ارتباط بین پلی مورفیسم Mir-499 rs3746444(A/G) و سرطان تخمدان در جمعیت زنان ایران

ناهید مسعودی آشتیانی[۱]، کسری اصفهانی[۲*]، فاطمه شهبازی[۱]

۱) گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، مرکز ری، تهران، ایران

۲) پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۳/۱۱ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۷/۲۹**

چکیده

مقدمه: سرطان تخمدان یکی از شایع ترین سرطان ها در بین بانوان می باشد. بر اساس گزارش های متعددی، MicroRNA-499 از جمله MicroRNA هایی است که در ایجاد کارسینوم تخمدان نقش دارند. وجود پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در توالی های مرتبط با بیان miRNA ها می توانند بر احتمال خطر ابتلا به سرطان نیز موثر باشند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی mir-499 rs3746444 و سرطان تخمدان در یک جمعیت زنان ایران است.

مواد و روش ها: در این مطالعه که به صورت موردی-شاهدی صورت گرفته است، از ۳۵ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان بیمارستان امام خمینی و انستیتو سرطان و ۳۵ فرد سالم نمونه خون محیطی جمع آوری شد. ابتدا استخراج DNA انجام شد و سپس پلی مورفیسم با روش Arms-PCR مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات توسط نرم فزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته های پژوهش: بر اساس بررسی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی mir-499 rs3746444 بین دو گروه بیمار و کنترل، فراوانی ژنوتیپ های AA، AG و GG در گروه بیمار به ترتیب ۲/۹ درصد،۵۱/۴ درصد و ۴۵/۷ درصد و در گروه کنترل ۱۴/۳ درصد، ۴۵/۷ درصد و ۴۰ درصد برآورد شد.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج مطالعه انجام شده، تفاوت معناداری بین فراوانی ژنوتیپ ها در نمونه های سالم و بیمار وجود نداشت ([$\chi 2$ (1, 70)=0.23, P=0.63]) گر چه بر اساس Odds Ratio محاسبه شده، احتمال خطر ابتلا به سرطان تخمدان در ژنوتیپ GG بیشتر می باشد(Odds Ratio=1.26, 95% CI:0.49-3.26).

واژه های کلیدی: سرطان تخمدان، rs3746444، Mir-499

* نویسنده مسئول: پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

Email: kasra13@nigeb.ac.ir

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

مقدمه

سرطان تخمدان هفتمین نوع شایع سرطان و هشتمین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان است(۱). خطر بروز سرطان تخمدان در طی زندگی زنان در ایالات متحده حدود ۱/۵ درصد و خطر مرگ به دلیل سرطان تخمدان تقریباً یک درصد است(۲). در بین بدخیمی های تخمدان، سرطان های منشاء گرفته از اپی تلیال شایع ترین هستند و تا زمانی که بیماران متاستاز نداده اند، معمولاً بدون علامت باقی می مانند. در بیش از دو سوم موارد، بیماری در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شود(۳) و چون این بیماری در مراحل اولیه(I/II) علامت خاصی ندارد و در اکثر موارد، بیماری زمانی تشخیص داده می شود که به مرحله III/IV رسیده است، به همین دلیل این بیماری را «قاتل خاموش» می نامند(۷-۴).

عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی در بروز سرطان تخمدان نقش دارند. توزیع جغرافیایی، رژیم غذایی مانند مصرف زیاد چربی، نازایی، بیماری پلی کیستیک تخمدان، سن و ژنتیک در بروز این بیماری موثر هستند(۴،۶). اکثر سرطان های ارثی تخمدان، با جهش هایی در ژن BRCA1 همراه هستند؛ این ژن بر روی کروموزوم شماره ۱۷ قرار دارد. تعداد کمی از موارد ارثی این بیماری نیز به ژن BRCA2 نسبت داده شده اند که بر روی کروموزوم شماره ۱۳ قرار دارد(۸). در نشانگان لینچ، افزایش احتمال ابتلا به سرطان تخمدان با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کولورکتال و آندومتریال همراه است که بر اثر نقص وراثتی در هر یک از چهار ژن ترمیم اتصالات نادرست DNA شامل hPMS2، hPMS1، hMLH1 و hMSH2 به وجود می آید(۶).

