Archive of SID

AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences
نشریه دانشگاه علوم پزشکی البرز، تابستان ۱۳۹۹، سال ۹، شماره ۳، صفحه‌های ۲۸۷-۲۹۴
مقاله تحقیقی

مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم rs34059726 ژن *miR-124-a-3* با بروز سرطان پروستات در شهرستان گنبدکاووس

مینا لشکربلوکی[1]، سهراب بوذرپور[2]*، عیسی جرجانی[2]، حسین صبوری[3]، مسعود فهیمی[4]

[1] کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی- ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبد کاووس، گنبد کاووس، گلستان، ایران
[2] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبدکاووس، گنبد کاووس، گلستان، ایران
[3] دانشیار، گروه زراعت و اصلاح نباتات دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه گنبد کاووس،گنبد کاووس، گلستان، ایران
[4] دکترای علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه مرکزی، بیمارستان خاتم الانبیا، گنبد کاووس، گلستان، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۲/۲۸ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۱/۱

چکیده

زمینه و هدف: میرها یکی از مهم‌ترین تنظیم کننده‌های ژنتیکی هستند که بیش از ۵۰ درصد از ژنوم انسان توسط آن‌ها تنظیم می‌شود. *miR-124-a-3* یک میر با عملکرد سرکوبگر توموری می‌باشد که بیان آن در سلول‌های توموری سرطان پروستات بشدت کاهش می‌یابد. از آنجایی که میرها از طریق توالی هسته ای به رونوشت ژن‌های هدف خود متصل می‌گردند هرگونه جهش و تغییر در این ناحیه می‌تواند بر نحوه عملکرد آن‌ها و شناسایی ژن‌های هدف موثر باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد – شاهدی، بمنظور بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs34059726 ژن *miR-124-a-3* با بروز سرطان پروستات از بلوک‌های پارافینه ۴۰ بیمار سرطانی و ۵ میلی لیتر نمونه خون ۲۰ فرد سالم استفاده گردید. پس از استخراج DNA، پلی مورفیسم نمونه‌ها با استفاده از تکنیک PCR-RFLP تعیین گردید.

یافته ها: توزیع ژنوتیپ GG در تمام افراد بیمار و سالم در جایگاه rs34059726 ژن *miR-124-a-3* مشاهده شد. گروه خونی A با ۴۲/۲٪ بیشترین میزان فراوانی را در بیماران بدخیم داشت و همچنین فراوانی افراد معتاد در بیماران بدخیم ۱۵٪ و خوش خیم ۵٪ گزارش گردید.

نتایج: پلی مورفیسم در جایگاه rs34059726 ژن *miR-124-a-3* همبستگی با بروز سرطان پروستات در جمعیت گنبد کاووس نشان نداد و احتمالاً مکانیزم‌های دیگری در کاهش بیان *miR-124-A-3-3p* در سرطان پروستات در این جمعیت دخیل می‌باشند. در این جمعیت اعتیاد بعنوان عامل خطری برای بروز سرطان پروستات می‌باشد و اکثر مبتلایان گروه خونی A داشتند.

