STAT3 و وقوع بیماری کرون در چین وجود دارد (۱۶). در ضمن، پلی مورفیسیم جایگاه rs744166 با بیماری کروئوکولیت اولسراتیو در جمعیت قفقازی نیز مرتبط می‌باشد (۱۲). تفاوت در نتایج مطالعات پلی مورفیسیم‌های ژنی می‌تواند ناشی از تفاوت در خزانه‌های ژنتیکی جمعیت‌های مختلف، حجم نمونه‌های بررسی شده و حتی روش بررسی نواحی پلی مورفیک باشد.

نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶، حاکی از نقش آل‌های مختلف جایگاه پلی مورفیک rs4796793 ژن STAT3، در شیوه پاسخ‌دهی تومور به مهارکننده تیروزین کینازی در بیماران دچار بدخیمی متاستاتیک کلیه است. بدین ترتیب که افراد حامل ژنوتیپ CC تاثیر بیشتری از دارو پذیرفتند (۱۷) بر این پایه پیشنهاد شد که پلی مورفیسیم نامبرده می‌تواند به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده پاسخ‌دهی بیماران به دارو در نظر گرفته شود. در بررسی مستقل دیگری تاثیر پلی مورفیسیم جایگاه rs190534 در پاسخ به درمان ایتترفرون آلفا در جمعیت ژاپنی مبتلا به بدخیمی متاستاتیک کلیه ارزیابی شد. ارتباط مشخصی بین ژنوتیپ CC و افزایش پاسخ درمانی به ایتترفرون آلفا بدست آمد. این محققین، جایگاه rs190534 ژن STAT3 را به عنوان مارکری برای بررسی پاسخ به درمان با ایتترفرون در بیماران دچار سرطان متاستاتیک کلیه معرفی کردند (۱۸). ارتباط پلی مورفیسیم دو جایگاه rs744166 و rs12949918 ژن STAT3 نیز مستقل از یکدیگر با خطر سرطان پروستات گزارش شده است (۱۴) با توجه به نتایج مطالعات مختلف که به برخی از آنها اشاره شد می‌توان به این گردآوری دست یافت که پلی مورفیسیم‌های ژن STAT3 نه تنها در میزان خطر ابتلای افراد به برخی از بیماری‌ها نقش دارند، بلکه با روند درمانی و پاسخ بیماران به دارو نیز مرتبط و از این رو مطالعه پلی مورفیسیم‌های این ژن شایسته است.

### سپاسگزاری و سپاسداری

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه گیلان برای فراهم کردن امکانات آزمایشگاهی و پشتیبانی مالی و همچنین از بیماران و افراد سالم که در گردآوری نمونه یاری رساندند کمال تشکر را دارند. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

نتایج این بررسی موردی-شاهدی، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن STAT3 (rs1053023) با بدخیمی معده نشان داد. به طوری که ژنوتیپ AA با افزایش خطر ابتلای به بیماری (خطر ۱۰/۵ برابری) همراه است. گرچه برای گزینش نقش دقیق پلی‌مورفیسم‌های ژن STAT3 در بدخیمی معده، لازم است مطالعات فراگیرتری در جمعیت‌های مختلف انجام شود.

### منابع

- Mehrabani D, Hosseini S V, Rezaianzadeh A, Amini M, Mehrabani G, Tarrahi M J. Prevalence of Stomach Cancer in Shiraz, Southern Iran. *J Res Med Sci* 2013;18:335-337.
- Lucy K, Satherley, Lin Ye, Wen G, Jiang, Rachel Hargest. Tumour suppressor genes in gastric carcinogenesis: an up-to-date review of genetic and epigenetic changes in the development of gastric adenocarcinoma. *Transl Gastrointest Cancer* 2015; 4; 4.
- Erichsen H C, Chanock S J. Snps in Cancer Research and Treatment. *Br J Cancer* 2004;90:747-751.
- Yuan K, Liu H, Huang L, Ren X, Liu J, Dong X, et al. Rs744166 Polymorphism of the Stat3 Gene Is Associated with Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population. *Biomed Res Int* 2014;2014:527918.
- Jin L, Xu L, Song X, Wei Q, Sturgis E M, Li G. Genetic Variation in Mdm2 and P14arf and Susceptibility to Salivary Gland Carcinoma. *PLoS One* 2012;7:e49361.
- Bhave S L, Teknos T N, Pan Q. Molecular Parameters of Head and Neck Cancer Metastasis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2011;21:143-153.
- Siveen K S, Sikka S, Surana R, Dai X, Zhang J, Kumar A P, et al. Targeting the Stat3 Signaling Pathway in Cancer: Role of Synthetic and Natural Inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2014;1845:136-154.
- Sun Y, Guo B F, Xu L B, Zhong J T, Liu Z W, Liang H, et al. Stat3-Sirna Inhibits the Growth of Gastric Cancer in Vitro and in Vivo. *Cell Biochem Funct* 2015;33:495-502.
- Yoon J, Cho S J, Ko Y S, Park J, Shin D H, Hwang I C, et al. A Synergistic Interaction between Transcription Factors Nuclear Factor-Kappab and Signal Transducers and Activators of Transcription 3 Promotes Gastric Cancer Cell Migration and Invasion. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:29.
- Wjst M, Lichtner P, Meitinger T, Grimbacher B. Stat3 Single-Nucleotide Polymorphisms and Stat3 Mutations Associated with Hyper-Ige Syndrome Are Not Responsible for Increased Serum Ige Serum Levels in Asthma Families. *Eur J Hum Genet* 2009;17:352-356.
- Butterbach K, Beckmann L, de Sanjose S, Benavente Y, Becker N, Foretova L, et al. Association of Jak-Stat Pathway Related Genes with Lymphoma Risk: Results of a European Case-Control Study (EpiLymph). *Br J Haematol*. 2011;153:318-333.
- Zhang J, Wu J, Peng X, Song J, Wang J, Dong W. Associations between Stat3 Rs744166 Polymorphisms and Susceptibility to Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014;9:e109625.
- Zhao L, Zhang Q, Luan X, Huang X, Zhao S, Zhao H. Stat3 and Stat5b Polymorphism Contributes to Breast Cancer Risk and Clinical Outcomes. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8: 2033-2038.
- Kwon E M, Salinas C A, Kolb S, Fu R, Feng Z, Stanford J L, et al. Genetic Polymorphisms in Inflammation Pathway Genes and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20: 923-933.
- Vrabec J T, Liu L, Li B, Leal S M. Sequence Variants in Host Cell Factor C1 Are Associated with Meniere's Disease. *Otol Neurotol*. 2008; 29: 561-566.
- Wang Z, Xu B, Zhang H, Fan R, Zhou J, Zhong J. Association between Stat3 Gene Polymorphisms and Crohn's Disease Susceptibility: A Case-Control Study in a Chinese Han Population. *Diagn Pathol* 2014; 9: 104.
- Yamamoto K, Ioroi T, Kanaya K, Shinomiya K, Komoto S, Hirata S, et al. Stat3 Polymorphism Rs4796793 May Be a Predictive Factor of Tumor Response to Multiple Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma in Japanese Population. *Med Oncol* 2016; 33: 24.

