پلی مورفیسم ژنتیکی در گیرنده استروژن آلفا (rs1801132) و خطر ابتلا به سرطان پستا ن در ایران

سکینه عباسی [۱]: استاد یار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پیرا پزشکی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی.
سیروس عظیمی: دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره)، انیستیتو کانسر، بخش ژنتیک پزشکی.
سمیرا کلباسی: DVM . دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران.

چکیده

سابقه و هدف: بیماران ایرانی مبتلا به سرطان سینه نسبتا جوان تر از همتاهای غربی خود هستند. شواهد حاکی از آن است که تغییرات در مسیرهای سیگنالینگ استروژن، از جمله گیرنده استروژن آلفا ($ER\text{-}\alpha$)، در طول ایجاد سرطان پستان درسفیدپوستان نقش مهمی دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که الگوهای سن بروز سرطان پستان در آسیایی ها با سفیدپوستان متفاوت است. بنابراین داده های ژنومی در $ER\text{-}\alpha$ هر دو جمعیت متفاوت بوده و از ارزش خاصی در شناخت منشا ژنتیکی و بالینی سرطان پستان در ایران بر خوردار است.

مواد و روش ها: مطالعه ای از نوع مورد- شاهد به منظور ایجاد یک پایگاه داده ها از پلی مورفیسم های $ER\text{-}\alpha$ در جمعیت زنان ایرانی(آسیایی- قفقازی) به منظور مقایسه با جوامع غربی و آسیایی درتوزیع و ارزیابی پلی مورفیسم به عنوان یک شاخص ژنتیکی - بالینی انجام شد. نمونه DNA از زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) (۱۵۰ نفر) و از افراد سالم (۱۴۷ نفر گروه شاهد سالم) آماده شد و سپس جهت آنالیز ژنتیکی از روش PCR تک رشته پلی مورفیسم (SSCP-PCR) استفاده شد.

نتایج: در کدان۳۵۲ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) rs1801132 (CCG→CCC) مشاهده شد ، که که پیش از این نیز در مطالعات انجام شده در جوامع غربی و شرقی، اما درفراوانی های بسیار متفاوت گزارش شده بود. فراوانی آلل (CCG) در کدان ۳۲۵ در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۳۹/۶٪) بالاتر از افراد شاهد (۲۸/۹ ٪; P =0/007) .همچنین فراوانی آلل (CCG) با بروزمتاستاز در غدد لنفاوی نیز ارتباط قابل توجه ای را نشان داد.

نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد که پلی مورفیسم $ER\text{-}\alpha$ در کدان ۳۲۵ اگزون ۴ با جنبه های مختلف سرطان پستان در ایران ارتباط مستقیم دارد. ژنوتیپ $ER\text{-}\alpha$ ، به عنوان یک عامل تعیین کننده درطی ارزیابی های پیش از عمل جراحی بوده و می تواند شاخص مهمی جهت پیش بینی متاستاز گره های لنفاوی در سرطان پستان باشد.

کلید واژه: سرطان پستان، متاستاز گره های لنفاوی، پلی مورفیسم، $ER\text{-}\alpha$، SSCP-PCR.

[۱] abbasisk@tums.ac.ir

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

مقدمه

سرطان پستان، بالاترین درصد مرگ و میرناشی از سرطان را در میان زنان در اکثر نقاط جهان، از جمله ایران داراست . تنوع جغرافیایی در شیوع و میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پستان نشان می دهد که عوامل خطر شناخته شده سرطان پستان ممکن است در نقاط مختلف جهان متفاوت باشد.

عوامل محیط زیست از اهمیت بیشتری نسبت به فاکتورهای ژنتیکی بر خوردار می باشد (۱). به عنوان مثال، در ایران نشان داده شده است که، زنان جوان در میزان خطر نسبتا بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان نسبت به همتایانشان در غرب قرار دارند. (۴و۲).

