Torbat Jam University of Medical Sciences
Iranian journal of Health Research and Development
Vol. 4, No. 4, November 2026

Association between MMP-2 rs243866 polymorphism with susceptibility to gastritis and Helicobacter pylori infection

Marjan Soltani(MSc)[1], Rasoul Zahmatkesh Roodsari(PhD)[2*], Eisa Jorjani(PhD)[1]

Original Article

Abstract

Background: Helicobacter pylori infection is one of the most important risk factors for gastritis. Gastric mucosa damage due to inflammation is associated with destruction of the extracellular matrix. Gastric epithelial cells infected with Helicobacter pylori stimulate the production of MMP-2. The occurrence of polymorphisms in the MMP-2 promoter affects its expression levels. The aim of this study was to investigate the association between rs2285053 and rs243866 polymorphisms in the MMP-2 promoter with gastritis and Helicobacter pylori infection.

Methods: This case-control study was conducted on 103 patients with gastritis with Helicobacter pylori infection and 116 healthy individuals as a control group. After genomic DNA extraction from the tissue, the genotypic frequency was determined by PCR-RFLP method. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 26) with a significance level less than 0.05.

Results: The frequency of the AA genotype in patients was significantly higher than in the control group. a statistically significant difference was observed in the frequency of the AA genotype ($\chi2$=12.16, 95%CI=1.48-71, OR=2.64, P=0.0002) and the allele A ($\chi2$=17.58, 95%CI=1.27-34.1, OR=1.74, P=0.0004) at the rs243866 between the two studied groups.

Conclusion: The results showed that the AA genotype increases the likelihood of developing gastritis and Helicobacter pylori infection. However, further studies with a larger sample size and examining other functional polymorphisms of the MMP-2 gene seem necessary.

Keywords: Gastritis, Helicobacter pylori, Polymorphism, MMP-2.

Corresponding author: Department of Cellular and molecular biology, To.C., Islamic Azad University, Tonekabon, Iran. - E-mail address: rasoul.zahmatkesh@iau.ac.ir TEL: 981154271105

1. Department of Biology, Faculty of Basic Science, Gonbad Kavous University, Iran.

2. Department of Cellular and molecular biology, To.C., Islamic Azad University, Tonekabon, Iran.

Received: 2026/05/04 **Revised**: 2026/06/27 **Accepted**: 2026/09/28

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

Copyright©2026, Soltani et al.This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تربت جام
مجله تحقیق و توسعه سلامت ایران
دوره ۴ ،شماره ۴، زمستان ۱۴۰۵

بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs243866 ژن MMP-2 با استعداد ابتلا به ورم معده و عفونت هلیکوباکترپیلوری

مرجان سلطانی(MSc)[۱]، رسول زحمتکش رودسری(PhD)[۲*]، عیسی جرجانی(PhD)[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

سابقه و هدف: عفونت هلیکوباکترپیلوری از مهمترین عوامل خطر برای التهاب معده می باشد. آسیب مخاط معده در اثر التهاب، با تخریب ماتریکس خارج سلولی ارتباط دارد. سلول‌های اپی تلیالی معده آلوده به هلیکوباکترپیلوری تولید MMP-2 را تحریک می نمایند. وقوع پلی مورفیسم ها در پروموتر MMP-2 بر سطوح بیان آن تاثیر می گذارند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶ در پروموتر MMP-2 با ورم معده و عفونت هلیکوباکترپیلوری است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه موردی شاهدی، بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به گاستریت همراه با عفونت هلیکوباکترپیلوری و ۱۱۶ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد. پس از استخراج DNA ژنومی از بافت، فروانی ژنوتیپی با روش PCR-RFLP تعیین گردید. آنالیز آماری با نرم افزار SPSS(ویرایش۲۶) و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه تحلیل شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ AA در بیماران بطور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود. تفاوت آماری معنی داری در فراوانی ژنوتیپیAA (P ـ۰/۰۰۰۰۲ ، X^2=۱۲/۱۶ ، ۱/۴-۴۸/۷۱-CIدرصد۹۵، ۲/۶۴-OR)و آللی A (P-۰/۰۰۰۴، ۱۷/۵۸ =x^2 ، ۲/۲۷ -۱/۳۴ -CIدرصد۹۵، ۱/۷۴- OR)در rs۲۴۳۸۶۶ بین دو گروه مطالعه شده مشاهده گردید.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که ژنوتیپ AA احتمال استعداد ابتلا به گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری را افزایش می دهند. با این حال مطالعات بیشتر با تعداد نمونه بالا تر و بررسی سایر پلی مورفیسم های عملکردی ژن MMP-2 ضروری به نظر می رسد.

واژه های کلیدی: گاستریت، هلیکوباکترپیلوری، پلی مورفیسم، MMP-2.

نویسنده مسئول: رسول زحمتکش رودسری ، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران.
آدرس: تنکابن- دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی.
تلفن: ۹۸۱۱۵۴۲۷۱۱۰۵ E-mail: rasoul.zahmatkesh@iau.ac.ir
۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گنبد کاووس، ایران.
۲. استادیار،گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران.