کلمات کلیدی: سرطان پروستات، میر، *miR-124-A-3-3p*، پلی مورفیسم، PCR-RFLP

*** نویسنده مسئول:**
استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبدکاووس، گنبد کاووس، گلستان، ایران

۰۱۷۳۳۲۶۲۶۶۰
E-mail: so.boozarpour@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سرطان پروستات دومین سرطان شایع در جهان است و ۱/۱ میلیون فرد مبتلا به این بیماری در جهان تشخیص داده شده است که ۷۰٪ مبتلایان در مناطق پیشرفته دنیا زندگی می‌کنند[۱]. همچنین سرطان پروستات بیشترین نوع بدخیمی را پس از سرطان معده، در جمعیت مردان تهرانی تشکیل می‌دهد[۲]. عوامل خطر ابتلا به سرطان پروستات عبارتند از: سابقه خانوادگی، سن بالا، هورمون‌ها، موقعیت جغرافیایی، اعتیاد، مصرف زیاد چربی و گوشت قرمز[۳،٤]. همچنین امروزه پژوهشگران بر این باورند که نوع گروه خونی افراد می‌تواند در استعداد ابتلا به بیماری‌های مختلف از جمله سرطان‌ها دخیل باشد[۵]. مطالعات انجام شده بر روی دو قلوهای مونوزیگوت و دی-زیگوت نقش پررنگ عوامل ژنتیکی را در بروز این بیماری نشان می‌دهد[٦]. سلول‌های سرطانی در اثر اختلال در تنظیم بیان ژن‌ها ایجاد می‌شوند. یکی از مولکول‌های کلیدی در تنظیم بیان ژن‌ها میرها می‌باشند که RNAs کوچک غیر کدکننده به طول ۲۲-۲۰ نوکلئوتید هستند[۷]. زمانی که عملکرد یک میر موجب کاهش بیان یک انکوژن می‌گردد آن میر بعنوان یک مهار کننده تومور شناخته می‌شود و بالعکس، میرهایی که رونوشت ژن‌های مهار کننده تومور را هدف قرار می‌دهند نقش انکوژنی دارند[۸]. *miRNA-124-a-3* برای اولین بار در سال ۲۰۰۲ در سلول‌های عصبی موش شناسایی شد[۹]. مطالعات متعددی حاکی از کاهش بیان ژن *miR-124-a-3* در برخی سرطان‌ها از جمله سرطان معده، کبد و پروستات می‌باشد[۱۳-۱۰]. این ژن در منطقه کروموزومی 20q13.33 قرار گرفته و ۸۷ نوکلئوتید طول دارد که پس از طی مراحل پردازش، یک رشته راهنما به طول ۲۱ نوکلئوتید ایجاد می‌شود. پلی مورفیسم‌های متعددی در توالی ۸۷ نوکلئوتیدی از *miR-124-a-3* شناسایی شده که هر یک با کد توالی مرجع (Reference sequence) خاص خود مشخص شده‌اند. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که *miRNA-124-a-3* مستقیماً از ناحیه هسته‌ای خود به توالی غیر ترجمه شونده‌ی ژن گیرنده آندروژن متصل و سبب تنظیم و کاهش بیان آن می‌شود. با توجه به نقش گیرنده آندروژنی در تکثیر سلول‌های پروستات، کاهش آن می‌تواند منجر به کاهش تکثیر سلولی گردد[۱٤]. امروزه مطالعات زیادی نشان می‌دهند که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در نقطه هدف و یا در ژن میرها با بیماری‌های مختلفی در ارتباط است. rs34059726 جایگاه یک پلی‌مورفیسم است که در ناحیه هسته‌ای ژن *miR-124-a-3* واقع شده که در حالت معمول نوکلئوتید گوانین (G) در این موقعیت قرار دارد و در موارد نادرتر (بروز پلی-مورفیسم) نوکلئوتید آدنین (A) جایگزین آن می‌شود[۱۵]. در نتیجه‌ی وقوع این پلی‌مورفیسم، miRNA-124-a-3 قادر به اتصال به گیرنده-ی آندروژنی در سلول‌های پروستات نبوده و بدین ترتیب رشد سلول‌ها و دیگر مکانیسم‌های دخیل در آن‌ها از تنظیم خارج می‌گردد که این امر می‌تواند در تحریک وقوع سرطان پروستات نقش داشته باشد[۱٤]. در این پژوهش بدلیل شیوع بالای انواع سرطان‌ها در شهرستان گنبد کاووس، وقوع پلی‌مورفیسم rs34059726 در مبتلایان به سرطان پروستات و همچنین ارتباط اعتیاد و نوع گروه خونی با بروز سرطان پروستات در میان جمعیت مردان شهرستان گنبد کاووس بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد – شاهدی بمنظور بررسی ارتباط پلی-مورفیسم rs34059726 ژن *miRNA-124-a-3* با بروز سرطان پروستات از بلوک‌های پارافینه جمع آوری شده بیماران سرطانی طی سال‌های ۱۳۸٦ تا ۱۳۹۲ در بایگانی پاتولوژی بیمارستان خاتم الانبیا گنبد کاووس استفاده گردید. این نمونه‌ها شامل ۲۰ نمونه بدخیم و ۲۰ نمونه خوش‌خیم سرطان پروستات بودند. ۵ میلی لیتر خون از ۲۰ فرد سالم نیز بعنوان نمونه شاهد در آزمایشات ژنتیکی اخذ شد. اطلاعات مربوط به سن، گروه خونی و اعتیاد در افراد مورد مطالعه ثبت گردید. استخراج DNA از نمونه خون افراد سالم با روش رسوب نمکی انجام شد و DNA نمونه‌های بلوک پارافینه بیماران با استفاده از QIAamp DNA FFPE Tissue(Qiagen, USA) استخراج گردید. جهت تکثیر ژن *miRNA-124-a-3*، پرایمرهای رفت 5’-TGTTCACAGCGGACCTTGATTT-3’ و برگشت 5’-GCATTGTTCGCCGGATTTGT-3’ با نرم‌افزار Gene Runner طراحی و با Primer-BLAST اختصاصیتشان تایید گردید.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: برنامه PCR برای تکثیر ژن *miR-124-a-3*

