

## **Increasing of miR-148a and Decreasing of miR-146a Gene Expression in the Stomach with Ageing in Men**

Shirin Abdolvand<sup>1</sup>, Mehdi Moghanibashi<sup>2\*</sup>, Parisa Mohamadinejad<sup>3</sup>

1. M.sc Student in Genetics, Department of Genetics, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

2. Assistant Professor, PhD in Molecular Genetics, Department of Genetics, School of Medicine, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

3. Assistant Professor, PhD in Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, School of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

Received: 31 Dec 2016, Accepted: 14 Mar 2017

### **Abstract**

**Background:** The incidence of gastric cancer is different in two sexes with ratio 2 to 1 that it is more common in men. The most important biologically reason is sexual hormones between two sexes that lead to sexual dimorphism and in turn can cause a sex bias in incidence of disease between two sexes. Recently, studies have shown that microRNA is involved in sexual dimorphism in gene expression. Given the sexual dimorphism in the incidence of gastric cancer and sex hormones response elements in the regulatory regions of miR-146a and miR-148a genes, in this study, the expression of these two genes in the stomach of healthy men and women at different age groups were compared.

**Materials and Methods:** Using endoscopy, gastric antrum tissues of 35 healthy women and 35 healthy men were collected. After RNA extraction and synthesis of cDNA, the expression of miR-146a and miR-148a genes were compared between sexes by Real time RT-PCR and data were analyzed using independent sample t and ANOVA tests.

**Results:** There was no difference between men and women in genes expression of miR-146a and miR-148a. However, expression of miR-146a gene was significantly more in men under 45 years than men over 45 years ( $p=0.017$ ,  $df=14$ ,  $t=1.47$ ). Also, expression of miR-148a gene was significantly more in men over 45 years than men under 45 years ( $p=0.001$ ,  $df=12$ ,  $t=1.28$ ). But the expression of both genes had no significant difference between women under 45 years and women over 45 years.

**Conclusion:** Expression of miR-146a and miR-148a genes in the stomach is increased and decreased with aging in men, respectively.

**Keywords:** MiR-146a gene, MiR-148a gene, Sex hormones, Sexual dimorphism in gene expression, Stomach.

\*Corresponding Author:

Address: Department of Genetics, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Email: Mehdimoghani@yahoo.com

## افزایش بیان ژن miR-148a و کاهش بیان ژن miR-146a در معده با افزایش سن در مردان

شیرین عبدالوند<sup>۱</sup>، مهدی مغنی‌باشی<sup>۲\*</sup>، پریسا محمدی نژاد<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
۲. استادیار، دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
۳. استادیار، دکتری تخصصی زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۰/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۲۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** شیوع سرطان معده در دو جنس متفاوت و به نسبت ۲ به ۱ در مردان شایع‌تر است. مهم‌ترین دلیل بیولوژیکی آن تفاوت هورمون‌های جنسی می‌باشد که می‌تواند منجر به تفاوت بیان ژن‌ها در دو جنس گردد و این به نوبه خود باعث تفاوت بروز بیماری‌ها در دو جنس می‌شود. اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که miRNAها در تفاوت بیان ژن‌ها نقش دارند. با توجه به وجود دو شکلی جنسیتی در بروز سرطان معده و عناصر پاسخ دهنده به هورمون‌های جنسی در ناحیه تنظیمی ژن‌های miR-148a و miR-146a، در این مطالعه بیان این دو ژن در معده مردان و زنان سالم در گروه‌های سنی مختلف مقایسه شد.

**مواد و روش‌ها:** با استفاده از آندوسکوپی از ناحیه آنتروم معده ۳۵ زن و ۳۵ مرد سالم نمونه‌گیری شد. پس از استخراج RNA و سنتز cDNA (Complementary DNA)، بیان ژن‌های miR-148a و miR-146a در دو جنس با استفاده از تکنیک Real-time RT-PCR مقایسه شد و داده‌ها با آزمون‌های آماری تی مستقل و آنووا تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته‌ها:** بیان ژن‌های miR-148a و miR-146a در مردان و زنان تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بیان ژن miR-146a در مردان زیر ۴۵ سال به طور معنی‌داری بیش‌تر از مردان بالای ۴۵ سال بود ( $p=0.017$ ,  $df=14$ ) و بیان ژن miR-148a در مردان بالای ۴۵ سال به طور معنی‌داری بیش‌تر از مردان زیر ۴۵ سال بود ( $p=0.001$ ,  $df=12$  و  $t=1.28$ ); در حالی که بیان هر دو ژن در زنان زیر ۴۵ سال و زنان بالای ۴۵ سال اختلافی را نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** بیان ژن miR-146a در معده‌ی مردان با افزایش سن کاهش می‌یابد، در حالی که بیان ژن miR-148a در معده‌ی مردان با افزایش سن افزایش می‌یابد.