دریافت:۱۴۰۵/۰۲/۱۴ **اصلاح**: ۱۴۰۵/۰۴/۰۶ **پذیرش**: ۱۴۰۵/۰۷/۰۶

Copyright©2026, Soltani et al.This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

مقدمه

ورم معده یا گاستریت یک بیماری شایع گوارشی بوده که با التهاب غشای مخاطی معده مشخص می‌شود. بسته به مدت زمان علائم و نشانه‌ها، گاستریت می‌تواند به صورت حاد یا مزمن طبقه‌بندی شود(۱). گاستریت از نظر سلامت اجتماعی و عمومی، یک مسئله مهم پزشکی برای کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه است. در جمعیت کشورهای در حال توسعه، تقریباً ۵۰/۸ درصد و در کشورهای توسعه‌یافته نیز در حدود ۳۴/۷ درصد از گاستریت رنج می‌برند. اگرچه میزان شیوع بیماری در کشورهای توسعه‌یافته نسبت به کشورهای در حال توسعه کاهش یافته است، اما همچنان یک نگرانی عمده بهداشتی و سلامتی است(۲). علت اصلی گاستریت به طور کامل مشخص نیست اما عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز آن نقش دارند. عفونت به هلیکوباکترپیلوری به عنوان یک عامل اصلی در بروز گاستریت، زخم معده (PU) و سرطان معده (GC) شناخته می‌شود. بررسی‌های سیستماتیک و متا آنالیزهای اخیر نشان می‌دهد که بیش از ۴۰ درصد از جمعیت جهان به هلیکوباکترپیلوری آلوده هستند(۳). هلیکوباکترپیلوری یک باسیل گرم منفی و میکروآئروفیل است که در سطح مجرای پوششی معده ساکن می گردد. این باکتری توسط پروتئین‌های غشای خارجی BabA، SabA، AlpA/B و OipA (پروتئین التهابی خارجی A) به اپیتلیوم معده متصل گردیده و توسط توکسین های خود مانند VacA و CagA سلول ها و یکپارچگی بافت اپی تلیال معده را تخریب می نمایند(۴). پاسخ ایمنی به عفونت هلیکوباکترپیلوری با افزایش سیتوکین‌ها و کموکین‌ها آغاز می‌شود که سلول‌های اپیتلیال معده را تحریک می‌کنند تا آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس خارج سلولی را برای بازسازی بافت اپی تلیال تولید کنند(۵). تخریب ماتریکس خارج سلولی ارتباط نزدیکی با بروز آسیب مخاط معده داشته و این فرآیند با فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) که نوعی اندوپپتیداز هستند، تسهیل می گردد. MMPها خانواده بزرگی از اندوپپتیدازهای حاوی روی و وابسته به کلسیم هستند که در فرآیندهای بیولوژیکی مختلفی مانند بازسازی بافت و ماتریکس خارج سلولی، تکثیر سلولی و التهاب نقش دارند. این آنزیم‌ها توسط سلول‌های اپیتلیال معده، دوازدهه، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها تولید و آزاد می‌شوند (۷و۶). بر اساس ویژگی سوبسترا و همولوژی، MMPها به ۶ گروه تقسیم گشته و شامل: کلاژنازها، ژلاتینازها، استروملیزین‌ها، ماتری‌لیزین‌ها، MMPهای نوع غشایی (MT-MMPها) و سایر MMPها می باشند(۸). MMP-2 در گروه اول طبقه بندی و ژلاتیناز A نامیده شده که قادر به تخریب کلاژن نوع IV است. MMP-2 پروتئینی با وزن مولکولی ۷۲ کیلودالتون بوده و ژن کد کننده آن ۱۳ اگزون داشته و بر روی کروموزوم ۱۶ در موقعیت 16q12 قرار دارد. مطالعات نشان داده که وقوع پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در پروموتر ژن MMP-2 بر بیان آن تاثیر می گذارد. در ناحیه پروموتر MMP-2 پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs ۲۴۳۸۶۶ (G/A ۱۵۷۵-) وجود دارد که با تغییرات در سطوح بیان ژن و عملکرد آنزیمی مرتبط می باشد. پلی‌مورفیسم G/A ۱۵۷۵- در نزدیکی جایگاه اتصال گیرنده استروژن قرار داشته و نشان داده شده که حضور آلل A در این جایگاه با تغییر در سطح رونویسی ارتباط قابل توجهی دارد(۱۰و۹). با توجه به اینکه بیماری گاستریت چند عاملی بوده و شیوع آن در جمعیت شمال ایران رو به افزایش می باشد و اهمیت این بیماری به عنوان یک بیماری شایع گوارشی و نقش مهم MMP ها به خصوص MMP-2 در بازسازی التهاب بافت اپی تلیالی معده به واسطه عفونت هلیکوباکترپیلوری به عنوان مهم ترین عامل ورم معده، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم (G/A ۱۵۷۵-) rs243866 در پروموتر ژن MMP-2 با ورم معده و عفونت هلیکوباکترپیلوری در یک جمعیت ایرانی انجام شد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

با توجه به شیوع رو به افزایش ورم معده (گاستریت) در جمعیت استان مازندران و عفونت به هلیکوباکترپیلوری به عنوان یک عامل اصلی در بروز گاستریت، همچنین نقش مهم ژنتیک در بروز بیماری، این مطالعه بر اساس اصول گایدلاین STREGAطراحی گردید.