سرطان پستان به طور معمول ناشی از تغییر در سلول های اپیتلیال مجرای غدد پستانی می باشد(۶،۵). این سلول ها دارای گیرنده های استروژن (ERS) بوده، که پاسخ به استروژن تخمدانی منجر به رشد طبیعی غده پستانی می گردد. فعال سازی ER توسط استروژن به نوبه خود باعث فعال شدن رونویسی ژنهای مختلفی که در تکثیر سلولی نقش دارند می گردد. نشان داده شده است که قرار گرفتن در معرض استروژن خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می دهد که این افزایش با مدت زمان قرار گرفتن در معرض استروژن نسبت مستقیم دارد (۷) . محققان دریافته اند که ژن های ERs با گوناگونی های متفاوتی درتومورهای پستان یافت می شود. وبیمارانی با ERs_+ بهتر از سایر بیماران به درمان هورمونی پاسخ می دهند [8]. بطوریکه روشهای سنجش ایمونو هیستو لوژیکی بیان ژن ER در بافت تومور به طور گسترده ای در روشهای سنجش بالینی مورد استفاده قرار میگیرد. $ER\text{-}\alpha$ درسلولهای مجرای اپیتلیوم طبیعی و یا سرطانی ولی نه در همه سلول های استرومای پستان بیان می شود وبه نظر میرسد در بروز سرطان پستان نقش مهمی داشته باشد (۹).

$ER\text{-}\alpha$ یکی از مهم ترین واسطه ها درروند پاسخ هورمونی در بافت های حساس به استروژن مانند پستان (۱۰) است که نقش حیاتی در رشد و تمایز و همچنین در روند سرطانی شدن پستان دارد (۱۱) ژن $ER\text{-}\alpha$ انسان روی کروموزوم ۶ q24-q27 با ۸ اگزون و وزن مولکولی ۱۴۰kb (۱۲)قرار دارد. تحقیقات نشان می دهد که جهش وپلی مورفیسم ژنهای مرتبط با سرطان در پیش بینی و پیش آگهی تشکیل تومور از اهمیت خاصی برخوردار است(۹). در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد بیان ژن ، میزان موتاسیون و گوناگونی آللهای ژن $ER\text{-}\alpha$ در سرطان پستان در میان جوامع آسیایی – قفقازی‌هاموجوداست. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی پلی مورفیسم rs1801132 در ژن $ER\text{-}\alpha$ در میان زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان به منظور ایجاد یک پایگاه ژنتیکی داده ها در جمعییت ایران است. وهمچنین ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن $ER\text{-}\alpha$ وویژگی های مختلف بالینی قابل مشاهده درسرطان پستان در زنان ایرانی، و ارزیابی اثر این پلی مورفیسم درمیزان خطر ابتلا به سرطان پستان را برای اولین بار مورد مطالعه قرار می دهد.

روش ها

جامعه مورد مطالعه

مطالعه مذکور مورد- شاهدی و از اردیبهشت ماه ۱۳۸۵ تا دی ماه ۱۳۸۹ بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان (۱۵۰نفر) وعمدتا ساکن تهران که به تازگی تشخیص داده شده بودند انجام گرفت .شرط ورود آنها به این مطالعه تایید آزمایشات پاتولوژیک در تشخیص سرطان پستان در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) پس از معاینات بالینی بود. گروه شاهد (۱۴۷نفر) زنان سالم بدون سابقه سرطان پستان و یا هربیماری بدخیم دیگری بودند. بعلاوه هیچ یک از بستگان درجه اول وی سابقه سرطان پستان نداشته باشد (۱۴). زنانی که در طول زندگی هیسترکتومی، یائسگی مصنوعی داشته و یا در معرض هر نوع اشعه و شیمی درمانی قرار دشته اند از مطالعه حذف شدند. شایان ذکر است که تمامی افراد شرکت کننده در این مطالعه و قبل از ورود به این تحقیق ملزم به مطالعه و امضائ رضایت نامه کتبی آگاهانه گردیدند.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

اطلاعات جمعیتی وعوامل خطر ابتلا با استفاده از پرسشنامه کوتاه ساختاری از جمله اطلاعات مربوط به سن، وزن، قد، نژاد، مذهب، وضعیت تأهل، تعداد حاملگی وتعداد فرزندان، سن در تولد اولین فرزند، مدت متوسط دوره شیردهی ، سابقه خانوادگی سرطان پستان (بستگان درجه اول)، سن شروع قاعدگی، سن ازدواج، وضعیت یائسگی، سن یائسگی، گروه های خونی ABO وRh، نژاد، سن شروع سرطان پستان، متاستاز غدد لنفاوی، مرحله سرطان در زمان آزمایش بیان ژن $ER\text{-}\alpha$ در بافت سرطان پستان جمع آوری شد. نمونه های خون محیطی از هر دو گروه مورد و شاهد جمع آوری و تا زمان انجام آزمایشات وتجزیه و تحلیلهای ژنومیک در $-20^{\circ}C$ ذخیره شد.