**واژگان کلیدی:** معده، ژن miR-146a، ژن miR-148a، تفاوت بیان ژن در دو جنس، هورمون‌های جنسی

\*نویسنده مسئول: ایران، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، گروه ژنتیک

Email: Mehdimoghani@yahoo.com

## مقدمه

شیوع سرطان معده در جهان در رتبه چهارم و از نظر میزان مرگ و میر در رتبه دوم قرار دارد (۱). شیوع سرطان معده در دو جنس متفاوت است (۲) و مردان نسبت به زنان در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان معده قرار دارند (۲، ۳). در آمریکا نسبت ابتلا در مردان نسبت به زنان ۲ به ۱ و در ایران این نسبت ۳ به ۱ گزارش شده است (۴، ۵). علاوه بر سرطان معده، دو شکلی جنسیتی در بیماری‌های مختلف مانند: اختلالات وابسته به سیستم عصبی (آلزایمر، اسکیزوفرنی، اوتیسم)، دیابت نوع I، انواعی از سرطان‌ها، اختلالات مربوط به قلب و عروق و اختلالات سیستم ایمنی مشاهده شده است (۶، ۷). به عنوان مثال میزان بروز سرطان مثانه مانند سرطان معده در مردان نسبت به زنان بیش تر است و یا بیماری‌های خود ایمنی مانند لوپوس آریماتوس سیستمیک که در زنان بیش تر از مردان مشاهده می‌شود (۸، ۹). هم چنین به طور قابل ملاحظه‌ای میزان شیوع و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی در مردان نسبت به زنان بالاتر است (۱۰). سرطان معده در پاسخ به مجموعه‌ای از عوامل محیطی و تغییرات ژنتیکی شکل می‌گیرد که تفاوت‌های هورمونی نیز در این بین نقش مهمی دارند (۱۱). اخیراً تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژی و ژنتیکی، تفاوت جنسی در سرطان‌ها از جمله سرطان معده را مرتبط با هورمون‌های جنسی می‌دانند به طوری که مطالعات نشان می‌دهد که استروژن در زنان نقش محافظتی در مقابل سرطان معده دارد (۱۲). هورمون‌های جنسی از عوامل شناخته شده‌ای هستند که منجر به تفاوت الگوی بیان ژن بین مردان و زنان می‌گردند. این تفاوت الگوی بیان ژن بین دو جنس به عنوان دو شکلی جنسیتی در بیان ژن شناخته می‌شود (۱۲). اخیراً برخی از مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده‌اند که علاوه بر تفاوت‌های هورمونی، micro RNAها نیز در تفاوت بیان ژن‌ها نقش دارند (۱۲). برخی micro RNAها از طریق کاهش بیان و خاموش کردن ژن‌ها منجر به روند سرطانی شدن سلول‌ها می‌شوند (۱۲). از جمله micro RNAهایی که در سرطان‌زایی معده نقش

دارند می‌توان miR-146a و miR-148a را نام برد که بیان miR-146a در سرطان معده کاهش می‌یابد در حالی که بیان miR-148a در سرطان معده افزایش می‌یابد (۱۳)، (۱۴).