مرحله	دما	زمان	تعداد چرخه
واسرشته شدن اولیه	۹۵°C	۳ دقیقه	۱
واسرشته شدن ثانویه	۹٤°C	٤٥ ثانیه	
اتصال	۵۹°C	٤٥ ثانیه	٤٠
طویل سازی	۷۲°C	۳۵ ثانیه	
طویل سازی نهایی	۷۲°C	۵ دقیقه	۱

PCR بـــه روش اســـتاندارد بـــا اســـتفاده از Master Mix (CinnaGen, Iran) (جـدول ۱) انجـام گرفـت و محصـولات بـرای تایید تکثیر صحیح، بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز شدند.

به منظور هضم آنزیمی، محصولات PCR طبق پروتکل (جدول ۲) بـا آنـزیم محـدود کننـده AseI (Thermo Scientific, USA) در دمای ۳۷ °C به مدت یک شب انکوبه شـدند. پـس از اتمـام زمـان انکوباسیون و غیر فعـال کـردن آنـزیم در دمـای ٦٥ °C بمـدت ۲۰ دقیقه، محصولات هضم آنزیمی بـر روی ژل پلـی آکریـل آمیـد ٦٪ الکتروفـورز شـدند. چنانچـه پلـی‌مورفیسـم تـک نوکلئوتیـدی rs34059726 در ژن *miRNA-124-a-3* رخ داده باشد دو قطعه ۳٦ و ۱۵۷ جفت بازی ایجاد می‌شود و در صورتی که توالی نرمـال باشـد توسط آنزیم AseI بریده نمی شود. بعنوان کنترل مثبت واکنش هضم آنزیمی قسمتی از ژن *β2M* که دارای جایگاه برش برای آنزیم AseI است استفاده گردید. ارتباط وقوع پلی‌مورفیسم و سرطان پروسـتات و همچنین فراوانی انواع گروه‌های خونی و افـراد معتـاد در بیمـاران مذکور با SPSS ورژن ۲۳ بررسی گردید.

