

# Investigation of GLUT1, HIF1 $\alpha$ and TBX21 Gene Polymorphisms in Laryngeal Cancer

## *Larenks Kanserinde GLUT1, HIF1 $\alpha$ ve TBX21 Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması*

Original Investigation  
Özgün Araştırma

Cihan Uslu , Mustafa Tüz , Hasan Yasan , Erdoğan Okur 

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Süleyman Demirel University School of Medicine, Isparta, Turkey

### Abstract

**Objective:** We aimed to investigate the association of the frequency of three single-nucleotide polymorphisms [glucose transporter isoform 1 (GLUT1) reference single-nucleotide polymorphism (rs) 710218, hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1 $\alpha$ ) rs11549465, and T-box transcription factor protein 21 (TBX21) rs17250932], which have been proved to be related with various benign and malignant diseases, with the development of laryngeal cancer and its size and grade.

**Methods:** In this study, we included 35 patients with laryngeal cancer and 35 volunteers at least 30 years old who had smoked for at least 20 years. DNA was obtained from the blood samples of the participants using an isolation kit. Then, polymorphisms for both

the groups were determined using real-time polymerase chain reaction.

**Results:** No significant differences were detected regarding the genotype and allele frequencies in the three polymorphisms assessed between the two groups. In the patient group, on examining the association of polymorphisms with tumor size and grade, no significant relation was observed in three polymorphisms regarding the related parameters.

**Conclusion:** GLUT1, HIF1 $\alpha$ , and TBX21 polymorphisms have no impact on the development of laryngeal cancer.

**Keywords:** Cancer, larynx, polymorphism, GLUT1, HIF1 $\alpha$ , TBX21



#### ORCID IDs of the authors:

C.U. 0000-0001-6136-1094;  
M.T. 0000-0002-7680-7105;  
H.Y. 0000-0002-5470-6784;  
E.O. 0000-0003-4384-840X.

### Öz

**Cite this article as:** Uslu C, Tüz M, Yasan H, Okur E. Investigation of GLUT1, HIF1 $\alpha$  and TBX21 Gene Polymorphisms in Laryngeal Cancer. Turk Arch Otorhinolaryngol 2018; 56(2): 70-4.

This study was presented at the 39<sup>th</sup> Turkish National Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, November 8-12 2017, Antalya, Turkey.

Bu çalışma, 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur, 8-12 Kasım 2017, Antalya, Türkiye.

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:**  
Cihan Uslu; dr.cihanus@yahoo.com

**Received Date/Geliş Tarihi:** 08.01.2018

**Received Date/Geliş Tarihi:** 17.03.2018

© Copyright 2018 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at [www.turkarchotolaryngol.net](http://www.turkarchotolaryngol.net)

© Telif Hakkı 2018 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine [www.turkarchotolaryngol.net](http://www.turkarchotolaryngol.net) web sayfasından ulaşılabilir.

DOI: 10.5152/tao.2018.3177

**Amaç:** Larenks kanseri tanısı almış hastalarda ve kontrol grubunda, daha önce bazı hastalıklarla ve malignitelerle ilişkisi gösterilmiş olan üç adet tek nükleotid polimorfizminin (Glucose Transporter Isoform 1 (GLUT1) reference single nucleotide polymorphism (rs) 710218, Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1 $\alpha$ ) rs11549465 ve T-box Transcription Factor Protein 21 (TBX21) rs17250932) sıklığı ile larenks kanseri gelişimi, tümör büyüklüğü ve tümör evresi ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** En az 30 yaşında ve en az 20 yıldır sigara içen, ek hastalığı bulunmayan 35 larenks kanser tanılı hastadan ve 35 sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinden, izolasyon kiti kullanılarak deoksiribonükleik asit elde edildi. Gerçek zamanlı polimeraz zincir re-

aksiyonu yöntemi kullanılarak tek nükleotid polimorfizmleri belirlendi.