ژن miR-146a بر روی کروموزوم ۵q۳۴ قرار گرفته است (۱۴). بر اساس مطالعات آزمایشگاهی و با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک مشخص شده که بیان ژن‌های BRCA2، SMAD4، IRAK1، CXCR4، EGFR، SOX5 و CDH10 که همگی در سرطان معده تغییر بیان دارند به وسیله miR-146a تنظیم می‌شود (۱۳)، (۱۴). در ناحیه‌ی پروموتوری ژن کد کننده miR-146a توالی پاسخ دهنده به استروژن (ER $\alpha$ ) قرار دارد که به این توالی‌ها ERE می‌گویند (۱۵). از آنجایی که گیرنده‌های استروژن در بافت نرمال معده بیان می‌شود و در سرطان معده نیز بیان این گیرنده‌ها تغییر می‌کند به نظر می‌رسد تغییر بیان گیرنده‌ها می‌تواند بر بیان این miR تاثیرگذار باشد (۱۴، ۱۵). مطالعاتی که در زمینه‌ی اهمیت بالینی miR-146a در نمونه‌های مبتلا به سرطان معده صورت گرفت نشان داد که این نوع micro RNA از طریق جلوگیری از افزایش بیان ژن‌های EGFR، CXCR4 و IRAK1 مانع پیشرفت تومورهای سرطانی لوزالمعده، سینه و معده می‌شوند (۱۳-۱۵).

ژن miR-148a بر روی کروموزوم ۷q۱۵.۲ واقع شده و در ناحیه‌ی پروموتوری ژن miR-148a توالی پاسخ‌دهنده به آندروژن (ARE) قرار دارد (۱۴-۱۶). بر اساس مطالعات آزمایشگاهی و با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک مشخص شده که بیان ژن‌های CD4، TP53، APC، BCL2، ROCK1 و BRCA2 که همگی در سرطان معده تغییر بیان دارند به وسیله miR-148a تنظیم می‌شود (۱۶، ۱۷). مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۱، با آنالیزهای متعدد کلینیکی - آسیب‌شناسی صورت گرفت نشان داد که کاهش بیان miR-148a منجر به متاستاز غده توموری و کاهش بیان ژن ROCK1 در سرطان معده می‌شود و بیان بالای آن مانع تهاجم و مهاجرت سلول‌های

سرطان معده در *in vitro* می‌گردد (۱۶-۱۸). با توجه به این که در سال‌های اخیر مشخص شده است که در انسان و دیگر ارگانسیم‌ها بیان بعضی از ژن‌ها در دو جنس تفاوت دارد و هم‌چنین با توجه به این مسئله که سرطان معده در مردان بیش‌تر از زنان است و دو miR-*micro RNA* 146a و 148a miR- نه تنها در سرطان معده تغییر بیان دارند بلکه در توالی تنظیمی خود به ترتیب دارای ERE و ARE که عناصر پاسخ دهنده به استروژن و آندروژن هستند، بنابراین در این مطالعه، بیان این دو *micro RNA* در معده زنان و مردان سالم مورد مقایسه قرار می‌گیرد.

### مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تحلیلی-مشاهده‌ای گذشته‌نگر می‌باشد. در این مطالعه، نمونه‌های بافتی آنتروم معده از ۳۵ مرد و ۳۵ زن مراجعه کننده به بخش گوارشی بیمارستان امید اصفهان تهیه گردید. نمونه‌های بافتی که بیماری‌های حاد گوارشی از جمله زخم معده، التهاب معده و سرطان معده نداشتند در این مطالعه شرکت داده شدند در غیر این صورت از مطالعه حذف شدند. به منظور جلوگیری از تخریب RNA و *micro RNA* هر نمونه بافت بلافاصله پس از آندوسکوپی در میکروتیوب‌های  $2^{\circ}C$  که حاوی محلول RNA Later (کیاژن، آمریکا) بود قرار داده شد. استخراج RNA با استفاده از محلول Trizol (پارس ژنوم، ایران) و در شرایط عاری از RNase انجام شد. غلظت RNA استخراج شده بر حسب  $ng/\mu l$  و نیز نسبت جذب  $260/280$  با استفاده از دستگاه بیوفوتومتر اپندورف اندازه‌گیری شد. به منظور مقایسه‌ی بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a بین زنان و مردان و گروه‌های سنی مختلف، سه مرحله‌ی افزودن دم پلی A، سنتز cDNA اختصاصی و Real time RT-PCR انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در بررسی بیان ژن‌های miR-146a و 148a miR- توسط شرکت پارس ژنوم طراحی و سنتز شده است که توالی پرایمرها به صورت انحصاری در اختیار شرکت فوق می‌باشد. هم‌چنین به منظور نرمال‌سازی و