جدول ۲: واکنش هضم آنزیمی با AseI

مقدار برای یک نمونه	نوع ماده
۸/۵ میکرولیتر	آب مقطر استریل
۱ میکرولیتر	بافر O (10 X)
۰/۵ میکرولیتر	آنزیم AseI
٦ میکرولیتر	محصول PCR

نتایج

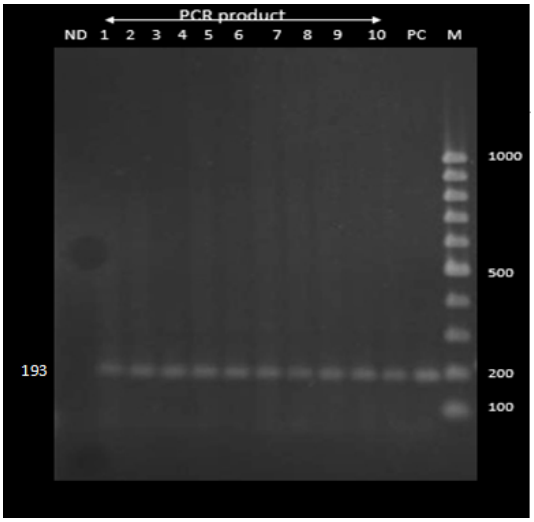
DNA بدست آمده از نمونه‌های بلوک پارافینه بصـورت اسـمیر بر روی ژل آگارز مشاهده شدند که حاکی از شدت تخریـب DNA در نمونه‌های بلوک پارافینه به علت استفاده از فرم آلدئید در تهیـه‌ی بلوک‌ها می‌باشد اما نمونه‌های استخراج شده از خـون افـراد شـاهد بدون شکستگی و بصـورت یـک بانـد واضـح بـر روی ژل آگـارز مشاهده شدند. سپس از DNAs استخراج شده به عنوان الگـو بـرای تکثیـر ژن *miR-124-a-3* در واکـنش PCR اسـتفاده گردیـد و بـا مشاهده‌ی باند ۱۹۳ جفت بازی در ژل آگارز ۱/۵٪، تکثیـر صـحیح ژن مذکور تایید گردید (شکل ۱).

نتایج هضم آنزیمی نمونه‌ها بـر روی ژل پلـی آکریـل آمیـد ٦٪ نشان داد که نوکلئوتید G در تمام نمونه‌های بـدخیم، خـوش‌خـیم و سـالم در جایگـاه rs34059726 بصـورت هموزیگـوت وجـود دارد (شکل ۲).

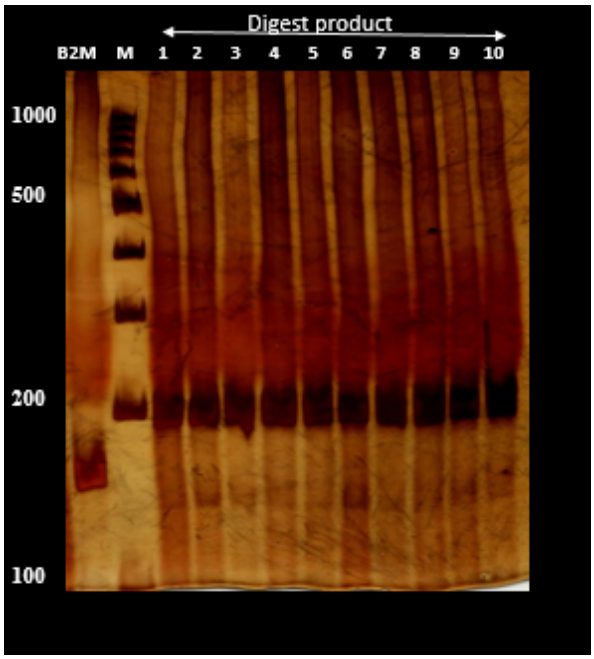
در نتایج حاصل از بررسی فراوانی گروه‌های خونی در بیمـاران بدخیم، گروه خونی A بیشترین و AB کمترین میزان فراوانـی را در نمونه‌های مورد مطالعه داشـتند. امـا در بیمـاران خـوش‌خـیم گـروه خونی O بیشترین و گروه خونی B کمترین فراوانی را دارند (جدول ۳). آنالیز واریانس داده‌ها، ارتباط معنی‌داری بین گروه‌های خـونی و گرید گلیسون در نمونه‌های بدخیم نشان نداد که این نتیجه با آزمون دانکن نیز تایید گردید (P>0.05). فراوانی افراد معتاد در سـه گـروه بدخیم، خوش‌خیم و سالم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از آزمون دانکن نشان داد که بین نمونـه‌هـای بـدخیم و سـالم تفـاوت معنی‌داری از لحاظ اعتیاد با درجه اطمینان ۹۵٪ وجود دارد.