غربالگری پلی مورفیسم rs1801132 ژن $ER\text{-}\alpha$ توسط روش PCR- پلی مورفیسم تک رشته (SSCP):

به منظور شناسایی میزان پلی مورفیسم rs1801132 در جامعه ایران، همه نمونه ها با استفاده ازروش PCR -SSCP غربالگری شدند. در این مرحله در مجموع ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و تعداد ۱۴۷ نفر به عنوان گروه شاهد به منظورتعیین ارتباط این بیماری با پلی مورفیسم rs1801132 غربال شدند. DNA از سلول های خون (طبق دستورالعمل کارخانه سازنده) با استفاده از کیت استخراج Plus-DNGTM Extraction Solution استخراج شد.سپس DNA ژنومی (۵۰ نانوگرم) جهت آزمایشات PCR مورد استفاده قرار گرفت.

اگزون ۴ از ژن $ER\text{-}\alpha$ با استفاده از مجموعه آغازگر های الیگونوکلئوئیدی ذکر شده در مقاله Hsiao et al , 2004 با با روش PCR تکثیر شد(۱۵).

Oligonucleotide sequences	*Melting Temperature (°C)*
Forward primer: (336–357)	
5'– ACCTGTGTTTTCAGGGATACGA – 3'	58.5
Reverse primer: (705–686)	
5' – GCTGCGCTTCGCATTCTTAC – 3'	65.5

تکثیر DNA به مدت ۳۰ دوره در ۳۰ ثانیه در دمای$95^{\circ}C$ ، ۳۰ ثانیه در دمای$58^{\circ}C$ و ۴۰ ثانیه در دمای$72^{\circ}C$ انجام پذیرفت وسپس جهت جدایی رشته های DNA به روش SSCP از الکتروفورز در ژل پلی اکریل آمید ۸ درصد در بافر (۹۰ml^{-1} ۱ تریس-بورات و۲ml^{-1} ۱ EDTA) و در ولتاژ۲۰۰ به مدت ۲ ساعت و سپس با ولتاژ۲۵۰ به مدت ۲۴ ساعت در ۱۶ درجه سانتی گراداستفاده شد. پس از الکتروفورز، باندهای مشاهده شده با استفاده از ۰٫۱٪ نیترات نقره رنگ آمیزی شد. نمونه های بدست آمده از PCR که در روی ژل الگوی باندهای متفاوتی را نشان دادند جهت تعیین توالی ابتدا با پرایمر Forward، مستقیما ازروی ژل آگارزبرداشته و با استفاده از کیت استخراج DNA، Fermentas # K0153، آلمان استخراج شده وبطور مستقیم توسط big dye Terminator V3.1 Cycle Sequencing kit protocol و ABI 3130XL (16 capillaries) Sequencer تعیین توالی می گردد.

سپس به منظور تایید نتایج محصولات PCR پس ازتصفیه با استفاده ازکیت QIAquick PCR purification Kit (50), QIAGEN cat. # 28104 آمریکا، با پرایمر Reverse مجددا تعیین توالی شدند.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون χ^2 به منظور بررسی تاثیر پلی مورفیسم بر ویژگی های سرطان پستان استفاده شد.تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS جهت محاسبه Odd Ratio (ORs) با 95% confidence intervals (CIs) وهمچنین بررسی میزان خطر ابتلای هریک از عوامل خطر برای سرطان پستان (در حالیکه $P>۰/۰۰۵$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد)انجام گرفت.

نتایج

توزیع فراوانی ویژگی های دموگرافیک و عوامل خطر مهم در ایجاد سرطان پستان مطالعه کل جمعیت: سرطان پستان در مقابل گروه شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است. گروه مورد یا مبتلا به سرطان پستان (N = ۱۵۰) با میانگین سنی ۴۹/۴۷ ± 11/43 سال و گروه شاهد (N = ۱۴۷) با میانگین سنی 40/75 ± 10/54 سال بود. متوسط سن شروع قاعدگی، در گروه مورد (۱۲,۹۴ ± ۱,۶۲ سال) نسبت به گروه شاهد (۱۳,۲۴ ± ۱,۲۵ سال) کمتر بود. سن ازدواج یکی دیگر از عوامل خطر در ابتلا به سرطان سینه نیز درگروه مورد (سن متوسط ۴,۷۲ ۱۹,۲۴ ± سال) نسبت به گروه شاهد (سن متوسط ۲۲,۱۴ ± ۴,۵۶ سال) کمتر بود.