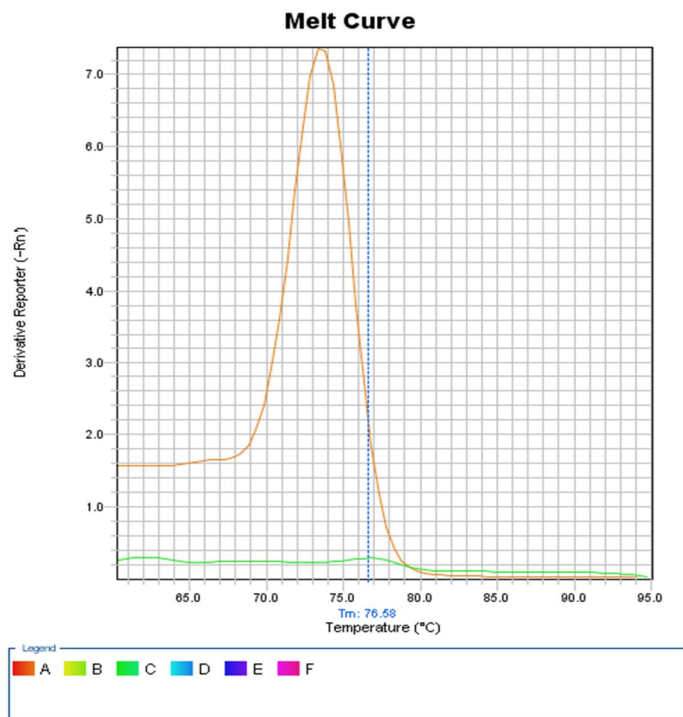
مقایسه بیان ژن‌های مورد نظر، از ژن 5s rRNA استفاده شد. حجم واکنش سنتز cDNA اختصاصی و مواد مورد استفاده برای هر سه ژن، یکسان و به صورت حجم نهایی  $3/75$  میکرولیتر:  $0/75$  میکرولیتر 5x Reaction buffer (پارس ژنوم، ایران)،  $0/375$  میکرولیتر dNTP (پارس ژنوم، ایران)،  $0/1875$  میکرولیتر RT enzyme (پارس ژنوم، ایران)،  $0/375$  میکرولیتر miR specific primer  $2 \times$  cDNA Syn برای اختصاصی به miR-146a و 4 syn پرایمر اختصاصی (پارس ژنوم، ایران)،  $1/5$  میکرولیتر RNA poly A tail (پارس ژنوم، ایران)،  $0/75$  میکرولیتر آب DEPC (پارس ژنوم، ایران) بود. محتویات تیوب پس از افزودن مواد، مخلوط شد و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای  $44^{\circ}C$  و ۶۰ ثانیه در دمای  $85^{\circ}C$  در دستگاه Thermo cycler قرار داده شد. هم‌چنین حجم واکنش Real time PCR- RT برای سه ژن یکسان و با حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر:  $2/8$  میکرولیتر آب DEPC (پارس ژنوم، ایران)،  $0/2$  میکرولیتر Rox DYE (پارس ژنوم، ایران)، ۱ میکرولیتر پرایمر اختصاصی (miR specific primers) Mix of Mir Green (پارس ژنوم، ایران) بود. برنامه Real time RT-PCR برای هر دو ژن در شرایط فعال‌سازی اولیه در دمای  $95^{\circ}C$  به مدت ۵ دقیقه،  $40$  سیکل شامل: واسرشت‌سازی در دمای  $95^{\circ}C$  به مدت ۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای مناسب  $61^{\circ}C$  به مدت ۲۰ ثانیه، بسط در دمای  $72^{\circ}C$  به مدت ۳۰ ثانیه و در نهایت تنظیم دما در بازه  $60^{\circ}C$  تا  $95^{\circ}C$  جهت تشکیل منحنی ذوب بهینه شد. از اختلاف سیکل آستانه (Ct) ژن مورد نظر با ژن کنترل داخلی یا اصطلاحاً خانه‌گردان، میزان بیان نسبی ژن مورد نظر از روش  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  حاصل شد. در نهایت به منظور مقایسه‌ی بیان ژن‌های miR-146a و 148a miR- در بافت معده در گروه‌های سنی مختلف، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ و آزمون‌های آماری ANOVA و Independent sample t دو

طرفه استفاده شد  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی دار در این مطالعه، در نظر گرفته شد.