**Bulgular:** İki grup arasında değerlendirilen her üç polimorfizm için de genotip frekansı ve allel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda polimorfizmlerin tümör boyutu ve kanser evresi ile ilişkisi değerlendirildi. Üç polimorfizmde de bu parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

**Sonuç:** Larenks kanserinde GLUT1, HIF1 $\alpha$  ve TBX21 polimorfizmlerinin etkili olmadığı kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kanser, larenks, polimorfizm, GLUT1, HIF1 $\alpha$ , TBX21

### Giriş

Larenks kanserleri, bütün baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Erkek/kadın oranı yaklaşık 4.6/1 olarak bildirilmektedir (1). Görülme sıklığı beşinci dekatta yükselişe geçmekte, 7-8. dekatlar civarında tepe noktasına ulaş-

maktadır (2). Tamamına yakını (%95) yassı epitel hücreli kanserdir (3, 4).

Larenks kanseri etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler rol alır. Çevresel faktörlerden özellikle sigara kullanımı ve alkol kullanımı en önemli risk

faktörü olmakla birlikte Human Papilloma Virus enfeksiyonu, sebze ve meyvelerden fakir diyet, kömür tozuna maruziyet, salamura et ve balık ürünlerinin yoğun tüketilmesi de suçlanmaktadır (5, 6). Genetik faktörler olarak ise bir takım proteinlerin/enzimlerin üretiminden sorumlu genlerin varlığı ve polimorfizmler sorumlu tutulmaktadır (7, 8). Ayrıca özofagus, meme, pankreas gibi bölgelerin malignitelerinde ve diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, preeklampsi gibi sistemik hastalıklarda da genetik polimorfizmlerin rol oynadığı düşünülmektedir (9-14).

Literatürde, larenks kanser gelişimi, evresi, tümör boyutu gibi parametreler üzerinde gen veya gen polimorfizm etkisini inceleyen tespit edebildiğimiz çok kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (7, 8) Bu nedenle biz bu çalışmada larenkste yassı epitel hücreli kanser tanısı almış olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda, glukoz metabolizması ve hücre içi transportundan sorumlu Glucose Transporter Isoform 1 (GLUT1) (rs710218), dokunun hipoksiye adaptasyonunu regüle eden Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1 $\alpha$ ) (rs11549465) ve immün yanıt regülasyonunda rol alan T-box Transcription Factor Protein 21 (TBX21) (rs17250932) gen polimorfizmlerinin sıklığı ile larenks kanseri gelişimi, tümör büyüklüğü ve tümör evresi ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## Yöntemler

### Çalışma Grubu

Çalışmamıza laringeal kanser tanılı 35 hasta ile 35 gönüllü dahil edildi. Ortalama yaş çalışma grubunda 64.62 $\pm$ 10.59 (yaş aralığı 43-88) iken, kontrol grubunda 60.11 $\pm$ 13.97 idi (yaş aralığı 31-88). Hastaların yaşları ve sigara içme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.132, p=0.062). İki gruptaki bütün katılımcılar erkek bireylerden oluşmaktaydı. Çalışmamızdaki polimorfizmler ile cinsiyet arasındaki ilişkiye dair literatürde bir bilgiye rastlamadık. Çalışmaya katılanlar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalına Ocak 2012 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında başvuru hastalar arasından seçildi.

Çalışma grubuna dahil edilme kriterleri:

- Histolojik olarak doğrulanmış larenks yassı epitel hücreli karsinom tanısı almış olmak,
- En az 20 paket yıl sigara öyküsüne sahip olmak,
- 30 yaş ve üzeri olmak,
- Ek malignite veya sistemik hastalığa sahip olmamak;

Kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- En az 20 paket yıl sigara öyküsüne sahip olmak,
- 30 yaş ve üzeri olmak,
- Herhangi bir malignite veya sistemik hastalığa sahip olmak şeklinde belirlendi.

İki gruptan klinik takipte alınan kan örneklerinden ikişer ml alınarak etilen diamine triacetic asit içeren tüplere alındı. Kan örnekleri deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyonu gerçekleştirilene kadar -20 derecede saklandı.

Bu ileriye dönük çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 16.03.2016 tarih ve 46 sayılı karar ile etik kurul onamı alındı. Çalışmaya katılan gönüllülerin tümü bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyup imzaladı.