غربالگری اگزون ۴ ژن $ER\text{-}\alpha$ ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۴۷ فرد سالم برای حضور هر نوع جهش توسط روش PCR-SSCP و تعیین توالی نشان داد که تنها یک نوع جهش ساکت (Silent mutation) از نوع پلی مورفیسم تک نوکلئوئیدی یا Single Nucleotide Polymorphism (SNP) در کدان ۳۲۵ در جمعیت مورد مطالعه ما وجود دارد (CCC →CCG) rs 1801132 (dbSNP۱۲۸)، که در آن نوکلئوتید C به G تبدیل شده است (CCC و CCG هر دو کدان اسید آمینه پرولین می باشند).

مشاهده افراد با ژنوتیپ های مختلف نشان داد که این SNP از تعادل هاردی واینبرگ در هر دو گروه شاهد و بیمار (P> 0/05) تبعیت می کند. و این در حالی است که تفاوت فراوانی این پلی مورفیسم در هر دوشکل هموزیگوت (CCC / CCC و CCG / CCG) و هتروزیگوت (CCG / CCC) در بیماران مبتلا به سرطان، در مقایسه با گروه شاهد (۲۷/۰۳۵ =X^2، ۰/۰۲۹ = P) معنی داربود (جدول۲).

در میان تمام عوامل خطرمورد مطالعه، سابقه خانوادگی سرطان پستان، متاستاز غدد لنفاوی (LN) و سن شروع قاعدگی، اختلاف آماری معنی داری بین ژنوتیپ های مختلف نشان داد. بررسی سابقه فامیلی سرطان پستان مثبت ، نشان داد که در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان باسابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیرنرمال (CCG/CCG)، سه برابر (۳۶/۷ درصد) بیشتر از کسانی است که هیچ گونه سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول نداشتند (۱۲/۲٪). و بالعکس در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان و با هیچ سابقه ای از سرطان پستان در فامیل درجه اول ، فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (CCC/CCC)، شش برابر بالاتر از کسانی است با فامیل درجه اول مبتلا به سرطان پستان (به ترتیب۳۳/۳٪ و۵/۳٪) [X^2= ۱۰/۵۸۷، P=0/005]. برای عامل خطر متاستاز غدد لنفاوی، نتایج نشان داد که در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان با متاستاز غدد لنفاوی، فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیر نرمال (CCG/CCG)(۴۷/۸٪) ، نسبت به افراد بدون متاستاز LN (۹/۵٪) پنج برابر بالاتر است. و بالعکس در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان و بدون متاستاز گره های لنفاوی، فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال(CCC/CCC) نسبت به بیماران با متاستاز LN دو و نیم برابر بیشتراست (به ترتیب۱۳٪و ۳۰/۷٪) (X^2= ۲۲/۳۴۹، P=0/001) .

مطالعه حاضر نشان داد که همانطور یکه انتظارآن نیز می رفت فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (CCC / CCC)، ۲۸/۰٪ در گروه مورد در مقابل ۵۳/۱٪ در گروه شاهد بود. ژنوتیپ هتروزیگوت نیز(CCC / CCG) فراوانی بالاتری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد (به ترتیب۵۶/۷٪ و ۳۶/۱ درصد) نشان داد. فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیر نرمال (CCG / CCG) نیز در گروه مورد (۱۵,۳٪) نسبت به گروه شاهد (۱۰/۸ درصد) بالاتر بود. شایان ذکر است تمامی تفاوت های آماری مشاهده شده معنی دار بودند (X^2=۱۹/۴۴۸ ، P=۰/۰۰۱).

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

فراوانی آلل (CCG) در میان بیماران مبتلا به سرطان (۳۹/۶٪) نسبت به افراد شاهد (۲۸/۹٪) ، در مقایسه با فراوانی آلل (CCC) (به ترتیب ۶۰/۴٪ و ۷۱/۱٪) افزایش قابل ملاحظه ای را نشان داد (X^2=۷/۳۴۵، P=۰/۰۰۷).

فراوانی آلل (CCG) به میزان قابل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان با متاستاز غدد لنفاوی (۶۷/۴٪) در مقایسه با مورد مشابه ولی بدون متاستاز LN (۳۹,۴٪) بالاتر بود،و این در حالی است که فراوانی آلل نرمال (CCC) بطور قابل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان با متاستاز LN (۳۲,۶ بود٪) در مقایسه با مورد مشابه ولی بدون متاستاز LN (۶۰/۶٪) پایین تر بود (X^2=۱۲/۴۳۲ ، P=۰/۰۰۱).