در زنان بود. تکنیک Real time RT-PCR برای همه‌ی نمونه‌ها به منظور مقایسه بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a میان مردان و زنان به صورت دو بار تکرار انجام شد و CT ژن‌های miR-146a و miR-148a به دست آمد. هم‌چنین منحنی‌های ذوب ژن‌های miR-146a و miR-148a به منظور تعیین اتصال اختصاصی پرایمر، وجود یا عدم وجود پرایمر دایمر نیز به دست آمد (شکل ۱).

### یافته‌ها

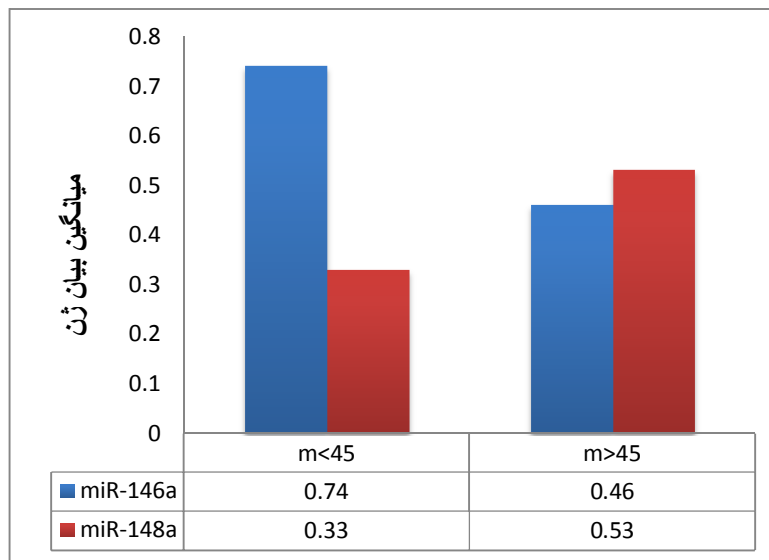
این مطالعه بر روی نمونه بافت معده ۷۰ فرد سالم شامل: ۳۵ نفر مرد (۵۰ درصد) و ۳۵ نفر زن (۵۰ درصد) صورت گرفت. دامنه سنی افراد ۷۷ - ۲۰ سال با میانگین سنی  $(53 \pm 28/15)$  در مردان و میانگین سنی  $(43 \pm 59/13)$



شکل ۱. منحنی ذوب مربوط به miR-148a. همان طور که در شکل مشخص است منحنی ذوب یکی از نمونه‌ها پیک مناسبی داده است و در مقابل منحنی ذوب کنترل منفی که در پایین نمودار دیده می‌شود، پیک مناسبی ندارد.

و  $t = 1.47$ ، که نشان می‌دهد که با افزایش سن، بیان miR-146a کاهش می‌یابد. میانگین بیان ژن miR-148a در مردان بالای ۴۵ سال دو برابر مردان زیر ۴۵ سال می‌باشد ( $t = 1.28$  و  $df = 12$ ,  $p = 0.001$ ) (نمودار ۱). این در حالی است که بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a بین زنان زیر ۴۵ سال با زنان بیش‌تر از ۴۵ سال تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

در مقایسه‌ی بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a بین مردان و زنان، اگر چه میانگین بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a در زنان بیش‌تر از مردان بود (میانگین بیان miR-146a در زنان ۰/۶۵ و در مردان ۰/۵۵ و میانگین بیان miR-148a در زنان ۰/۵۷ و در مردان ۰/۵۲) اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. با این وجود میزان بیان miR-146a در مردان زیر ۴۵ سال از مردان بالای ۴۵ سال به طور معنی‌داری بیش‌تر بود ( $df = 14$ ,  $p = 0.017$ )



نمودار ۱. مقایسه بیان miR-148a و miR-146a بین مردان زیر ۴۵ سال و مردان بالای ۴۵ سال

هم‌چنین مقایسه بیان miR-146a و miR-148a بین مردان و زنان زیر ۴۵ سال با زنان و مردان بالای ۴۵ سال تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