در حال حاضر هیچ روش موثری برای غربالگری سرطان تخمدان وجود ندارد و روش های تشخیصی که استفاده می شوند شامل معاینه لگنی، سونوگرافی اولتراسوندواژینال، اندازه گیری مارکر سرمی CA125 و یا ترکیبی از مارکرها می باشند(۹). به دلیل نتایج کاذب در تست CA125 و سونوگرافی واژینال، به ویژه در سنین قبل یائسگی، نمی توان با اطمینان از آن ها برای غربالگری سرطان تخمدان استفاده کرد.

پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی(SNPs) به عنوان یک منبع ژنتیکی عمده از تغییرات ژنوتیپی، مارکرهای مهم و خوبی به حساب می آیند. SNP ها ممکن است باعث جایگزینی اسیدهای آمینه یا ختم ترجمه شوند یا بر فعالیت پروموتور(بیان ژن)، ثبات ساختار mRNA و تعیین موقعیت سلولی mRNA و یا پروتئین موثر باشد و از این طریق موجب ایجاد بیماری شوند. تنوع ژنتیکی در ژنوم انسان یک منبع ارزشمند برای مطالعه سرطان می باشد؛ بیماری پیچیده ای که حاصل بر هم کنش دو عامل محیط و ژنتیک است(۱۰). MicroRNA یا miRNA در حال حاضر به عنوان یکی از جالب ترین تنظیم کننده های کوچک، در زیست شناسی مولکولی مطرح هستند(۱۱). miRNA یک مولکول کوچک تک رشته ای از RNA به طول ۲۱ تا ۲۵ نوکلئوتید است که رمز کننده پروتئین نیست. این RNA کوچک تنظیم طیف وسیعی از فعالیت های بیولوژیک و پاتولوژیک از جمله آپوپتوز، تکثیر، تمایز، رگ زائی و پاسخ ایمنی را بر عهده دارند(۱۲). miRNA به انتهای 3'UTR مولکول mRNA هدف متصل می شود و عمدتاً منجر به ممانعت از بیان mRNA می شود بنا بر این تنظیم بیان ژن از طریق آن در مرحله پس از رونویسی است. مطالعات متعددی گزارش کرده اند که miRNA ها می توانند به 5'UTR و یا چارچوب خواندن اهداف خود نیز متصل شوند و موجب تغییر بیان شوند(۱۳). برآوردها نشان می دهد که یک miRNA می تواند صدها mRNA را مورد هدف قرار دهد(۱۲). در طول چند سال گذشته، نقش بسیاری از miRNA ها در انواع سرطان های انسانی مورد بررسی قرار گرفته است. از جمله ژن های هدف miRNA ها انکوژن ها(۱۴) و یا ژن های سرکوب کننده تومور(۱۵) می باشند بنا بر این miRNA ها می توانند نقش مهمی در فرآیند سرطان زایی ایفا کنند.

مطالعات متعددی بر روی چندشکلی ها در توالی های miRNA های مختلف و به طور خاص در ژن mir-499 و تاثیر آن بر بیماری های مختلف انجام شده است. به طور مثال پلی مورفیسم rs3746444 در mir-499 به افزایش خطر ابتلا به آترزی صفراوی و بهبود طولانی مدت بیماران آترزی صفراوی بعد از

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

پیوند کبد مرتبط دانسته شده است(۱۶). در مطالعه دیگری ارتباط پلی مورفیسم mir-499 rs3746444 با افزایش خطر ابتلا بیماری عروق کرونری بررسی شده است(۱۷). هم چنین مطالعاتی بر روی ارتباط این چندشکلی در ژن mir-499 و سرطان های مختلف(۱۸،۱۹) و سرطان تخمدان نیز انجام شده است(۲۰).