### Polimorfizm Tespit Yöntemi

Kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı (High Pure Polymerase Chain Reaction (PCR) Template Preparation Kit; Roche, İstanbul, Türkiye) (15). DNA örnekleri -20 C° de saklandı. DNA konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü. DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflıkları 260 ve 280 nm dalga boylarında absorbanslarının ölçülmesiyle belirlendi.

Daha sonra gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılarak her iki grup için polimorfizmler saptandı ve allel grupları analiz edildi.

### İstatistiksel Analiz

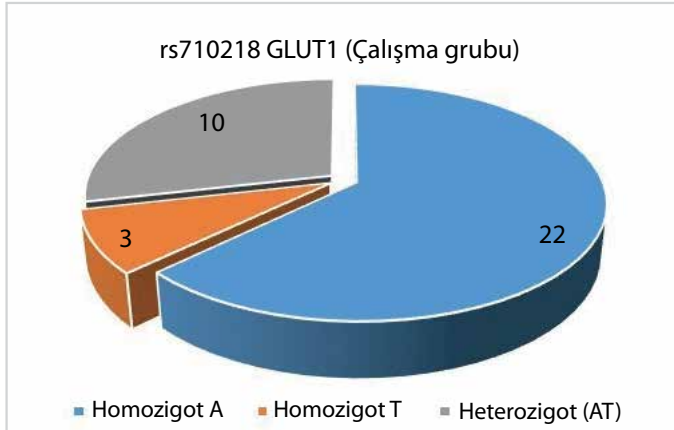
İstatistiksel analizler, çalışma ve kontrol gruplarından alınan örneklerde bakılan üç adet Single Nucleotide Polymorphism (SNP) varyantları değerlendirilerek yapıldı. Bununla beraber tümör boyutu ve tümör evresi gibi ölçütler de istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel verilerin elde edilmesi için Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) Windows 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Değerlendirmeler Student t ve Ki kare testi ile yapılırken, p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

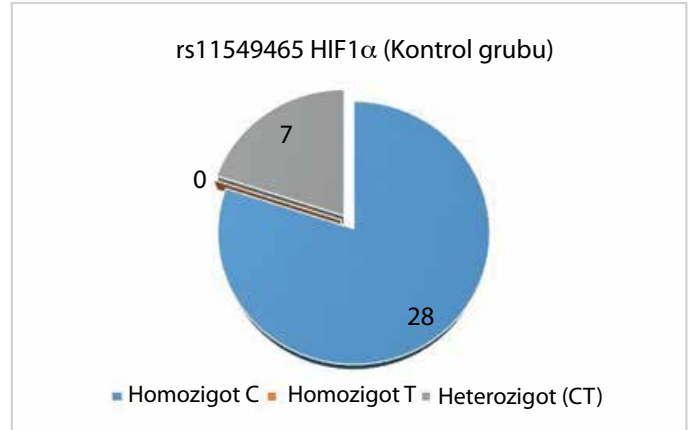
GLUT1 rs710218 polimorfizminin değerlendirildiği çalışmamızda (Adenine (A), Tymine (T)) 35 hastanın 22'sinde bu polimorfizmin AA varyantı mevcut iken, 13 hastada AT (10 hasta) veya homozigot T (üç hasta) varyantı mevcut idi (Şekil 1). Kontrol grubundaki 35 bireyin 25'inde homozigot A varyantı varken, sekiz kişide AT, iki kişide ise homozigot olan TT varyantı olduğu saptandı (Şekil 2). Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırıldığı analizde AA varyant ve non-AA varyant (AT ve TT) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.611). Aynı zamanda her iki grup arasında A ve T allelleri bulundurma oranları açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

HIF1 $\alpha$  rs11549465 polimorfizminin homozigot TT varyantına iki grupta da rastlanmadı (Şekil 3, 4). Homozigot Cytosine (C) ve CT varyantlarının karşılaştırıldığı grupların her ikisinde de, 28 CC varyantı saptanırken, CT'ye sahip birey sayısı yedi olarak izlendi (p=1.0).