نمونه گیری

این مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به گاستریت همراه با عفونت هلیکوباکترپیلوری و ۱۱۶ فرد سالم

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

به عنوان گروه کنترل انجام شد. تعداد نمونه ها بر اساس جدول نمونه گیری مورگان و فرمول تعیین حجم نمونه کوکران محاسبه گردید. تمامی نمونه های بیمار و شاهد پس از تشخیص اولیه توسط پزشک فوق تخصص گوارش در حین آندوسکوپی (مراکز آندوسکوپی در سطح استان مازندران) و نتایج پاتولوژی در بازه زمانی اسفند ۴۰۲ تا مرداد ۴۰۳ جمع آوری شدند. از همه بیماران فرم رضایت نامه آگاهانه برای شرکت در مطالعه بر اساس اعلامیه هلسینکی در مورد استفاده از نمونه های انسانی (ویرایش ۲۰۱۳) و کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی دریافت شد. شرح حال بیماران شامل سن، جنس، محل سکونت و مدت زمان بیماری بر اساس پرونده پزشکی با تکمیل پرسش نامه ها جمع آوری گردید. گروه بیمار شامل افراد مبتلا به گاستریت همراه با عفونت هلیکوباکترپیلوری (تست های آلودگی به هلیکوباکترپیلوری مثبت) و گروه کنترل نیز از بین داوطلبان سالم در محدوده سنی و جغرافیایی بیماران بدون عفونت به هلیکوباکترپیلوری (تست تنفسی اوره و نتایج آزمایشگاه) و گاستریت در خود و سایر بستگان درجه یک خود انتخاب شدند. تمامی افراد اعم از بیماران و گروه شاهد، ساکن استان مازندران (شمال ایران) بوده و افراد غیر بومی از مطالعه خارج شدند. نمونه های بیوپسی در میکروتیوپ های استریل ۲ میلی لیتری جمع آوری و به آزمایشگاه ژنتیک ارسال و برای انجام مطالعات مولکولی در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند .

استخراج DNA از بیوپسی معده:

استخراج DNA ژنومی از بیوپسی معده با استفاده از کیت استخراج DNA از بافت Fafvorgen (یکتا تجهیز آزما -ایران) بر اساس دستور کار آن انجام گردید. کیفیت DNA ژنومی استخراج شده بر روی ژل آگارز ۱درصد با رنگ آمیزی با safe stain(یکتا تجهیز آزما- ایران) و درجه خلوص DNA با دستگاه نانو درآپ (اپندورف آلمان) مورد آنالیز قرار گرفت .

ردیابی هلیکوباکترپیلوری و واکنش پلیمرازی

جهت تایید حضور هلیکوباکترپیلوری از یک جفت پرایمر و تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶ در پروموتر ژن MMP-2 نیز از یک جفت پرایمر (برای روش RFLP) (شرکت TAG Copenhagen دانمارک) استفاده گردید. ویژگی پرایمرها با نرم افزار Oligo 7 (نسخه ۷/۶، آمریکا) بررسی و صحت و اختصاصیت هر کدام از آنها نیز در سایت مرجع NCBI بلاست شد(جدول ۱).

جدول ۱. توالی نوکلئوتیدی و ویژگی پرایمرهای استفاده شده

نام ژن	توالی نوکلئوتیدی	طول قطعه (جفت باز)	آنزیم	دمای اتصال ^0C
H.F H.R	5'- CTGGAGAGACTAAGCCCTCC -3' 5'- AGGATCAAGGTTTAAGGATT -3'	۳۰۵	-	۵۷/۴ ۵۵/۸
rs243866 (-1575 G>A)	5'- CACACCCACCAGACAAGCCT -3' 5'- CCTAGGAAGGGGGCAGATAGGAC -3'	۳۰۱ (۱۱۲و۱۸۹)	PagI	۵۸/۸ ۶۰/۳

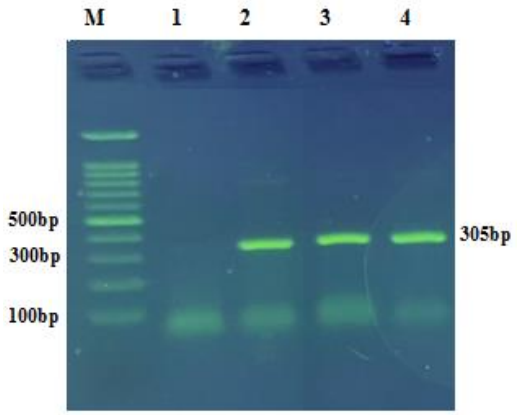
[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