پلی مورفیسم rs3746444(A/G) در نزدیکی ژن های MIR499B، LOC107985393، MIR499A و MYH7B در کروموزوم ۲۰ قرار دارد. پلی مورفیسم rs3746444 miR-499 بر روی توالی بالغ miR-499 قرار دارد که می تواند بر پردازش miR-499 به شکل بالغ تاثیر بگذارد. بنا بر این، تغییرات ژنتیکی در miR-499 می تواند بیان miR-499 بالغ و فعالیت پیوند mRNA هدف را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه منجر به تغییر عملکرد ژن شود(۲۱). مطالعه حاضر به بررسی rs3746444 (A/G) در ژن mir-499، نحوه توزیع آن در یک جمعیت زنان ایرانی و بررسی ارتباط این SNP با خطر ابتلا به سرطان تخمدان در جمعیت زنان ایرانی پرداخته است.

مواد و روش ها

جمع آوری نمونه و استخراج DNA: این مطالعه تجربی بر روی ۳۵ نمونه خون بیمار خانم مبتلا به سرطان تخمدان از قومیت های مختلف ایرانی که از انستیتو سرطان و بیمارستان امام خمینی تهیه شده بود و ۳۵ نمونه سالم، در آزمایشگاه پیشگامان انتقال ژن در سال ۱۳۹۶ انجام شد. در ابتدا ۷۰ مورد نمونه خون محیطی جمع آوری شد و استخراج DNA ژنومی از این نمونه های خون انجام گرفت. برای ارزیابی کیفی DNA، مقداری از نمونه DNA بر روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شد و برای ارزیابی کمی از دستگاه نانودراپ استفاده شد.

واکنش PCR: جهت بررسی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs3746444 mir-499، واکنش Arms-PCR انجام گردید. پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱. پرایمرهای مورد استفاده در واکنش Arms-PCR

نام پرایمر		توالی پرایمر '3→'5	محصول PCR (bp)
کنترل	OF	TCAGCTTGTTGAGGTTCTCCTG	۴۹۱
	OR	CGTAAGAAGGCAGCATCGTTC	
جهش یافته	OF	TCAGCTTGTTGAGGTTCTCCTG	۳۳۰
	IR	TTAACTCCTCTCCACGTGAACG	
نرمال	IF	AGCAGCACAGACTTGCTGTGAT	۲۰۴
	OR	CGTAAGAAGGCAGCATCGTTC	

شرایط دمایی و مدت زمان انجام واکنش Arms-PCR به صورت واسرشتی اولیه در دمای ۹۵ درجه سلسیوس طی یک سیکل ۵ دقیقه ای انجام شد و پس از آن ۳۵ چرخه دمایی شامل واسرشتی در دمای ۹۴ درجه سلسیوس طی ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۵۳ درجه سلسیوس طی ۳۵ ثانیه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه سلسیوس طی ۴۰ ثانیه انجام شد. تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه سلسیوس طی ۳ دقیقه انجام شد.

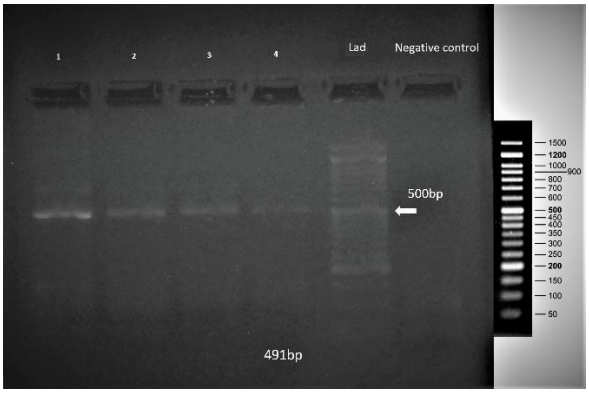
آنالیز آماری: در دو گروه بیمار و کنترل سه نوع ژنوتیپ وجود دارد. چگونگی وقوع این پلی مورفیسم به سه حالت هموزیگوت AA، هتروزیگوت AG و هموزیگوت GG در دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از آزمون x^2 مورد بررسی قرار گرفته و نتایج به دست آمده با سطح معنی داری $\alpha=0.05$ مقایسه شد.