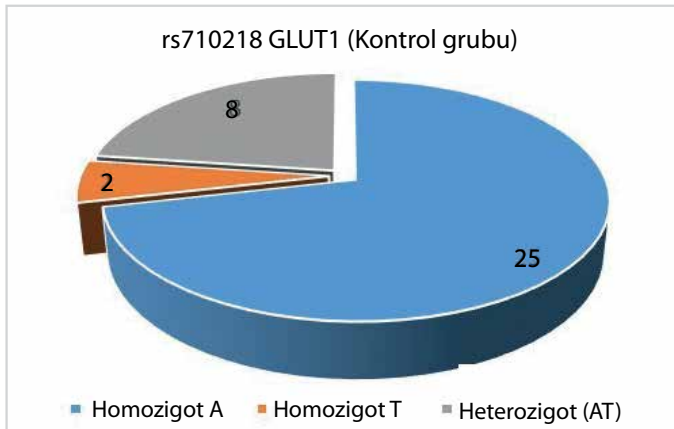
TBX21 rs17250932 polimorfizmi ise, her iki grupta da baskın olan TT varyantı ile non-TT varyantların (CT ve CC) oranı karşılaştırılarak değerlendirildi. Çalışma grubunda 20 homozigot T varyantına karşılık, 15 adet CT varyantlı birey olduğu görülürken, bu grupta hiç homozigot C varyantı olmadığı görüldü (Şekil 5). Kontrol grubunda yine 20 adet homozigot T saptanırken, kalan 15 kişiden 14'ünde CT ve yalnızca bir kişide CC varyantı olduğu saptandı (Şekil 6). TT ve non-TT varyant-



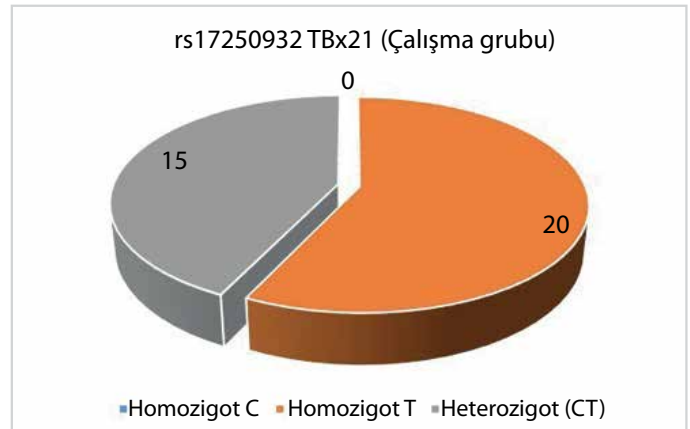
Şekil 1. GLUT1 rs710218 çalışma grubu genotip dağılımı (A: Adenine, T: Tymine)



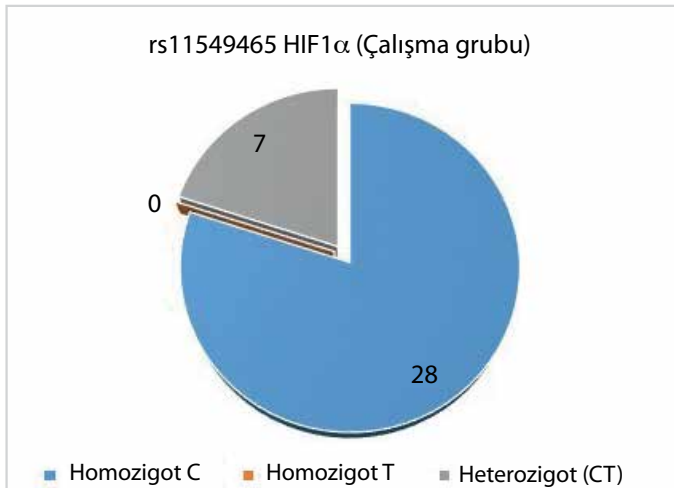
Şekil 4. HIF1α rs11549465 kontrol grubu genotip dağılımı (C: Cytosine, T: Tymine)