هر واکنش PCR شامل، ۱۲/۵میکرولیتر مسترمیکس X ۲ Red master mix(آمپلیکون، دانمارک)، ۴ میکرولیتر DNA ژنومی، ۱میکرولیتر، هرکدام از پرایمرها که با ۶/۵ میکرولیتر آب مقطر استریل DNase Free به حجم نهایی در حجم ۲۵ میکرولیتر رسید. شرایط بهینه دمایی جهت انجام واکنش پلیمرازی با واسرشت سازی اولیه در دمای ۹۵˚c(۵ دقیقه) شروع و سپس ۳۵ سیکل با برنامه ۹۴˚c (۳۰ثانیه)، ۵۷˚c برای هلیکوباکترپیلوری و ۵۸/۵˚cبرای پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶ (۳۰ ثانیه)، ۷۲˚c(۳۰ ثانیه) و در نهایت مرحله گسترش نهایی در ۷۲˚c به مدت ۱۰ دقیقه در دستگاه ترموسایکلر) مدلBio rad، آمریکا (تنظیم شد. بررسی کیفیت محصولات PCR هر کدام از نمونه ها بر روی ژل آگارز ۲درصد، الکتروفورز (پدیده نوژن، ایران) گردید و آشکار سازی باندها با رنگ آمیزی Safe stain (کیا ژن، ایران) بر روی دستگاه Gel documentation، (Bio rad آمریکا) انجام شد .

تایید حضور هلیکوباکترپیلوری باPCR

تشخیص عفونت هلیکوباکترپیلوری با استفاده از آزمایش اوره‌آز سریع، یافته‌های پاتولوژی و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (srRNA16) تأیید شد. بیماران تنها در صورت مثبت بودن نتایج هر سه آزمایش به عنوان آلوده به هلیکوباکترپیلوری طبقه‌بندی شدند. پس از استخراج DNA از بیوپسی‌های معده، برای تأیید وجود هلیکوباکترپیلوری، از یک جفت آغازگر برای تکثیر قطعه ای به طول ۳۰۵ جفت باز از ژن srRNA16 در کنترل مثبت برای صحت آزمایش استفاده شد (شکل ۱).



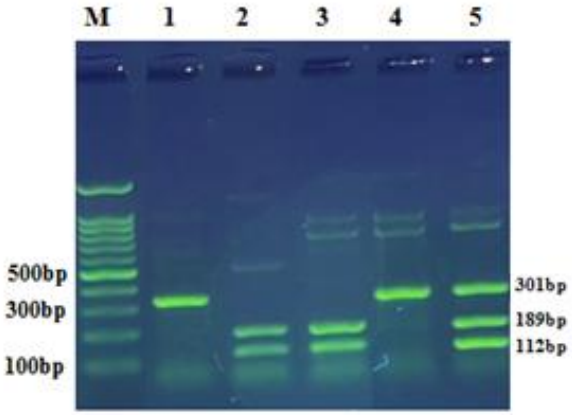
شکل ۱. تصویر ژل آگارز ۲ درصد جهت تایید حضور هلیکوباکترپیلوری. چاهک M: مارکر مولکولی ۱۰۰ جفت بازی. چاهک های ۲ تا ۴، وجود قطعه ۳۰۵ جفت بازی که حضور هلیکوباکترپیلوری را نشان می دهد. چاک ۱، عدم وجود باکتری در نمونه را نشان می دهد.

شناسایی ژنوتیپ ها

جهت شناسایی و تعیین ژنوتیپ های پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶ در پروموتر ژن MMP-2 از روش PCR-RFLP استفاده گردید. پس از اتمام واکنش پلی مرازی و تایید تکثیر قطعات مورد نظر، محصولات جهت تعیین ژنوتیپ ها، مورد هضم آنزیمی قرار گرفتند. برای شناسایی جایگاه های پلی مورف، پس از انجام واکنش پلی مرازی قطعه ای به طول ۳۰۱ جفت باز مربوط به جایگاه ۱۵۷۵G/A- از ناحیه پروموتری ژن MMP-2 تکثیر شد. در مرحله بعد جهت شناسایی ژنوتیپ ها محصولات واکنش پلی مرازی با آنزیم محدود الاثر PagI (Thermo Fisher Scientific، آمریکا) در دمای ۳۷˚c به مدت یک ساعت (۱۰ میکرولیتر محصول PCR با ۲ واحد آنزیم) تحت تیمار قرار گرفتند. سپس محصولات هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز ۲ درصدالکتروفوز گردید. قطعات حاصل از

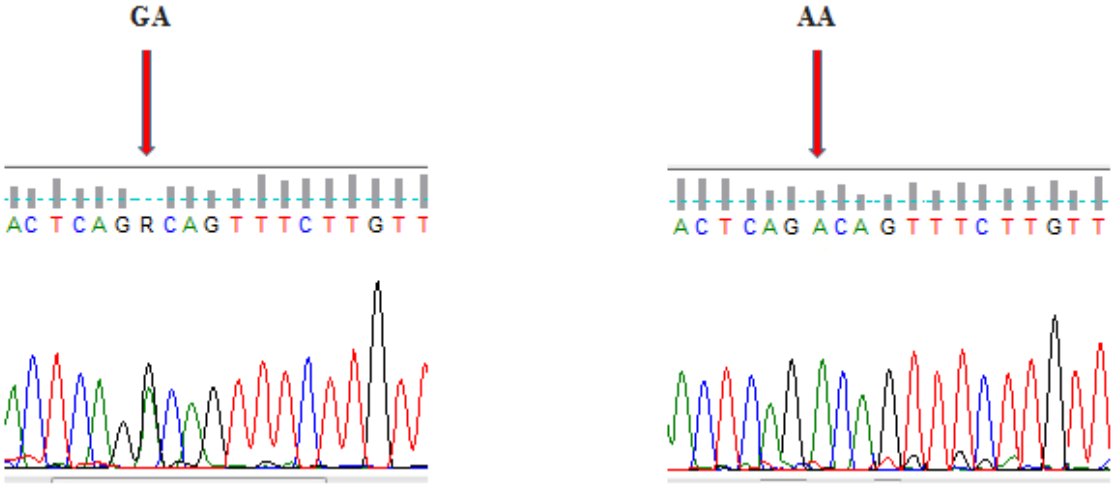
[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]
[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