فراوانی آلل غیر نرمال (CCG) در بیماران سرطانی با سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول بطور قابل ملاحظه ای بیش از مورد مشابه ولی بدون سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول نشان میدهد (به ترتیب ۶۵/۸٪ و ۴۰/۵٪). همچنین نتایج مشابه در فراوانی آلل نرمال (CCC) در بیماران سرطانی با سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول در مقایسه با مورد مشابه ولی بدون سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول بدست آمد به ترتیب۳۴/۲٪ و ۵۹/۵٪)(X^2= ۸/۶۵۷، P=0/003).

فراوانی آلل غیر نرمال (CCG) نیز در میان بیماران مبتلا به سرطان با سن شروع قاعدگی <= ۱۲ سال (55/8٪) نسبت به افراد با سن شروع قاعدگی> ۱۲ سال (6/35٪) در مقایسه با فراوانی آلل نرمال (CCC) در مورد مشابه (44/2 ٪ و 46/4٪) به میزان قابل توجهی بالاتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (۱۲/۰۳۵ X^2=۱۲/۰۳۵، ۱۲,۰۳۵ P=0/001).

هنگامی که فقط سرطان پستان در نظر گرفته شد، توزیع فراوانی ژنوتیپی کدان ۳۲۵ تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد نشان داد (P=0/001). خطر برآورد شده برای گروه مورد (61/6٪) بیش از گروه شاهد (38/4٪) برای ژنوتیپ هتروزیگوت (CCG / CCC) (OR 0/336، ٪ ۹۵ CI0/202-0/558) بود، و همچنین برای ژنوتیپ هموزیگوت غیر نرمال (CCG / CCG) هم خطر برآورد شده برای گروه مورد (۵۹٪) بیش از گروه شاهد (۴۱٪) بود (CI 0/179-0/785 ۹۵ ٪ , ۰/ ۸۷۵ OR)، و این در حالی است که خطر برآورد شده برای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال(CCC/CCC) برای گروه شاهد (65 ٪) ودو برابر بیش از گروه مورد (۳۵ ٪) بود.

در مطالعه فراوانی ژنوتیپی برای عامل خطر سن شروع قاعدگی کمتر از ۱۲ سال سن در مقایسه با بیش از ۱۲ سال سن، برای کدان ۳۲۵ (P=0/001) اختلاف آماری معنی داری را نشان می دهد. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت (CCC / CCG) برای افراد با سن شروع قاعدگی <= ۱۲ سال ۵۷/۶٪ بود و برای افراد بالاتراز ۱۲ سال ۴۲/۴٪ (CI 0/179-0/008-0/162 ۹۵ ٪ , OR 0/037)، و فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیرنرمال (CCG/CCG) برای موارد مشابه به ترتیب۳۹/۱ ٪ و۶۰/۹٪ بود (یک و نیم برابر بیشتر (OR 0/078 ، ٪۹۵CI 0/015-0/404)، در حلیکه فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (CCC / CCC) برای موارد مشابه به ترتیب ۴/۸٪ و ۹۵/۲٪ (بیست برابر بیشتر) مشاهده شد.

فراوانی ژنوتیپی در حضور و عدم حضور سابقه فامیلی درجه اول سرطان پستان ، برای کدان ۳۲۵ (P=0/005) نشان داد که فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت (CCC / CCG) برای افراد با سابقه فامیلی درجه اول، ۱۲/۹٪ و برای کسانی که بدون سابقه خانوادگی سرطان پستان ۸۷/۱٪ (هفت برابر بیشتر) است (OR ۰/۱۶۴، ٪ ۹۵CI ۰/۰۲-۱/۳۱۶) که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیز بود. وهمچنین نتایجی مشابه برای فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیر نرمال (CCG / CCG) (به ترتیب ۳۰/۴ و۶۹/۶) (دو برابر) به دست آمد (OR 0/056, ٪ ۹۵CI 0/020-1/316) ، درحلیکه در شرایط مشابه برای فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (CCC/CCC) به ترتیب ۲/۴٪ و ۹۷/۶٪ (چهل برابر) مشاهده شد .