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱: نتایج حاصل از PCR ژن *miR-124-a-3* بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد. M: مارکر DNA، PC: کنترل مثبت، ND: کنترل منفی، ۱۰-۱: نمونه‌های بیماران.



شکل ۲: نتایج حاصل از واکنش هضم آنزیمی ژن *miR-124-a-3* با آنزیم AseI و β2M (کنترل). M: مارکر DNA، ۱-۱۰: هضم آنزیمی نمونه‌های بدخیم

جدول ۳: توزیع فراوانی گروه‌های خونی و افراد معتاد در نمونه‌های مورد مطالعه

افراد سالم n=20	بیماران بدخیم n=20	بیماران خوش‌خیم n=20
٪۱۰۰ سالم	٪۱۵ اعتیاد ٪۸۵ سالم	٪۵ اعتیاد ٪۹۵ سالم
O=٪۴۵	O=٪۲۸/۹	O=٪۴۵
A=٪۲۱	A=٪۴۲/۲	A=٪۳۵
B=٪۲۴	B=٪۲۸/۹	B=٪۵
AB=٪۱۰	AB=٪۰	AB=٪۱۵

بحث

miR-124-a-3 یک مولکول RNA کوچک سلولی است که کاهش بیان آن در بسیاری از سرطان‌ها نشان داده شده است[۱۶،۱۷]. بیان *miR-124-a-3* در سرطان پروستات کاهش چشمگیری می‌یابد[۱۸]. ورود *miR-124-a-3* به رده‌های سلول‌های سرطان پروستات، رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی را متوقف می‌نماید که این امر تاییدی بر نقش سرکوبگری تومور این ژن می‌باشد[۱۴]. یکی از مکانیزم‌هایی که موجب تغییر بیان میرها در سرطان‌ها می‌گردد، پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در توالی ژنی آن‌ها می‌باشد[۱۹]. امروزه مطالعات زیادی نشان می‌دهند که SNPs ممکن است در نواحی مختلفی از توالی میر، محل اتصال آن در رونوشت هدف و یا در هر یک از کمپلکس‌های دخیل در پردازش و بلوغ میرها اتفاق بیافتد و بسته به اهمیت جایگاه پلی‌مورفیسم و تاثیر آن بر عملکرد و بیان میرها، آن‌ها می‌توانند در ایجاد بیماری‌ها و سرطان‌های مختلف دخیل باشند[۲۰-۲۴]. نقطه شناسایی و اتصال میرها به ژن هدفشان یک توالی ۸-۶ نوکلئوتیدی به نام منطقه‌ی هسته‌ای (seed sequence) می‌باشد و بررسی‌های بیوانفورماتیکی نشان داده است که تغییر در rs34059726 واقع در منطقه‌ی هسته‌ای *miR-124-a-3*، موجب تغییر ساختار آن و در نتیجه تغییر در برهمکنش آن با ژن‌های پایین‌دستی و در نهایت سرطانی شدن سلول‌های پروستات می‌گردد[۱۵]. از جمله این ژن‌ها، ژن گیرنده‌ی آندروژن است که در بروز سرطان پروستات نقش بسزایی دارد[۱۴]. بررسی نمونه‌های مورد آزمایش نشان داد که تنها نوکلئوتید G در جایگاه rs34059726 وجود دارد و