هضم آنزیمی جایگاه ۱۵۷۵G/A- شامل: قطعه ۳۰۱ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ GG، قطعات ۱۱۲ و ۱۸۹ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ AA و حضور قطعات ۱۸۹،۱۱۲و۳۰۱ جفت بازی نشان دهنده ژنوتیپ GA بود(شکل ۲).



شکل ۲. تصویر ژل آگارز ۲ درصد جهت تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶(G/A 1575-) در پروموتر ژن MMP-2. چاهک M: مارکر مولکولی ۱۰۰ جفت بازی. چاهک های ۱و۴ قطعه ۳۰۱ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ GG، چاهک های ۲و۳، قطعات ۱۸۹ و ۱۱۲ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ AA و چاهک ۵، قطعات ۱۱۲، ۱۸۹ و ۳۰۱ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ GA.

جهت تایید نتایج حاصل از ژنوتایپینگ، چند نمونه از ژنوتیپ های مغلوب (AA) و هتروزیگوت (GA) تعیین توالی شدند(شکل ۳).



شکل ۳. تصویر توالی یابی افراد دارای ژنوتیپ AA و GA.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]
[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

آنالیز آماری

جهت بررسی تفاوت توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه (بیمار و کنترل) از آزمون آماری کای دو (Chi-square) استفاده شد. در آنالیزهای آماری، P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنا دار بودن برای ژنوتیپ های دو گروه در نظر گرفته شد. در نهایت نیز نسبت شانس(OR) و فاصله اطمینان۹۵درصد (CI) نیز محاسبه گردید.

یافته ها

در گروه بیمار ۵۹ نفر (۵۷/۲ درصد) زن و ۵۴ نفر (۴۰/۷ درصد) مرد و در گروه کنترل ۶۸ نفر (۵۸/۶ درصد) مرد و ۴۸ نفر (۴۱/۳ درصد) زن بودند. محدوده سنی تمامی نمونه های بیمار و کنترل بین ۲۱ تا ۶۴ سال بود. میانگین سنی بیماران ۶/۷ ± ۴۳/۴ و میانگین سنی گروه کنترل ۸/۵ ± ۴۶/۳ بود. نتایج نشان داد که در جایگاه پلی مورف ۱۵۷۵G/A-فراوانی ژنوتیپ AA در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل بود. بر اساس نتایج آنالیز آماری، اختلاف آماری معنا داری در فراوانی ژنوتیپ AA بین گروه بیمار و کنترل مشاهده گردید (x^2= ۱۲/۱۶، P-۰/۰۰۰۲، ۴/۷۱-۱/۴۸CIدرصد۹۵، ۲/۶۴-OR)نتایج نشان داد افراد دارای ژنوتیپ AA، ۲/۶۴ برابر بیشتر مستعد ابتلا به گاستریت و عفونت به هلیکوباکترپیلوری می باشند. از نظر فراوانی آللی نیز فراوانی آلل A در گروه بیمار به مراتب بیشتر از گروه کنترل بود. بر اساس آزمون Chi-Square، تفاوت آماری معنی داری در فراوانی آلل Aبین دو گروه مورد مطالعه مشاهده شد (x^2=۱۷/۵۸، P-۰/۰۰۰۴، ۲/۲۷ -۱/۳۴ CIدرصد۹۵، ۱/۷۴-OR)(جدول۲). بر اساس نتایج به دست آمده برای جایگاه پلی مورف rs۲۴۳۸۶۶ در پروموتر ژن MMP-2، می توان وقوع ژنوتیپ AA در این جایگاه را به عنوان یک فاکتور خطر احتمالی برای افزایش استعداد ابتلا به گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری در نظر گرفت.

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم G/A 1575- ژن MMP-2 در بیماران و گروه کنترل.

جایگاه پلی مورفیسم	فراوانی ژنوتیپی و آللی	بیماران N (%)	کنترل N (%)	OR(95%CI)	P value
rs243866 (-1575 G>A)	GG	۳۶ (۳۴/۹)	۶۹ (۵۹/۴)	-	-
	GA	۴۱ (۳۹/۸)	۳۴ (۲۹/۳)	۱/۶۱ (۱/۱۴-۲/۲۷)	۰/۰۰۶
	AA	۲۶ (۲۵/۲)	۱۳ (۱۱/۲)	۲/۶۴ (۱/۴۸-۴/۷۱)	۰/۰۰۰۴
	GA+AA	۶۷ (۶۵)	۴۷ (۴۰/۵)	۱/۶۰ (۱/۲۳-۲/۰۸)	۰/۰۰۰۲
	G	۱۱۳ (۵۳/۷)	۷۲ (۷۴/۱)	-	-
	A	۹۳ (۳۹/۸)	۶۰ (۲۵/۸)	۱/۷۴ (۱/۳۴-۲/۲۷)	۰/۰۰۰۰۲