علاوه بر این، تفاوت آماری معنی داری در حضور و عدم حضور متاستاز LN درژنوتیپ های کدان ۳۲۵ (P=۰/۰۰۱) به دست آمد. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت (CCC / CCG) برای بیماران مبتلا با LN متاستاز ۱۰/۱۶٪ و برای بیماران مبتلا بدون LN متاستاز ۸۹/۴٪ (هشت برابربیشتر) (OR۰/ 650, ٪ ۹۵CI 0/166-2/537) ، و برای فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیرنرمال

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

(CCG/CCG)۴۷،۸ به ترتیب۴۷/۸ ٪ و ۵۲/۲٪ (0/200-0/351 CI۹۵ ٪ ،OR۰/۰۸) در مقایسه با برای فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (CCC/CCC) که به ترتیب 7/1٪ و 92/9٪ (سیزده برابر بیشتر) مشاهده شد.

بحث

نتایج نشان می دهد که پلی مورفیسم $ER\text{-}\alpha$ در کدان ۳۲۵ اگزون ۴ با جنبه های مختلف سرطان پستان در ایران ارتباط مستقیم دارد. درمیان انواع جهشهای DNA در ژن $ER\text{-}\alpha$ تنها چند نوع به دلیل ارتباط بالقوه با سرطان پستان و بیماریهای وابسطه به هورمون دیگر مورد توجه خاص محققین است [۱۶]، امامطالعات نشان می دهد انواع دیگر از این گوناگونیها رابطه ای با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان ندارند (۱۷و۱۸).

شواهد قابل توجهی در مطالعات انجام شده مبنی بر مشارکت ژن های $ER\text{-}\alpha$ در تومورزایی غده پستانی و ارتباط نزدیک بین پلی مورفیسم های این ژن و استعداد ابتلا به سرطان پستان وجود دارد (۱۹و۲۹). جهش سوماتیک ژن $ER\text{-}\alpha$ شناخته شده است (۳۰)، اما جهش ژن $ER\text{-}\alpha$ سلولهای جنسی بنظر میرسد درخطر ابتلا به سرطان پستان نقشی نداشته باشد. تفاوت های غیر قابل توضیح بین جوامع آسیایی و غربی دربروزسرطان پستان باعث شد ما را به جستجوی عوامل ژنتیکی ناشناخته است در ژنوم جمعیت ایران ترغیب نمود ولی مطالعه حاضر جهش جدیدی را در اگزون ۴ مشاهده نکرد.

فراوانی آلل (CCG) در کدان ۳۲۵ در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۳۹/۶٪) بالاتر از گروه شاهد (۲۸/۹٪) بود. مطالعات قبلی فراوانی آلل (CCG) در میان افراد مبتلا به سرطان پستان در تایوان (۵۲/۱٪) که با در صد به دست آمده در کره جنوبی (۵۰،۰ درصد) نزدیک، و در مقایسه با مطالعه مشابه در ایالات متحده آمریکا، انگلستان، استرالیا و پرتغال (حدود ۲۰٪) [۱۴] حدود ۳۰٪ بالاتر است. در مطالعه ای مشابه میزان به دست آمده از جمعیت ایران با جمعییت غربی تشابه نزدیکی دارد تابه جمعییت آسیائی. اگر چه، فراوانی آلل (CCG) در کدان ۳۲۵، هر دو برای جمعیت ایرانی و غربی در بیماران نسبت به گروه شاهد بیشتر بود ، اما درجمعیت آسیایی فراوانی آلل (CCG) در کدان ۳۲۵ در بیماران نسبت به گروه شاهد کمتر بود (۱۴).

فراوانی آلل (CCG) در بیماران مبتلا به سرطان پستان با سن شروع قاعدگی <= ۱۲ سال در مقایسه بیماران مبتلا به سرطان پستان با سن شروع قاعدگی بالای ۱۲ سال بطور قابل توجهی بیشتر بود. همچنین، فراوانی آلل (CCG) برای عامل خطر مربوط به سابقه فامیلی درجه اول سرطان پستان، به طور معنی داری در بیماران مبتلا به سرطان با سابقه فامیلی درجه اول سرطان پستان نسبت به افراد بدون سابقه فامیلی بیشتر بود. بنابراین، در جامعه ایران، این عوامل به طور مستقیم می تواند دقت و صحت پیش بینی رشد سرطان پستان را تحت تاثیر قرار دهد. همچنین، فراوانی آلل (CCG) در جمعیت ایرانی بسیار بیشتر از جوامع غربی مورد مطالعه بود. این یافته ها، همراه با بروز سرطان پستان نسبتا پایین در ایران، حاکی از آن است که این SNP می تواند یک عامل محافظتی در مقابل سرطان پستان است در میان زنان ایرانی محسوب گردد.