## بحث

به منظور کاهش خطر ابتلا به سرطان معده این عفونت برطرف گردد (۱۲-۱۹). با توجه به تغییر بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a در سرطان معده (۱۹، ۲۰)، در این مطالعه بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a که در توالی تنظیمی خود به ترتیب دارای ERE و ARE می‌باشند بین زنان و مردان، در دو گروه سنی زیر ۴۵ سال و بالای ۴۵ سال مقایسه شد. علی‌رغم این که میانگین بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a در زنان بیش‌تر از مردان بود، اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد. هم‌چنین با توجه به این که میانگین بیان ژن miR-148a در افراد بالای ۴۵ سال دو برابر افراد زیر ۴۵ سال بود نشان داده شد که میزان بیان این ژن با افزایش سن به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. در این راستا بررسی الگوی بیان ژن cyp2b10 در قلب موش نشان داده است که بیان این ژن در قلب موش در دوران پیری به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و روند مشابه آن در انسان نیز دیده می‌شود (۲۱). هم‌چنین در مطالعه حاضر نشان داده شد که میانگین بیان ژن miR-146a در مردان زیر ۴۵ سال بیش‌تر

با توجه به نتایج مطالعات صورت گرفته، مشخص شده است که احتمال ابتلا به برخی بیماری‌ها مانند: آلزایمر، شریان کرونری، اسکیزوفرنی، دیابت، انواع سرطان و بیماری‌های قلبی-عروقی با افزایش سن، رابطه مستقیم دارد (۱۲-۱۹). مطالعات اخیر در مورد سرطان‌های وابسته به سن نشان داده‌اند برخی از سرطان‌ها در دوران خاصی از زندگی رشد پیدا می‌کنند مانند: تومورهای خاص کودکانی اما برخی دیگر از سرطان‌ها، مانند: سرطان معده، سرطان روده و پروستات بعد از ۵۰ سالگی شیوع بیش‌تری دارند و با افزایش سن حداکثر میزان بروز خود را نشان می‌دهند (۱۲-۱۹). در مورد سرطان معده عفونت هلیکوباکتر پیلوری به عنوان کارسینوژن کلاس I محسوب می‌شود و مشاهده شده که با افزایش سن، احتمال ابتلا به این عفونت که عامل اصلی زخم معده است بیش‌تر می‌شود به گونه‌ای که ۸۰ درصد از افراد بالای ۵۰ سال به نوعی با آن درگیرند. اگر فردی در بستگان درجه اول خود سابقه سرطان معده داشته باشد و عفونت هلیکوباکتر پیلوری در وی مثبت است اکیدا توصیه می‌شود

2. Tian Y, Wan H, Lin Y, Xie X, Li Z, Tan G. Androgen receptor may be responsible for gender disparity in gastric cancer. *Med Hypotheses*. 2013;80(5):672-4.
3. Irvani sh, Gastric cancer as a multifactorial disease. *J Army Univ Med Sci*. 2013; 11 (2): 157-164.
4. Sharma S, Eghbali M. Influence of sex differences on microRNA gene regulation in disease. *Biol Sex Differ*. 2014; 5(1):3.
5. Sadighi S, Raafat J, Mohagheghi M, Meemary F. Gastric carcinoma: 5 year experience of a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(2):195-6.
6. Rinn JL, Snyder M. Sexual dimorphism in mammalian gene expression. *Trends Genet*. 2005. 21(5):298-305.
7. Isensee J, Ruiz Noppinger P. Sexually dimorphic gene expression in mammalian somatic tissue. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S75-95.
8. Degraff DJ, Clark PE, Cates JM, Yamashita H, Robinson VL, Yu X, et al. Loss of the Urothelial Differentiation Marker FOXA1 Is Associated with High Grade, Late stage Bladder Cancer and Increased Tumor Proliferation. *PLoS ONE*. 2012; 7(5).
9. Gilbert JS, Nijland MJ. Sex differences in the developmental origins of hypertension and cardiorenal disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295:R1941-R1952.
10. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(7):2257-61.
11. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2002 10; 347(15):1175-1186.
12. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol Sex Differ*. 2011; 2(1):1.
13. Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. Clinical significance of miR-146a in Gastric Cancer Cases. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4277-4289.