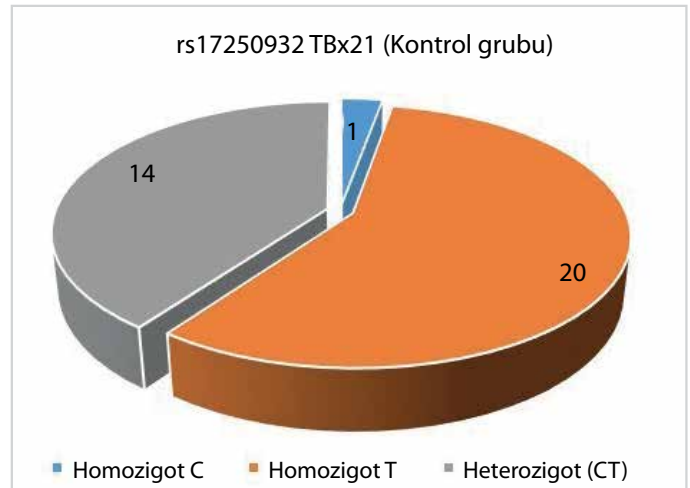
Şekil 2. GLUT1 rs710218 kontrol grubu genotip dağılımı (A: Adenine, T: Tymine)



Şekil 5. TBX21 rs17250932 çalışma grubu genotip dağılımı (C: Cytosine, T: Tymine)



Şekil 3. HIF1α rs11549465 çalışma grubu genotip dağılımı (C: Cytosine, T: Tymine)



Şekil 6. TBX21 rs17250932 kontrol grubu genotip dağılımı (C: Cytosine, T: Tymine)

lara sahip olma açısından istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=1$ ). Yine C ve T allellere sahip olma açısından da iki grubun benzer olduğu görüldü.

Çalışma grubunda, GLUT1 rs710218 polimorfik varyantları ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ( $p=0.45$ ). Genotip ve tümör evresi arasındaki ilişkiye bakıldığında, ilk gruptaki (AA) 21 hastanın 11'inde ileri evre tümör (T3/T4) varken, non-AA (AA+AT) gruptaki 11 hastanın beşinde ileri evre tümör olduğu görüldü. Bu açıdan da gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ( $p=1$ ).

HIF1 $\alpha$  rs11549465 polimorfik varyantları ve tümör boyutu ve evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=1$ ,  $p=1$ ).

TBX21 rs17250932 polimorfik varyantları ve tümör boyutu ve evresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.45$ ,  $p=0.722$ ).

## Tartışma

Kanser gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlar arasında çevresel faktörler, beslenme ile birlikte genetik faktörler sayılmaktadır. Kanser başlangıcında hücre proliferasyonunda sinyal iletiminde görevli proteinler, mitotik siklus regülatörleri, mutasyon tanımlanması ve onarımından sorumlu proteinleri kodlayan genler de dahil olmak üzere pek çok genin varlığı bildirilmektedir (16). Bir popülasyonda, farklı allellere bağlı olarak, genetik olarak belirlenmiş iki ya da daha çok alternatif fenotipin görülmesi "genetik polimorfizm" olarak adlandırılmaktadır. Genomda binlerce aday polimorfik gen bulunmakta, bireylerin genomunda bu farklılıkları taşımasının kansere yatkınlığı etkileyebilecek olması, pek çok araştırmacıyı bu alana yönlendirmektedir (17).

Literatürde GLUT1, GLUT3 HIF1, TBX, Manganese-Dependent Superoxide Dismutase (MnSOD), Glutathione Peroxidase 1 (GPx1), Catalase C-262T Polymorphism (CAT-262) gibi yapılaraya yönelik ve bunlara ait polimorfizm ve diğer kanserler arasındaki bağlantıyı ortaya koymak için son yıllarda çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bunların büyük çoğunluğu KBB ile ilgili olmayan çalışmalardır. Bu çalışmalarda çok sayıda enzim üretiminde genetik polimorfizm araştırılmıştır. Öte yandan literatürde larenks kanser gelişiminde gen veya gen polimorfizm etkisini inceleyen iki adet çalışma mevcuttur (7, 8)