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

بحث

هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارتباط بین پلی مورفیسمrs۲۴۳۸۶۶ در پروموتر ژن MMP-2 با گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری در یک جمعیت ایرانی بود. در این مطالعه فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آنالیزهای آماری نشان داد که اختلاف آماری معنا داری بین این پلی مورفیسم در بخش پروموتری ژن MMP-2 با گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری در جمعیت مطالعه شده وجود دارد. بر اساس نتایج کای دو، تفاوت آماری معنا داری در فراوانی ژنوتیپی AA و فراوانی آللی A در پلی مورفیسمrs ۲۴۳۸۶۶ بین گروه های بیمار و کنترل مشاهده گردید. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده ممکن است حضور آلل A به عنوان یک فاکتور خطر احتمالی برای بیماری و عفونت به هلیکوباکترپیلوری در نظر گرفت. همچنین نتایج نشان داد که افراد دارای ژنوتیپ AA نسبت به افراد نرمال بیشتر مستعد ابتلا به گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری می باشند. گاستریت یک بیماری شایع گوارشی است که با التهاب پوشش مخاطی معده مشخص می‌شود. عفونت به هلیکوباکترپیلوری به عنوان شایعترین عامل ایجاد گاستریت در جوامع انسانی شناخته شده است. گاستریت ممکن است به گاستریت آتروفیک مزمن تبدیل شده که می تواند باعث بروز سرطان معده گردد(۱۱). عفونت با هلیکوباکترپیلوری موجب التهاب معده شده که با جذب گسترده سلول‌های ایمنی به ویژه لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار و ماکروفاژها به مخاط معده مشخص می‌شودMMP .ها بر محیط التهابی و تغییرات ساختاری در بافت آلوده تأثیر می‌گذارند(۱۲و۷). داده‌های زیادی، که گاهی متناقض هستند، در مورد تغییر بیان اعضای گروهMMP ها در گاستریت مرتبط با هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد MMP-2 و MMP-9 (ژلاتیناز A و ژلاتیناز B)از جملهMMP هایی هستند که در زمینه التهاب معده مرتبط با هلیکوباکترپیلوری نقش مهمی را ایفا می نمایند. اعتقاد بر این است که علاوه بر باکتری‌ها، حساسیت ژنتیکی میزبان نیز با افزایش خطر ابتلا به گاستریت ارتباط دارند. از جمله فاکتورهای ژنتیکی دخیل در آسیب‌شناسی معده، جهش‌های ارثی یا سوماتیک و تغییرات تک نوکلئوتیدی در ژن‌های کدکننده مولکول‌های ساختار سلولی هستند(۱۴و۱۳). در مطالعه ای، Fuو همکاران به ارتباط بین پلی مورفیسمrs۲۴۳۸۶۶ ژن MMP-2 با خطر ابتلا به سرطان معده در جمعیت تایوان پرداختند. آنها گزارش دادند که ارتباط معنا داری بین پلی مورفیسم rs۲۴۳۸۶۶ ژن-MMP 2با خطر ابتلا به سرطان معده و عفونت هلیکوباکترپیلوری در جمعیت مطالعه شده وجود دارد. آنها گزارش دادند که فراوانی ژنوتیپی و آللی ژنوتیپ‌های واریانت ۱۵۷۵ G/A-در پروموتر ژنMMP-2 با عفونت هلیکوباکترپیلوری مرتبط بوده و حساسیت شخص را به سرطان معده افزایش می‌دهد. در نهایت عنوان کردند که این جایگاه ممکن است به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده جدید برای تشخیص سرطان معده عمل نماید(۱۵). در یک مطالعه مشابه، Linو همکاران به ارتباط بین پلی مورفیسم جایگاه ۲۲۸۵۰۵۳ rsژن MMP-2 با افزایش خطر ابتلا به سرطان معده پرداختند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که پلی‌مورفیسم جایگاه فوق در ژنMMP-2 ، ممکن است با افزایش یا کاهش عملکرد آنزیم در بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده ارتباط داشته و باعث افزایش عود سرطان در بیماران گردد. آنها ارتباط معنا داری بین فراوانی ژنوتیپی TT و آللی T با بیماری مشاهده کردند و حضور آلل T در این جایگاه را به عنوان یک فاکتور خطر احتمالی برای سرطان معده مطرح نمودند(۱۶). بی باک و همکاران در یک مطالعه مروری به ارتباط نقش بیان MMP-2 در استعداد ابتلا به سرطان معده پرداختند. بررسی سیستماتیک آنها نشان داد که افزایش بیان MMP-2 در سرطان معده مشاهده می گردد و بیان بیش از حد MMP-2 ممکن است نقش مهمی در تخریب ماتریکس خارج سلولی و همچنین تحریک رگ‌زایی داشته باشد. آنها گزارش دادند که بیان بیش از حد MMP-2می‌تواند نقش مهمی در متاستاز تومور، اندازه تومور، تهاجم به غدد لنفاوی در سرطان معده داشته باشد(۱۷). در یک مطالعه متا آنالیز دیگر Yang و همکاران ارتباط بین پلی مورفیسم جایگاه۱۳۰۶ C/T- واقع در پروموتر ژن MMP-2 با افزایش خطر ابتلا به سرطان معده را بررسی نمودند. نتیجه مطالعه متا آنها نشان داد که هیچ ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان معده تحت مدل‌های غالب یا مغلوب وجود ندارد(۱۸). در پژوهشی Zhang و