www.SID.ir

Archive of SID

پلی‌مورفیسمی در این ناحیه مشاهده نشد. احتمالا وقوع پلی‌مورفیسم در نواحی دیگری از *miR-124-a-3* می‌تواند در عدم عملکرد miR-124-a-3 و یا کاهش بیان آن و در نتیجه بروز سرطان پروستات دخیل باشد. یکی از علل اصلی وجود پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، تفاوت ژنتیکی در اقوام و نژادهای مورد مطالعه می‌باشد بطوریکه آزمایشات انجام شده در نقاط مختلف جهان نشان داده است که فراوانی پلی‌مورفیسم‌ها در بین نژادهای متفاوت یکسان نمی‌باشد[۲۱،۲۵] همچنین عوامل اپی‌ژنتیکی با توجه به نقش موثری که در ایجاد سرطان‌ها دارند و موقعیت خاص شهرستان گنبدکاووس بعنوان یکی از مراکز عمده‌ی سرطان‌ها به ویژه سرطان‌های گوارشی در دنیا می‌توانند یکی از فاکتورهای موثر در الگوی پلی‌مورفیسمی متفاوت و خاص در جمعیت مورد مطالعه باشد[۲۶].

ارتباط گروه خونی با سرطان پروستات در چندین مطالعه اپیدمیولوژیکی در نقاط مختلف بررسی شده است[۲۷،۲۸]. در مطالعه‌ای در آمریکا نشان داده شد که نوع گروه خونی با امکان ابتلا به سرطان پروستات ارتباطی ندارد ولی بطور کلی احتمال ابتلا به سرطان پروستات در افراد دارای گروه خونی AB نسبت به افراد دارای گروه خونی O کمتر می‌باشد[۲۹]. همچنین در مطالعه‌ی دیگری در ژاپن نشان داده شد که احتمال عود مجدد سرطان پروستات بعد از جراحی در افراد دارای گروه خونی A بیشتر از سایر گروه‌های خونی بوده اما احتمال بروز مجدد سرطان پروستات در گروه خونی O کمتر می‌باشد[۳۰].

نتایج ما همسو با حسینی و همکاران نشان داد با وجود فراوانی ۴۰، ۳۲، ۱۹، ۹ درصدی گروه‌های خونی O، A، B و AB در جمعیت گنبدکاووس، گروه خونی A بیشترین فراوانی را در بین مبتلایان به سرطان پروستات (گروه بدخیم) در جمعیت گنبدکاووس تشکیل می‌دهد[۳۱].

سیگار کشیدن خطر بروز و عود مجدد، متاستاز و مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات را افزایش می‌دهد[۳۳،۳۲]. بررسی داده‌های ما نیز هم راستا با مطالعات انجام شده، نشان داد که بین نمونه‌های بدخیم و سالم از نظر اعتیاد تفاوت معنی‌دار وجود دارد.

از آنجایی که تاکنون هیچ مطالعه‌ی ژنتیکی از سرطان پروستات در شهرستان گنبدکاووس صورت نگرفته است و همچنین شیوع بالای این سرطان، این بررسی شروعی برای مطالعات بیشتر و جامع‌تر در این زمینه می‌باشد.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer 2015;136(5):E359-86.
2. Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M. Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. Archives of Iranian medicine 2009;12(1):15-23.
3. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004;101(10 Suppl):2371-490.
4. Tang B, Han CT, Gan HL, Zhang GM, Zhang CZ, et al. Smoking increased the risk of prostate cancer with grade group >/= 4 and intraductal carcinoma in a prospective biopsy cohort. The Prostate 2017;77(9):984-9.
5. Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. International journal of molecular sciences 2012;13(10):13308-21.
6. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. Jama 2016;315(1):68-76.
7. Djuranovic S, Nahvi A, Green R. miRNA-mediated gene silencing by translational repression followed by mRNA deadenylation and decay. Science 2012;336(6078):237-40.
8. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? Cancer metastasis reviews 2009;28(3-4):369-78.

www.SID.ir

Archive of SID

9. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. Current biology: CB. 2002;12(9):735-9.