یافته های پژوهش

واکنش PCR با پرایمرهای Outer بر روی DNA ژنومی استخراج شده از نمونه های خون انجام شد(شکل شماره ۱). سپس واکنش Arms-PCR برای ۳۵ نمونه بیمار و ۳۵ نمونه سالم انجام گرفت.

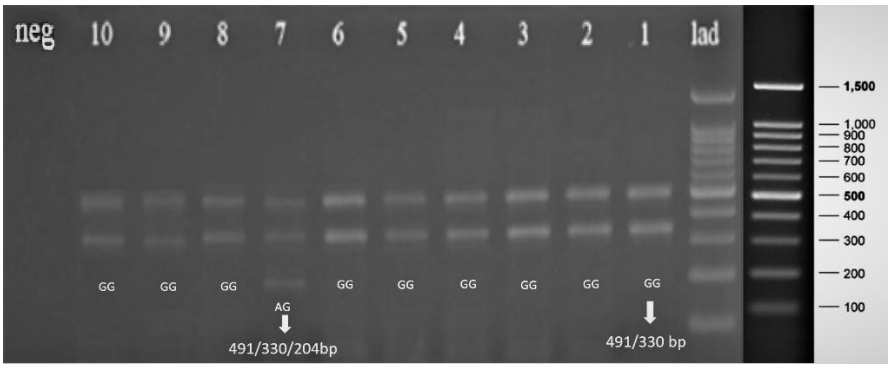
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

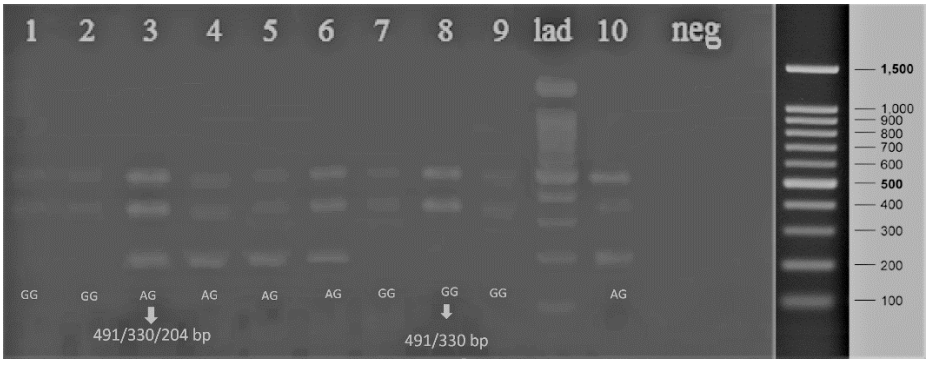


شکل شماره ۱. الکتروفورز محصول PCR با پرایمرهای Outer ژن miR-499 بر روی ژل آگارز ۲ درصد
نمونه های ۱-۴ باند ۴۹۱ جفت بازی مورد انتظار محصول PCR، Lad: نشانگر وزن مولکولی ۵۰bp DNA (شرکت SinaClon)

محصولات Arms-PCR با انجام الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲ درصد بررسی شد(شکل های شماره ۲ و ۳). نتایج حاصل از Arms-PCR نمونه های بیمار (شکل شماره ۲) و نمونه های سالم(شکل شماره ۳) مشاهده و اطلاعات به دست آمده جهت بررسی های آماری استفاده شد.



شکل شماره ۲. الکتروفورز محصول Arms PCR برخی نمونه های بیمار بر روی ژل ۲ درصد
۱۰-۱ نمونه های بیمار؛ Lad: نشانگر وزن مولکولی ۱۰۰ bp DNA (شرکت SinaClon)؛ Neg: کنترل منفی



شکل شماره ۳. الکتروفورز محصول Arms PCR نمونه های سالم بر روی ژل ۲ درصد
۱۰-۱ نمونه های سالم؛ Lad: نشانگر وزن مولکولی ۱۰۰bp DNA (شرکت SinaClon)؛ Neg: کنترل منفی

فراوانی ژنوتیپ های بیماران و افراد سالم حاصل از نتایج واکنش Arms-PCR مورد بررسی و آنالیز آماری قرار گرفت که خلاصه نتایج حاصل از بررسی ژنوتیپ ها در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