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

همکاران به ارتباط بین پلی مورفیسم پروموتری جایگاه C/T-۱۳۰۶- ژن MMP-2 با خطر و پیش‌آگهی سرطان معده پرداختند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که فراوانی ژنوتیپ TT و آلل T در بیماران به طور چشمگیری بیشتر از گروه کنترل بود. آنها گزارش دادند که پلی مورفیسم جایگاه C/T-۱۳۰۶- ممکن است با استعداد ابتلا به سرطان معده مرتبط بوده و حضور آلل موتانت T در جایگاه فوق را به عنوان یک فاکتور خطر احتمالی برای افزایش خطر ابتلا به سرطان معده اعلام کردند(۱۹). تفاوت در نتایج مطالعات شاید به دلیل تعداد نمونه های متفاوت و تاثیر احتمالی عوامل مختلف (ژنتیکی و محیطی) بر بیماری باشد.مطالعه ما دارای محدودیت هایی بود که می توان به تعداد کم نمونه ها، کوچک بودن جمعیت مطالعه شده و عدم همکاری تعدادی از افراد در تکمیل پرسش نامه ها اشاره کرد. از محدودیت های مهم در این مطالعه عدم دسترسی کامل به اطلاعات پرونده ای بیماران در مراکز آندوسکوپی بود. چراکه نتوانستیم ارتباط فاکتورهای محیطی (اطلاعات کلینیکال بیماران) را با پلی مورفیسم مورد نظر بررسی نماییم. گاها داشتن اطلاعات کامل در مورد یافته های کلینیکال بیماران می تواند در جمع بندی داده ها موثر باشد. از محدودیت های دیگر این مطالعه، به علت کم بودن موارد گاستریت بدون آلودگی به هلیکوباکترپیلوری و افراد آلوده به هلیکوباکترپیلوری بدون گاستریت، گروه های چهار گانه تشکیل نگردید تا ارتباط پلی مورفیسم فوق با عفونت هلیکوباکترپیلوری به تنهایی مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به اینکه گاستریت جزء بیماری های چند عاملی است، شناخت تاثیر عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی برای درک بهتر تاثیر آنها بر بیماری ضروری به نظر می رسد. با توجه به اینکه تغییرات تک نوکلئوتیدی به عنوان فراوانترین جهش های ژنتیکی شناخته می شوند، شناسایی این تغییرات در ژن ها، شناخت ما را نسبت به تاثیر فاکتورهای ژنتیکی و مسیرهای مولکولی بیماری بیشتر می نماید. حتی می توان از آنها برای غربالگری و درمان بیماری نیز استفاده نمود.

نتیجه گیری

در این مطالعه ارتباط معنا داری بین پلی مورفیسمrs243866 در پروموتر ژن MMP-2 با گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری در جمعیت مطالعه شده مشاهده شد. نتایج آنالیزهای آماری نشان داد که افراد دارای ژنوتیپ AA برای ابتلا به گاستریت و عفونت هلیکوباکترپیلوری نسبت به افراد سالم مستعدتر می باشند. همچنین اختلاف آماری معنا داری نیز از نظر فراوانی آللی بین دو گروه مشاهده گردید. مطالعه ما بر روی جمعیت کوچکی در شمال ایران انجام شد، برای تایید یا رد نتایج این تحقیق مطالعه بر روی جمعیت های بزرگتر و متفاوت تر در ایران مورد نیاز می باشد.

تشکروقدردانی

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مرجان سلطانی با شناسه پژوهشی ۱۹۷۸۷۸ دانشگاه گنبد کاووس است. از پرسنل آزمایشگاه تحقیقات ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن تشکر می نماییم. از کلیه پزشکان و پرسنل مراکز آندوسکوپی جهت تامین نمونه ها قدردانی می گردد. در نهایت از تمام افراد بیمار و سالم شرکت کننده، که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند سپاسگزاری می شود.

دردسترس بودن داده هاومطالب

دسترسی به داده ها ومطالب در صورت ارائه درخواست موجه از طریق نویسنده مسئول امکان پذیر است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می نمایند که هیچ گونه تضاد منافع در پژوهش حاضر وجود ندارد.

رضایت انتشار

فرم رضایت نامه آگاهانه شرکت در مطالعه و انتشار مقاله از تمامی افراد دریافت گردید.

تاییدیه اخلاق ورضایت برای شرکت

مطالعه حاضر دارای تاییدیه از کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن با کد IR.IAU.TON.REC.1402.007 می باشد. همچنین، این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی مندرج در بیانیه هلسینکی انجام شد. پیش از ورود به مطالعه، اهداف و مراحل پژوهش به‌طور کامل برای تمامی شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از آنان اخذ گردید. همچنین، محرمانگی اطلاعات و حفظ حریم خصوصی شرکت‌کنندگان در تمامی مراحل انجام پژوهش رعایت شد.