از مردان بالای ۴۵ سال بود. برچتولد و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که در مغز انسان بیان بعضی از ژن‌ها با افزایش سن تغییر می‌کند، به طوری که بیان بعضی از ژن‌ها کاهش و بعضی دیگر افزایش می‌یابد (۲۲). هم‌چنین نشان دادند که تغییر بیان ژن‌ها با افزایش سن، بیش‌تر در موش‌های نر مشاهده می‌شود که اغلب این ژن‌ها در تولید انرژی و پردازش پروتئین‌ها نقش دارند (۲۲). جانگک و همکاران در سال ۲۰۱۶ نیز نشان دادند که کاتپسین D با افزایش سن، در مردان در بافت معده کاهش می‌یابد (۲۳) و لین و همکاران نیز نشان دادند که میزان بیان ژن Foxa1 با افزایش سن، در مردان در بافت معده کاهش می‌یابد (۲۴). بنابراین می‌توان استنباط کرد که شیوع و تظاهرات بالینی چندین بیماری به طور قابل توجهی با سن و جنس در ارتباط است. در نهایت، با توجه به تعداد محدود نمونه‌ها در این مطالعه، می‌توان پیشنهاد کرد که در مطالعات بعدی از نمونه‌های بیش‌تری استفاده گردد. هم‌چنین این بررسی را می‌توان در قسمت‌های دیگری از معده مانند: کاردیا، پیلور، فوندوس و حتی در ارگان‌سیسم‌هایی مانند موش انجام داد.

### نتیجه‌گیری

بیان ژن miR-146a در معده‌ی مردان، با افزایش سن کاهش می‌یابد در حالی که بیان ژن miR-148a در معده‌ی مردان، با افزایش سن افزایش می‌یابد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد با عنوان "مقایسه بیان ژن‌های miR-146a و miR-148a در معده بین مردان و زنان سالم" دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد می‌باشد. بدین وسیله از تمامی افراد شرکت‌کننده در این پژوهش، سپاس‌گزاری می‌گردد.

### منابع

1. Mehrabi Y, Yavari P, Abadi A. A study of cancer patterns among inpatients of public hospitals in Iran. *Asian Pac J Cancer prev* 2004;5(4):387-92.

- Expert Rev Cardiovasc Ther. 2012; 10:1401-1411.
20. Ryan BM, Robles AI, Harris CC. Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer research. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10(6):389-402.
21. Kondo N, Toyama T, Sugiura H, Fujii Y, Yamashita H. miR-206 Expression is down-regulated in estrogen receptor alpha-positive human breast cancer. *Cancer Res*. 2008;68(13):5004-5008.
22. Berchtold NC, Cribbs DH, Coleman PD, Rogers J, Head E, Kim R, et al. Gene expression changes in the course of normal brain aging are sexually dimorphic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(40): 15605-10.
23. De Jong JA, DeRouchey JM, Tokach MD, Dritz SS, Goodband RD, Woodworth JC, et al. Evaluating pellet and meal feeding regimens on finishing pig performance, stomach morphology, and carcass characteristics. *J Anim Sci*. 2016;94(11):4781-4788.
24. Lin M, Shi C, Lin X, Pan J, Shen S, Xu Z, et al. sMicroRNA-1290 inhibits cells proliferation and migration by targeting FOXA1 in gastric cancer cells. *Gene*. 2016;582(2):137-42.
14. Zheng B, Liang L, Wang Ch, Huang Sh, Cao X, Zha R, et al. MicroRNA-148a Suppresses Tumor Cell Invasion and Metastasis by Down regulating ROCK1 in Gastric Cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(24):7574-7581.
15. Paris O, Ferraro L, Grober OM, Ravo M, De Filippo MR, Giurato G, et al. Direct regulation of microRNA biogenesis and expression by estrogen receptor beta in hormone-responsive breast cancer. *Oncogene*. 2012;31(38):4196-4206.
16. Ahluwalia A, Clodfelter KH, Waxman DJ. Sexual dimorphism of rat liver gene expression: regulatory role of growth hormone revealed by deoxyribonucleic Acid microarray analysis. *Mol Endocrinol*. 2004;18(3):747-760.
17. Lopes MBS, Horten B. Central nervous system tumors. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, et al. *Modern surgical pathology*. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders: 2003;46(5):2063-2069.
18. Koturbash I, Zemp F, Kolb B, Kovalchuk O. Sex-specific radiation-induced microRNAome responses in the hippocampus, cerebellum and frontal cortex in a mouse model. *Mutat Res*. 2011;722(2):114-118.
19. Wenger NK. Gender disparity in cardiovascular disease: bias or biology?