جدول شماره ۲. مقایسه گروه سالم و بیمار با توجه به فراوانی ژنوتیپی

ژنوتیپ ها	وضعیت فرد		
	سالم(درصد) n	بیمار(درصد) n	کل(درصد) n
AG	۱۶ (٪۴۵/۷)	۱۸ (٪۵۱/۴)	۳۴ (٪۴۸/۶)
GG	۱۴ (٪۴۰)	۱۶ (٪۴۵/۷)	۳۰ (٪۴۲/۹)
AA	۵ (٪۱۴/۳)	۱ (٪۲/۹)	۶ (٪۸/۶)
کل	۳۵ (٪۱۰۰)	۳۵ (٪۱۰۰)	۷۰ (٪۱۰۰)

همان طور که جدول شماره ۲ نشان می دهد در گروه بیماران و افراد سالم، ژنوتیپ AG دارای فراوانی بالاتر نسبت به دو ژنوتیپ دیگر است(به ترتیب ۵۱/۴ درصد و ۴۵/۷ درصد) و ژنوتیپ AA در افراد سالم فراوانی بیشتری دارد(به ترتیب ۱۴/۳ درصد و ۲/۹ درصد).

فراوانی ژنوتیپ های AG/AA در هر دو گروه بیمار و سالم بیشتر از ژنوتیپ GG بود. مع الوصف آزمون کای اسکوار نشان داد این تفاوت شیوع از نظر آماری معنی دار نمی باشد($\chi 2(1,70)=0.23$, $P=0.63$).

در بررسی نسبت شانس، ژنوتیپ GG در ایجاد بیماری سرطان تخمدان نسبت به ژنوتیپ AG/AA نشان می دهد که داشتن ژنوتیپ GG خطر بیماری را ۱/۲۶ برابر افزایش می دهد(Odds Ratio=1.26, 95% CI:0.49-3.26) لذا داشتن ژنوتیپ GG به عنوان عامل احتمال خطر هر چند اندک برای بیماری محسوب می شود.

بحث و نتیجه گیری

اگر چه پلی مورفیسم در ژن miRNA-499 و ارتباط آن با بیماری های مختلف از جمله سرطان توسط بسیاری از محققان مورد مطالعه قرار گرفته است ولی نتیجه گیری های انجام شده از مطالعات مختلف در مورد این موضوع متناقض است. به طور مثال بر اساس گزارش Mu و همکاران miR- rs3746444 499 در مناطقی مانند آسیا، خطر سرطان پستان را افزایش می دهد(۱۸). در عین حال Hu و همکاران گزارش کردند که پلی مورفیسم miR- rs3746444 499 و همین طور miR-146a rs2910164 با خطر ایجاد سرطان کبد خصوصاً در جمعیت آسیا ارتباط ندارد.

بر اساس نتایج این تحقیق، تنوع ژنتیکی به همراه عواملی مانند وضعیت عفونت HBV/HCV، جنسیت، سن و الکل در شانس ابتلا به سرطان موثر هستند(۱۹).

در مطالعه دیگری توسط Naderi و همکاران ارتباط احتمالی پلی مورفیسم miRNA- rs3746444 499 با حساسیت به بیماری سل ریوی در نمونه ای از جمعیت ایران مورد بررسی قرار گرفت و ارتباطی بین پلی مورفیسم miRNA-499 rs3746444 و این بیماری در این جمعیت ایرانی یافت نشد(۲۲). Lee و همکاران نیز ارتباطی بین نوع miRNA- rs3746444 499 و احتمال ابتلا به سل ریوی در جمعیت شان مشاهده نکردند(P=0.118).

Liu و همکاران در سال ۲۰۱۸، با بررسی mir-499 rs3746444 (A>G) رابطه ای بین این چند شکلی و بیماری التهابی روده مشاهده نکردند(۲۳). هم چنین Thakur و همکاران دریافتند که پلی مورفیسم در miR-146a، miR-196a2 و-miR 499 به صورت جداگانه یا جمعی، در آینده به عنوان نشانگرهای زیستی برای سرطان دهانه رحم ظاهر می شوند(۲۴). در مطالعاتی در سال ۲۰۱۸ نشان داده شد که پلی مورفیسم در miR-196a2 (rs11614913) و miR-499 (rs3746444) با خطر ایجاد سکته مغزی ایسکمیک در جمعیت های آسیایی همراه نیست(۲۵).