10. Ando T, Yoshida T, Enomoto S, Asada K, Tatematsu M, Ichinose M, et al. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. International journal of cancer 2009;124(10):2367-74.

11. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. Carcinogenesis 2010;31(5):766-76.

12. Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, Fraga MF, Cerrato C, Setien F, et al. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. Cancer research 2007;67(4):1424-9.

13. Chen J, Xiao H, Huang Z, Hu Z, Qi T, Zhang B, et al. MicroRNA124 regulate cell growth of prostate cancer cells by targeting iASPP. International journal of clinical and experimental pathology 2014;7(5):2283-90.

14. Shi XB, Xue L, Ma AH, Tepper CG, Gandour-Edwards R, Kung HJ, et al. Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells. Oncogene 2013;32(35):4130-8.

15. Gong J, Tong Y, Zhang HM, Wang K, Hu T, Shan G, et al. Genome-wide identification of SNPs in microRNA genes and the SNP effects on microRNA target binding and biogenesis. Human mutation 2012;33(1):254-63.

16. Xie C, Han Y, Liu Y, Han L, Liu J. miRNA-124 down-regulates SOX8 expression and suppresses cell proliferation in non-small cell lung cancer. International journal of clinical and experimental pathology 2014;7(10):6534-42.

17. Hunt S, Jones AV, Hinsley EE, Whawell SA, Lambert DW. MicroRNA-124 suppresses oral squamous cell carcinoma motility by targeting ITGB1. FEBS letters 2011;585(1):187-92.

18. Walter BA, Valera VA, Pinto PA, Merino MJ. Comprehensive microRNA Profiling of Prostate Cancer. Journal of Cancer. 2013;4(5):350-7.

19. Yang W, Chendrimada TP, Wang Q, Higuchi M, Seeburg PH, Shiekhattar R, et al. Modulation of microRNA processing and expression through RNA editing by ADAR deaminases. Nature structural & molecular biology. 2006;13(1):13-21.

20. Catucci I, Yang R, Verderio P, Pizzamiglio S, Heesen L, Hemminki K, et al. Evaluation of SNPs in miR-146a, miR196a2 and miR-499 as low-penetrance alleles in German and Italian familial breast cancer cases. Human mutation 2010;31(1):E1052-7.

21. Hu Z, Liang J, Wang Z, Tian T, Zhou X, Chen J, et al. Common genetic variants in pre-microRNAs were associated with increased risk of breast cancer in Chinese women. Human mutation 2009;30(1):79-84.

22. Yang H, Dinney CP, Ye Y, Zhu Y, Grossman HB, Wu X. Evaluation of genetic variants in microRNA-related genes and risk of bladder cancer. Cancer research. 2008;68(7):2530-7.

23. Sun J, Zheng SL, Wiklund F, Isaacs SD, Li G, Wiley KE, et al. Sequence variants at 22q13 are associated with prostate cancer risk. Cancer research 2009;69(1):10-5.

24. Qi P, Dou TH, Geng L, Zhou FG, Gu X, Wang H, et al. Association of a variant in MIR 196A2 with susceptibility to hepatocellular carcinoma in male Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Human immunology 2010;71(6):621-6.

25. Pourshams A, Khademi H, Malekshah AF, Islami F, Nouraei M, Sadjadi AR, et al. Cohort Profile: The Golestan Cohort Study--a prospective study of oesophageal cancer in northern Iran. International journal of epidemiology 2010;39(1):52-9.

26. Pourshams A, Saadatian-Elahi M, Nouraie M, Malekshah AF, Rakhshani N, Salahi R, et al. Golestan cohort study of oesophageal cancer: feasibility and first results. British journal of cancer 2005;92(1):176-81.