18. Permuth-Wey J, Fulp W J, Reid B M, Chen Z, Georgeades C, Cheng J Q, et al. Stat3 Polymorphisms May Predict an Unfavorable Response to First-Line Platinum-Based Therapy

for Women with Advanced Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Cancer* 2016 ; 138: 612-619.

# The Importance of STAT3 Genetic Variation in Gastric Cancer Susceptibility

Seyadeh Motahareh Mirnoori(MSc)<sup>1</sup>-Seyede Shirin Shahangian(PhD)<sup>2</sup>-\*Zivar Salehi(MD,PhD)<sup>3</sup>-Hamid Saedi Saedi(MD)<sup>4</sup>-Keyvan Aminian(MD)<sup>5</sup>

\*Corresponding Address: PhD in Molecular Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

Email: genetics@yahoo.co.uk

Received: 11/Dec/2016 Revised: 09/Feb/2017 Accepted: 06/Mar/2017

## Abstract

**Introduction:** Gastric cancer is the second most common cause of cancer related deaths, and nearly 1 million new cases are diagnosed worldwide each year. STAT3 is a key transcription factor for many cytokines and growth factors and plays a critical role in maintaining intracellular homeostasis in many aspects involving the regulation of cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, metastasis, malignant transformation, immune evasion and invasion, all of which are hallmarks of cancer. An obvious association between STAT3 gene polymorphisms and risk of cancers has been confirmed in different studies.

**Objective:** Given the prevalence of gastric cancer in Iran and the central role of STAT3 in different cancers including gastric cancer, the aim of this study was to investigate the association between STAT3 gene polymorphism (rs1053023) and gastric cancer.

**Materials and Methods:** This case-control study comprised of two groups: 120 patients and 150 healthy controls from Guilan province. After genomic DNA extraction from leukocytes, genotyping was carried out by tetra primers amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR). MedCalc software (version 12.2) was applied for statistical analysis.

**Results:** Among the cases, the proportions of STAT3 (rs1053023) AA, AG and GG were 75%, 19% and 6%, respectively. In the controls; these proportions were 22%, 60% and 18%. Allele frequencies of the STAT3 gene A and G were 84.5% and 15.5% in patients, while in the controls were 52% and 48%, respectively. Significant differences were found between cases and controls in Allele and genotype distributions of the STAT3 rs1053023 ( $p=0.0007$  and  $p=0.0001$ , respectively). The risk for gastric cancer associated with the A allele increased by five-folds [95% confidence interval (CI): 3.33-7.68]. Carriers of the AA genotype exhibited 10.5-fold (95% CI: 4.18-26.45) increased risk of gastric cancer, compared with the carriers of AG and GG genotype.

**Conclusion:** In conclusion, the results of the present study indicate that STAT3 rs1053023 polymorphism is associated with the risk of gastric cancer in Guilan province. However, further research is required to clarify the role of STAT3 polymorphism in gastric cancer.

**Conflict of interest:** none declared

**Key words:** polymorphism (Genetics), Stomach Neoplasms

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 102, Pages: 46-53

**Please cite this article as:** Mirnoori SM, Shahangian SS, Salehi Z, Saedi Saedi H, Aminian K. The Importance of STAT3 Genetic Variation in Gastric Cancer Susceptibility. J of Guilan Univ of Med Sci 2017; 26(102):46-53. [Text in Persian]

1. MSc in Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

2. PhD in Biochemistry, Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

3. MD, PhD in Molecular Genetics, Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

4. MD, Associate professor, Department of Radiation Oncology, Cancer Research Center, Guilan University of Medical Sciences (GUMS), Rasht, Iran

5. MD, Assistant Professor, Gastrointestinal and Liver Diseases Research Center (GLDRC), Guilan University of Medical Sciences (GUMS), Rasht, Iran