Shan و همکاران در پژوهشی در سال ۲۰۱۵، فراوانی قابل توجهی از آلل G rs3746444 در بیماران مبتلا به آترزی صفراوی در مقایسه با گروه شاهد گزارش کردند(odd ratio=1.55, 95% confidence intervals [CIs]=1.15-2.10) و بر اساس نتایج این مطالعه پلی مورفیسم mir-499 rs3746444 ممکن

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

است تعیین کننده ژنتیکی برای افزایش خطر ابتلا به آترزی صفراوی و بهبود طولانی مدت بیماران آترزی صفراوی بعد از پیوند کبد باشد(۱۶).

مطالعه ای دیگر توسط Chen و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان داد، پلی مورفیسم mir-499 rs3746444 ممکن است با افزایش خطر ابتلا بیماری عروق کرونری همراه باشد(۱۷).

Ni و Huang در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۶ ارتباط معنـــاداری بین mir-146a rs2910164، mir-149 rs2292832 و mir-rs11614913 196a2 با ایجاد سرطان تخمدان در جمعیت چین مشاهده نکردند اما ارتباط معناداری بین rs3746444 mir-499 با ایجاد سرطان تخمدان گزارش کردند. بر اساس نتایج این مطالعه ژنوتیپ GG و آلل G از mir-499 با افزایش خطر سرطان تخمدان در این جمعیت مرتبط است(۲۰). این نتیجه با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت دارد.

مطالعات متعدد دیگری نیز بر روی چندشکلی ها در توالی های miRNA ها و تاثیر آن بر سرطان تخمدان انجام شده است. به طور مثال Lukács و همکاران در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۹ با هدف شناسایی پلی مورفیسم های miR-146a rs2910164 و miR-196a-2 rs116114913 بر روی ۷۵ نفر بیمار مبتلا به سرطان تخمدان از زنان مجارستانی و ۷۵ نفر کنترل انجام دادند، هیچ گونه تفاوت معناداری بین بیماران و نمونه های نرمال پیدا نکردند(۲۶). در تحقیق دیگری بر روی جمعیت زنان چینی، ارتباط معناداری بین miR-146a rs2910164، rs116114913 miR-196a-2 و miR-149 rs2292832 و ایجاد سرطان تخمدان گزارش نشد(۲۰). در مطالعه ای که Liu و همکاران انـــجام داده اند، ارتبـــاط بیـــن پلی مورفیسم های miR-146a rs2910164، miR-196a2 rs11614913، miR-499 rs3746444 با خطر ابتلا به سرطان تخمدان بررسی شده است و نتایج چنین نشان داد که در جمعیت چین miR-146a rs2910164 نه تنها خطر سرطان اندومتر را بلکه سرطان تخمدان را هم کاهش می دهد و miR-196a2 rs11614913 می تواند خطر ابتلا به سرطان تخمدان را افزایش دهد در حالی که تـــفاوت آماری معنی داری در فـــــراوانی ژنوتیـــــــپ miR-499 rs3746444 بین موارد سرطان تخمدان و گروه کنترل مشاهده نشد(۲۷). نتایج این پژوهش نیز با نتایج حاصل از مطالعه حاضر مطابقت نشان می دهد.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، احتمال ابتلا به سرطان تخمدان در ژنوتیپ GG نسبت به ژنوتیپ های AA و AG بیشتر است، گر چه این احتمال بسیار ناچیز می باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح پژوهشی، بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم(A/G)rs3746444 mir-499 و سرطان تخمدان در یک جمعیت زنان ایرانی می باشد. کلیه مراحل تحقیقاتی این پژوهش در آزمایشگاه پیشگامان انتقال ژن انجام گرفته است لذا بدین وسیله از جناب آقای دکتر احسان دهنوی مسئول آزمایشگاه پیشگامان انتقال ژن به خاطر تهیه نمونه های بالینی و هم چنین از کارکنان این آزمایشگاه به خاطر همکاری در این پروژه تحقیقاتی تشـــکر می شـــود. از سرکار خانم دکتر فروزنده محـــجوبی و جناب آقای هادی یاری برای مطالعه پیش نویـــس این مـــقاله و ارائه نظـــرات ارزشمـــندشان ســـپاسگزاری می نماییم.