بررسی متاستازLN می تواند به عنوان شاخص بالینی برای ارزیابی ها وتصمیم گیریهای پیش از جراحی حداقل در جمعیت ایرانی بکار رود. و به دلیل ارتباط تهاجمی غدد لنفاوی که با عود و پیشرفت بیماری همراه است بررسی متاستازLN بسیار قابل توجه است. مضافا اینکه متاستاز LN یک شاخص مهم در تصمیم گیری برای شیمی درمانی محسوب می شود [35-۳۱]. توزیع فراوانی ژنوتیپ در حضور و عدم حضور LN متاستاز اختلاف قابل توجهی را نشان داد که از نظر آماری معنی دار است (P=0/001). با این حال، داده های ما نشان داد که همبستگی منفی بین آلل (CCG) و متاستاز LN وجود دارد که این خود نمایانگر این نکته است که حضور آلل (CCC) و عدم حضور آلل (CCG) ممکن است پارامترهای مستقلی در بروز متاستاز گره لنفاوی باشند. این نتایج با مطالعات انجام شده در تجزیه و تحلیل کدان ۳۲۵ ژن $ER\text{-}\alpha$ در جوامع تایوانی، چینی و پرتغالی بر روی نمونه بافت سرطان مطابقت دارد (۱۴و۱۷و۲۲)به همین دلیل است که فراوانی بیشتر آلل (CCG) ، احتمال کمتر متاستاز LN در بیماران پستان سرطان در ایران به همراه دارد.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

با توجه به مطالعات انجام شده، ارتباط بین پلی مورفیسم های ساکت و فنوتیپ نامشخص است . یکی از احتمالات آن است که پلی مورفیسم ساکت در ارتباط با جهش دیگر ژنتیکی است که به طور مستقیم فنوتیپ سرطان پستان را تحت تاثیر قرار می دهد.و احتمال دیگر آن است که ترکیب نوکلئوتیدی محل جهش ساکت در ژن می تواند در سطح بیان ژن $ER\text{-}\alpha$ تاثیر گذاشته و آنرا تغییر دهد، واین نیز به نوبه خود منجر به تشکیل متاستازLN در سرطان پستان گردد. به دلیل محدود بودن حجم نمونه در مطالعه حاضر، ارتباطات مشاهده شده به تایید بیشتر نیاز دارد. بطوریکه افزایش حجم نمونه به عنوان بخشی از کار های آینده ما برنامه ریزی شده ، زیرا تعیین SNP از خون محیطی می تواند یک گزینه بسیار عملی و غیر تهاجمی وساده برای ارزیابی و تصمیم گیری های قبل از عمل جراحی با شد.

نتیجه گیری

بطور خلاصه، پلی مورفیسم ژن $ER\text{-}\alpha$ درزنان ایرانی (۱۵۰ بیماران مبتلا به سرطان پستان و ۱۴۷ نفر گروه شاهد) با استفاده از روش PCR -SSCP و از طریق تجزیه و تحلیل ژنتیکی سلولهای خون محیطی انجام گرفت.

SNP گزارش شده در مطالعات غربی نیز در جمعیت مورد مطالعه ما وجود داشت، اما در فراوانی مختلف که ارتباط آماری معنی داری بین توزیع فراوانی آلل‌ها در میان بیماران مبتلا به سرطان و گروه شاهد ، همچنین بین سابقه فامیلی سرطان پستان مثبت، متاستاز LN و سن شروع قاعدگی مشاهده شد.

اختصارات

BMI = شاخص توده بدن، CI = فاصله اعتماد به نفس ، ESR = گیرنده استروژن، LN = گره های لنفاوی، OR =odd ratio ، PCR = واکنش زنجیره ای پلی مراز، (Rh) = سیستم خونی Rhesus، SNP = پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، SSCP = چند ریختی درشکل سه بعدی تک رشته DNA.

تداخل منافع

نویسنده گان اعلام کردند که آنها هیچ گونه رقابتی در منافع ندارند.

تقدیر و تشکر

این تحقیق توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران (گرانت# ۲۸۵۰) پشتیبانی مالی شده است.