Aynali ve ark. (7), 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada MnSOD, GPx1 ve CAT-262 genlerinin polimorfizmleri incelenmiştir. Bu çalışmada yaş, sigara içme süresi ve karsinom gelişme sıklığı gibi parametreler açısından, sigara içen larenks kanserli grup ve sigara içen kontrol grubu karşılaştırılmıştır. MnSOD'un Valine16Alanine (Val16Ala) Homozigot AA genotipi kanser grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede sık bulunmuştur (%93'e %13). Aynı şekilde MnSOD Val16Ala AV genotipi kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (%87'e %8). Değerlendirilen diğer polimorfizmler açısından ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma, MnSOD Val16Ala gen polimorfizminin, larengeal kanser gelişimine katkı sağlayabileceğini göstermiştir (7). Biz de çalışmamızda, benzer şekilde her ikisi de sigara içen larenks kanserli çalışma grubu ve kontrol grubunda üç adet genin (GLUT1, HIF1 $\alpha$  ve TBX21) birer polimorfizmini karşılaştırdık. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Mera-Menéndez ve ark. (8) çalışmasında, glottik larenks kanseri ve genetik polimorfizm ilişkisi incelenmiştir. Glottik larenks kanseri olan hastalar ve sağlıklı gönüllülerin katıldığı bu çalışmada, HIF1 $\alpha$ 'nın C1772T ve G1790A polimorfik varyantları karşılaştırılmıştır. İleri evre tümörler (T3/T4) TT genotipiyle ilişkili bulunmuştur. Nodal metastazı olan hastaların da TT ve

GA varyantlarını anlamlı oranda daha yüksek taşıdıkları gösterilmiştir. Sonuç olarak TT ve GA varyantlarının varlığının lenf nodu metastazıyla, TT varyantının varlığının ise daha büyük tümör boyutuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (8). Çalışmamızda ise çalışma ve kontrol gruplarının her ikisinde de CC homozigot varyantı %80 oranında görülmüştür. TT homozigot varyantı ise iki grupta da izlenmemiştir. Belirtilen varyantların incelendiği çalışma ve kontrol grubu arasında polimorfizm varyantları ve kanser evresi yönünden bir karşılaştırma yapılmış ancak belirgin bir farklılık izlenmemiştir.

Genetik polimorfizm bağlantısı sadece malign hastalıklarda değil, malign olmayan hastalıklar üzerinde de çok çalışılmış, ilginç olarak bunlarda güçlü ilişkiler ortaya konmuştur (18-20). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre larenks kanserinde GLUT1, HIF1 $\alpha$  ve TBX21 polimorfizminin etkili olduğuna dair kesin bir bulgu yoktur. Aradaki bağlantının ortaya konması için çok sayıda geniş serili değişik enzim, protein ve polimorfizm çalışmaları planlanabilir.