کد اخلاق: IR.PNU.REC.1398.118

References

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report.2014; P.12.

2.Cannistra, SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med 2004; 351: 2519-29. doi.10.1056/NEJMra041842

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

3. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. Int J Radiat 2001; 51:1256-63. doi. 10.1016/S0360-3016(01)01733-3
4. Guppy AE, Nathan PD, Rustin GJS. Epithelial ovarian cancer. Clin Oncol 2005; 17:399-411. doi.10.1016/j.clon.2005.05.009
5. Devita VT, Heliman S, Rosenberg SA. Cancer. Prin Pract Oncol 2001; 1: 4450-4
6. Colombo N. Ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2006.60:59-79. doi. 10.1016/j.critrevonc.2006.03.004
7. Reynolds EA, Moller KA. A review and an update on the screening of epithelial ovarian cancer. Curr Probl Cancer 2006; 30:203. doi:10.1016/j.currproblcancer.2006.06.001
8. Gomezraposo C, Mendiola M, Barriuso J, Hardisson D, Redondo A. Molecular characterization of ovarian cancer by gene expression profiling. Gynecol Oncol 2010; 118:88-92. doi. 10.1016/j.ygyno.2010.03.012
9. Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test? Med J Aust 1995; 162:408-10. doi:10.5694/j.1326-5377.1995.tb139967.x
10. Speicher M, Antonarakis SE, Motulsky AG. Human genetics problems and approaches. 1th ed. Springer Sci Bus Med Publication.2009 ;P.230-52.
11. Sun G, Yan J, Noltner K, Feng J, Li H, Sarkis DA, et al. SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function. Rna 2009; 15:1640-51. doi.10.1261/rna.1560209
12. Ma XP, Zhang T, Peng B, Yu L, Jiang DK. Association between microRNA polymorphisms and cancer risk based on the findings of 66 case control studies. Plos One 2013; 8:79584. doi.10.1371/journal.pone.0079584
13. Takahashi RU, Miyazaki H, Ochiya T. The roles of microRNAs in breast cancer. Cancers 2015; 7:598-616. doi.10.3390/cancers7020598
14. Esquelakerscher A, Slack FJ. Oncomirs microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6:259-69. doi. 10.1038/nrc1840
15. Olive V, Bennett MJ, Walker JC, Ma C, Jiang I, Cordon C, et al. MicroR-19 is a key oncogenic component of mir17-92. Genes Dev 2009; 23:2839-49. doi.10.1101/gad.1861409
16. Shan Y, Shen N, Han L, Chen Q, Zhang J, Long X, et al. MicroRNA-499 Rs3746444 polymorphism and biliary atresia. Dig Liver Dis 2016; 48:423-8. doi.10.1016/j.dld.2015.11.014
17. Chen W, Shao D, Gu H, Gong J, Zhang J. Has mir 499 rs3746444 T/C polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. Acta Cardiol Sin 2017; 33:34. doi. 10.6515/ACS20160303A
18. Mu K, Wu ZZ, Yu JP, Guo W, Wu N, Wei LJ, et al. Meta-analysis of the association between three microRNA polymorphisms and breast cancer susceptibility. Oncotarget 2017; 8:68809. doi. 10.18632/oncotarget.18516
19. Hu M, Zhao L, Hu S, Yang J. The association between two common polymorphisms in MicroRNAs and hepatocellular carcinoma risk in Asian population. PLos One 2013; 8:57012. doi.10.1371/journal.pone.0057012
20. Ni J, Huang Y. Role of polymorphisms in miR146a and miR149 and miR196a2 and miR499 in the development of ovarian cancer in a Chinese population. Int J Clin Exp Pathol 2016; 9:5706-11.
21. Wang JX, Jiao JQ, Li Q, Long B, Wang K, Liu JP, et al. miR499 regulates mitochondrial dynamics by targeting calcineurin and dynamin related protein1. Nat Med 2011; 17:71. doi.10.1038/nm.2282
22. Naderi M, Hashemi M, Khorgami P, Koshki M, Ebrahimi M, Amininia S, et al. Lack of association between miRNA146a rs2910164 and miRNA499 rs3746444 gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary Tuberculosis. IJMCM 2015; 4:40.
23. Liu Y, Xiong L, Zhou Y, Zheng B, Liu T, Xie W. Association of three polymorphisms rs11614913 rs2910146 and rs3746444 in miRNA196a2 miRNA146a and miRNA499 with inflammatory bowel disease a systematic review and meta-analysis. Gast Res Pract 2018;2:144-51.doi.org/10.1155/2018/7295131
24. Thakur N, Singhal P, Mehrotra R, Bharadwaj M. Impacts of single nucleotide polymorphisms in three microRNAs on the susceptibility to cervical cancer among