27. El Jellas K, Hoem D, Hagen KG, Kalvenes MB, Aziz S, Steine SJ, et al. Associations between ABO blood groups and pancreatic ductal adenocarcinoma: influence on resection status and survival. Cancer medicine 2017;6(7):1531-40.

28. Cozzi GD, Levinson RT, Toole H, Snyder MR, Deng A, Crispens MA, et al. Blood type, ABO genetic variants, and ovarian cancer survival. PloS one 2017;12(4):e0175119.

29. Urun Y, Wilson KM,Shui IM,Giovannucci EL,Wolpin BM,Nguyen PL, et al. ABO blood group and risk of lethal prostate cancer.Journal of Clinical Oncology 2014;32:69-69

30. Markt SC, Shui IM, Unger RH, Urun Y, Berg CD, Black A, et al. ABO blood group alleles and prostate cancer risk: Results from the breast and prostate cancer cohort consortium (BPC3). The Prostate 2015;75(15):1677-81.

31. Mirhosseini MA, Baniagheel SS, Balkhi MR, Seydin MS. Frequency of ABO and Rh blood groups in Golestan populations blood donors in 2006-2010. Quarterly journal of blood 2012;9(3):358-362 [in Persian].

www.SID.ir

Archive of SID

32. Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjonneland A, et al. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. British journal of cancer 2013;108(3):708-14.

33. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. Cancer 2014;120(2):197-204.

www.SID.ir

Archive of SID

AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences

Alborz University of Medical Sciences Journal, July 2020, Vol. 9, No. 3: 287-294 *Original Article*

Association Study of *miR-124-a-3* Gene rs34059726 Polymorphism with Prostate Cancer in Gonbad Kavous

Mina Lashkarboloki[1], Sohrab Boozarpour*[2], Eisa Jorjani[2], Hossein Sabouri[3], Masood Fahimi[4]

[1] *M.Sc Student of Molecular and Cell Biology-Genetics, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad kavous University, Gonbad kavous, Golestan, Iran*

[2] *Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad kavous University, Gonbad kavous, Golestan, Iran*

[3] *Associate Professor, Department of Plant Production , Collage of Agriculture Science and Natural Resource, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Golestan, Iran*

[4] *Ph.D Laboratory Sciences, Central Medical Lab, Khatamolanbia Hospital, Gonbad Kavous, Golestan, Iran*

***Corresponding Author:**
Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Golestan, Iran

Tel: 01733262660
E-mail: so.boozarpour@gmail.com

Received: 18 May 2018; Accepted: 21 Jan. 2019

Abstract

Background: MiRNAs are one of the most important genetic regulators that regulate more than 50 percent of the human genome. *MiR-124-a-3* is a tumor suppressor miRNA which its expression dramatically reduced in prostate cancer tumor cells. Since miRNA binding to the transcript of target genes by seed sequence, any mutations and changes in this region could be effective on its performance and identify target genes.

Methods: Case-control study, used for assessment of association rs3405976 polymorphism in *miR-124-a-3* gene with prostate cancer occurrence in 40 paraffin embedded tissue cancer samples and 5 ml control blood samples. After DNA extraction, the polymorphism determined with PCR-RFLP technique.

Results: The GG genotype distribution in rs34059726 position of *miR-124-a-3* gene showed in all patients and normal individuals. Blood group A with 42.2% have the most frequency in malignant patients and also, frequency of addicted patients reported 15% in malignant and 5% in benign patients.

Conclusion: rs34059726 polymorphism in *miR-124-a-3* does not have associated with incidence of prostate cancer in the Gonbad kavous population and possibly other mechanisms are involved in decreased expression of *miR-124-a-3* in prostate cancer in this population. In this population, addiction is a risk factor for prostate cancer and patients frequently have blood group A.

Keywords: Prostate cancer, miRNA, *miR-124-a-3*, Polymorphism, PCR-RFLP

www.SID.ir