## Sonuç

Larenks kanserinde GLUT1, HIF1 $\alpha$  ve TBX21 polimorfizmlerinin etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Süleyman Demirel University, School of Medicine (16.03.2016-46).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from all individual participants who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - C.U., M.T.; Design - C.U., M.T.; Supervision - C.U., M.T., H.Y., E.O.; Resource - C.U.; Materials - C.U.; Data Collection and/or Processing - C.U., M.T.; Analysis and/or Interpretation - C.U., M.T., H.Y., E.O.; Literature Search - C.U., M.T.; Writing - C.U., M.T.; Critical Reviews - M.T., H.Y., E.O.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** This study was funded by The Coordinatorship of Scientific Research Projects Department (BAP), Süleyman Demirel University by the number of 4726-TU1-16.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda alınmıştır (16.03.2016-46).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - C.U., M.T.; Tasarım - C.U., M.T.; Denetleme - C.U., M.T., H.Y., E.O.; Kaynaklar - C.U.; Gereçler - C.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - C.U., M.T.; Analiz ve/veya Yorum - C.U., M.T., H.Y., E.O.; Literatür Taraması - C.U., M.T.; Yazıyı Yazan - C.U., M.T.; Eleştirel İnceleme - M.T., H.Y., E.O.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 4726-TU1-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Sasaki CT, Carlson RD. Malignant neoplasms of the larynx. In: Cummins CW, editor. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby; 1993. pp: 1925-54.
2. Mollahaliloğlu S, Başara BB, Eryılmaz Z, editors. *Health Statistics Yearbook*. Turkey: Ministry of Health; 2010. p: 26.
3. Pilch BZ, Dorfman DM, Brodsky GL, Goodman ML. Pathology of laryngeal malignancies. In: Fried MP, editor. *The Larynx, A Multidisciplinary Approach*. Second Edition. St. Louis: Mosby; 2015. pp: 461-85.
4. Rosai J. Larynx and trachea. In: Rosai J, editor. *Ackerman's Surgical Pathology*. St. Louis: Mosby; 1996. pp: 314-37.
5. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Fletcher T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 367-75. [CrossRef]
6. Zheng W, Blot WJ, Shu XO, Gao YT, Ji BT, Ziegler RG, et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 178-91. [CrossRef]
7. Aynali G, Doğan M, Sütcü R, Yüksel Ö, Yarıktaş M, Ünal F, et al. Polymorphic variants of MnSOD Val16Ala, CAT-262 C < T and GPx1 Pro198Leu genotypes and the risk of laryngeal cancer in a smoking population. *J Laryngol Otol* 2013; 127: 997-1000. [CrossRef]
8. Mera-Menéndez F, Hinojar-Gutiérrez A, Guijarro Rojas M, de Gregorio J, Mera-Mene´ndez E, J. Sa´nchez JJ, et al. Polymorphisms in HIF-1alpha affect presence of lymph node metastasis and can influence tumor size in squamous-cell carcinoma of the glottic larynx. *Clin Transl Oncol* 2013; 15: 358-63. [CrossRef]
9. Li H, Zhen H, Han L, Yan B, Yu J, Zhu S, et al. Association between the genetic variations within TBX21 gene promoter and the clinicopathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk Chinese population. *Tumour Biol* 2015; 36: 3985-93. [CrossRef]
10. Grabellus F, Sheu SY, Bachmann HS, Lehmann N, Otterbach F, Heusner T, et al. The XbaI G.T Polymorphism of the Glucose Transporter 1 Gene Modulates 18F-FDG Uptake and Tumor Aggressiveness in Breast Cancer. *J Nucl Med* 2010; 51: 1191-7. [CrossRef]
11. Li P, Cao Q, Shao PF, Cai H, Zhou H, Chen J, et al. Genetic polymorphisms in HIF1A are associated with prostate cancer risk in a Chinese population. *Asian J Androl* 2012; 14: 864-9. [CrossRef]
12. Pontiroli AE, Capra F, Veglia F, Ferrari M, Xiang KS, Bell GI, et al. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT1 and GLUT4 genes to the susceptibility to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different populations. *Acta Diabetol* 1996; 33: 193-7. [CrossRef]
13. You Y, Zhao W, Chen S, Tan W, Dan Y, Hao F, et al. Association of TBX21 gene haplotypes in a Chinese population with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 254-8. [CrossRef]
14. Andraweera PH, Dekker GA, Thompson SD, Dissanayake VH, Jayasekara RW, Roberts CT. Hypoxia-inducible factor-1α gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women. *Placenta* 2014; 35: 491-5. [CrossRef]
15. High Pure PCR Template Preparation Kit. Rapidly purify genomic DNA for diverse applications. Available from: <https://lifes-science.roche.com/documents/High-Pure-PCR-Template-Preparation-Kit.pdf>.
16. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Cancer Genetics and Genomics*. Holland; Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 7th edition. 2007. [CrossRef]
17. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. *MMJ* 2008 ;21; 282-95.
18. Nagy G, Kovacs-Nagy R, Kereszturi E, Somogyi A, Szekely A, Nemeth N, et al. Association of hypoxia inducible factor-1 alpha gene polymorphism with both type 1 and type 2 diabetes in a Caucasian (Hungarian) sample. *BMC Med Genet* 2009; 10: 79. [CrossRef]
19. Wipff J, Dieude P, Avouac J, Tiev K, Hachulla E, Granel B, et al. Association of hypoxia-inducible factor 1A (HIF1A) gene polymorphisms with systemic sclerosis in a French European Caucasian population. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 291-4. [CrossRef]
20. Zhu DY, Jiang LF, Deng XZ, Xiao W, Pei JP, Li BJ, et al. TBX21 polymorphisms are associated with virus persistence in hepatitis C virus infection patients from a high-risk Chinese population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 1309-18. [CrossRef]