افشای مالی

این پژوهش حامی مالی نداشت.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

مشارکت نویسندگان

طراحی و روش شناسی مطالعه: رسول زحمتکش رودسری، جمع آوری نمونه ها و انجام آزمایشات: مرجان سلطانی، نظارت بر تحقیق: رسول زحمتکش رودسری و عیسی جرجانی، آنالیز داده ها: رسول زحمتکش رودسری و مرجان سلطانی. تمامی نویسندگان در نگارش و ویرایش اولیه مقاله مشارکت داشته و نسخه نهایی آنرا بررسی و تایید نموده اند.

References

1. Rugge N, Savarino E, Sbaraglia M, Bricca L, Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. Digestive and Liver Disease. 2021; 53(10): 1237-1246.
2. Nurprilinda M, Gultom FL, Aland A. Banjarnahor. Profile and Histopathological Description of Gastritis Patients. International Journal of Research and Review. 2024; 11(10): 510-517.
3. Andreev D, Khurmatullina AR, Maev IV , Bordin DS, Abdulkhakov SR, Kucheryavyy YA. The Prevalence of Helicobacter pylori Infection in the Adult Population of Russia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Epidemiologia (Basel). 2025; 6(3):47.
4. Placa GL, Covino M, Candelli M, Gabardine A, Franceschi F, Merra G. Relationship between Human Microbiome and Helicobacter pylori. Microbiol. Res. 2025; 16(1): 24-31.
5. Santacroce L, Topi S, Cafiero C, Palmirotta R, Jirillo E. The Role of the Immune Response to Helicobacter pylori Antigens and Its Relevance in Gastric Disorders. Gastrointest. Disord. 2025; 7(1): 6-11.
6. Wiśniowski T, Bryda J, Domosud J, Wątroba SJ. Extracellular matrix metalloproteinases in pathophysiology, diagnostics and treatment of renal cell carcinoma - current state of knowledge and future perspectives. Ann Agric Environ Med. 2025; 32(1):27-45.
7. Sokolova O, Naumann M. Matrix Metalloproteinases in Helicobacter pylori–Associated Gastritis and Gastric Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(3):1883.
8. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. Enzyme Inhib Med Chem. 2016; 31(1):177-183.
9. Młynarczyk G, Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B, Bruczko-Goralewska M, Romanowicz L, Tokarzewicz A. Higher Content but No Specific Activity in Gelatinase B (MMP-9) Compared with Gelatinase A (MMP-2) in Human Renal Carcinoma. Cancers (Basel). 2023; 15(22):5475.
10. Ocenasova A, Shawkatova I, Javor J, Parnicka Z, Minarik G, Kralova M, et al. MMP2 rs243866 and rs2285053 Polymorphisms and Alzheimer's disease Risk in Slovak Caucasian Population. Life (Basel). 2023; 13(4):882.
11. Sui Z, Chen J, Li P, Shao L, Ye J, Lu X, et al. Risk for gastric cancer in patients with gastric atrophy: a systematic review and meta-analysis. Transl Cancer Res. 2020; 9(3):1618–1624.
12. Ege Tohumcu E, Francesco Kaitsas F, Ludovica Bricca L, Alessandro Ruggeri A, Antonio Gasbarrini A, Giovanni Cammarota G, et al. Helicobacter pylori and the Human Gastrointestinal Microbiota: A Multifaceted Relationship. Antibiotics (Basel). 2024; 13(7):584.
13. Helmin-Basa A, Kubiszewska I, Wiese-Szadkowska M, Strzyżewska E, Skalska-Bugała A, Balcerowska S, et al. Expression of Matrix Metalloproteinases in the Circulating Immune Cells in Children with Helicobacter pylori Infection-Correlation with Clinical Factors. Int J Mol Sci. 2023; 24(21):15660.
14. Li Q, Zhu W, Kang M. Helicobacter pylori enhances MMP-9 expression through STAT1 to promote the development of gastritis. JRRAS. 2025; 18(3):101670.
15. Lin Y, Liu J, Jin L, Jiang Y. Polymorphisms in matrix metalloproteinases 2, 3, and 8 increase

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]

recurrence and mortality risk by regulating enzyme activity in gastric adenocarcinoma. Oncotarget. 2017; 8(62):105971–105983.
16. Bibak F, Ahmadi S, Khateri Z, Ahmadi A, Yar K. The Role of Matrix Metalloproteinase-2 Expression in Gastric Cancer Susceptibility: A Systematic Review. International Journal of Cancer Management. 2019; 12(9): e94185.
17. Yang TF, Guo L, Wang Q. Meta-analysis of Associations Between four Polymorphisms in the Matrix Metalloproteinases Gene and Gastric Cancer Risk. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014; 15(2): 1263-1267.
18. Zhang DY, Wang J, Zhang GQ, Chu XQ, Zhang JL, Zhou Y. Correlations of MMP-2 and TIMP-2 gene polymorphisms with the risk and prognosis of gastric cancer. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(11):20391–20401.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2026-11-20]

[DOI: 10.66224/jhrd.4.4.2]