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

Indian women. Biosci Rep 2019; 39:71-6. doi. 10.1042/BSR20180723
25. Zou D, Liu C, Zhang Q, Li X, Qin G, Huang Q, Meng Y, Chen L, Wei J. Association between polymorphisms in microRNAs and ischemic stroke in an Asian population evidence based on 6,083 cases and 7,248 controls. Clin Int Ag2018; 13:1709.
doi.org/10.2147/CIA.S174000
26. Lukacs J, Soltesz B, Penyige A, Nagy B, Poka R. Identification of miR146a and miR196a 2 single nucleotide polymorphisms at patients with high grade serous ovarian cancer. J Biotechnol 2019; 297:54-7. doi.10.1016/j.jbiotec.2019.03.016
27. Liu X, Xu B, Li S, Zhang B, Mao P, Qian B, et al. Association of SNPs in miR146a miR196a2 and miR499 with the risk of endometrial ovarian cancer. Acta Biochim Biophys Sin 2015; 47:564-6. doi. 10.1093/abbs/gmv042

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]

Association between Polymorphism rs3746444 (A/G) Mir-499 and Ovarian Cancer in Iranian Female Population

Masoudiashtiani N[1], Esfahani K[2], Shahbazi F[1]*

(Received: June 1, 2019 Accepted: October 21, 2019)

Abstract

Introduction: Ovarian cancer is one of the most prevalent cancers among women. According to several reports micro RNA-499 is involved in the development of ovarian carcinoma. The presence of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in miRNA sequences can also affect the risk of cancer. The aim of this study was to investigate the association between SNP mir-499 rs3746444 and the ovarian cancer in the Iranian female population.

Materials & Methods: In this case-control study, peripheral blood samples were taken from 35 patients with ovarian cancer referred to Imam Khomeini Hospital and Cancer Institute and 35 healthy individuals. Subsequently, the DNA was extracted, and the polymorphism was investigated using Arms- polymerase chain reaction method. The data was analyzed in SPSS software. *Ethics code:* IR.PNU.REC.1398.118

Findings: The results of investigating SNP rs3746444 mir-499 between the two groups of patients and control indicated that the genotype frequencies of AA, AG, and GG were % 2.9, % 51.4, and % 45.7 in the patients and %14.3, % 45.7, and % 40 in the controls, respectively.

Discussion & Conclusions: According to the results of the study, there was no significant difference between the healthy and patient samples regarding the frequencies of genotypes ([χ2 (1, 70) =0.23, P=0.63]); however, according to odds ratio, the risk of developing ovarian cancer is higher in the GG genotype (Odds Ratio=1.26, 95% CI: 0.49-3.26).

Keywords: Ovarian cancer, Mir-499, Rs3746444

1. Dept of Biology, Payame Noor University, Ray Branch, Tehran, Iran
2. National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran
**Corresponding author Email:kasra13@nigeb.ac.ir*

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.1.47]