در اینجا لازم می دانیم که از خانم الهام فرازنده و خانم معصومه جعفری افتخار از درمانگاه مرکزی سرطان، مجتمع بیمارستان امام خمینی [۵]، که در تهیه نمونه های خون و اطلاعات بالینی نمونه های مورد مطالعه در این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر وقدردانی نمائیم. وهمچنین ازخانم مهندس رویا شریفیان برای انجام تجزیه و تحلیل های آماری بی‌نهایت سپاسگزاریم.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

Reference:

1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancerepidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000;321:624-8.
2. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, et al. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health 2000;114:143-5.
3. Mousavi SM, Montazeri A,Mohagheghi MA, et al. Breast Cancer in Iran: An Epidemiological Review. The
Breast Journal 2007;13 (4):383-91.
4.American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. *Atlanta*: American Cancer society 2011.
5. Anderson E, Clarke RB, Howell A. Estrogen responsiveness and control of normal human breast proliferation.
J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998;3:23-35.
6. Anderson E. 2002. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and
tumorigenesis. Breast Cancer Res; 2002;4:197-201.
7. Key TJ, Pik MC.The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast
cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24:29-43.
8. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen
receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992;10:1284-91.
9. Clarke RB, Howell A, Potten CS, et al. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. Cancer Res 1997;57:4987-91.
10. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. Maturitas 2001;38(1):103-13; 113-6.
11. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer- analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000;343(2):78-85.
12. Feigelson HS, Henderson BE. Future possibilities in the prevention of breast cancer: role of genetic variation
in breast cancer prevention. Breast Cancer Res 2000;2(4):277-82.
13. Shin A, Kang D, Nishio H, et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and breast cancer risk. Breast
Cancer Res Treat 2003;80(1):127-31.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

14. Abbasi S. Screening of polymorphisms in estrogen receptor -alpha and beta genes in breast cancer patients from Imam Khomeini Medical Center [Ph.D thesis]. Malaysia: Universiti Putra Malaysia; 2008.
15. Hsiao WC, Young KC, Lin SL, et al. Estrogen receptor-? polymorphism in a Taiwanese clinical breast cancer population: a case-control study. Breast Cancer Res 2004;6(3): R180-R6.
16. Van Duij nhoven FJ, Bezemer ID, Peeters PH, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(11 Pt 1):265.
17. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, et al. Polymorphisms in ER-alpha gene interact with estrogen receptor status in breast cancer survival. Clin Cancer Res 2005;11:1093-8.
18. Shen Y, Li DK, Wu J, et al. Joint effects of the CYP1A1 MspI, ERalpha Pvu II, and ERalpha XbaI polymorphisms on the risk of breast cancer: results from a population-based case-control study in Shanghai, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:342-7.
19. Roodi N, Bailey LR, Kao WY, et al. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor- negative primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1995;87:446-51.
20. Iwase H, Greenman JM, Barnes DM, et al. Sequence variants of the estrogen receptor (ER) gene found
in breast cancer patients with ER negative and progesterone receptor positive tumors. Cancer Lett 1996;108:179-84.
21. Southey MC, Batten LE, McCredie MR, et al. Estrogen receptor polymorphism at codon 325 and risk of breast cancer in women before age forty. J Natl Cancer Inst 1998; 90:532-6.
22. Curran JE, Lea RA, Rutherford S, et al. Association of estrogen receptor and glucocorticoid receptor gene polymorphisms with sporadic breast cancer. Int J Cancer 2001; 95:271-5.
23. Kang HJ, Kim SW, Kim HJ, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor-alpha gene and breast cancer risk. Cancer Let 2002;178:175-80.
24. Vasconcelos A, Medeiros R, Veiga I, et al. Analysis of estrogen receptor polymorphism in codon 325 by
PCR-SSCP in breast cancer: association with lymph node metastasis. Breast J 2002; 8:226-9.
25. Einarsd S K, Darabi H, Li Y, et al. ESR1 and EGF genetic variation in relation to breast cancer risk and survival. Breast Cancer Res 2008;10(1): R15.
26. Holst F, Stahl PR, Ruiz C, et al. Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. Nat Genet 2007;39:655-60.
27.Abbasi S. Estrogen Receptor- Beta Gene Polymorphism in Women with Breast Cancer At the imam Khomeini Hospital complex, Iran. *MBC Med Genetics* 2010, 11:109.
28.Sakoda LC, Blackston CR, Doherty JA, Ray RM, Lin MG, Gao DL, Stalsberg H, Feng Z, Thomas DB, Chen C. Selected estrogen receptor 1 and androgen receptor gene polymorphisms in relation to risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions among Chinese women.*Cancer Epidemiol* 2011, 35(1):48-55.
29.Teraoka SN, Bernstein JL, Reiner AS, Haile RW, Bernstein L, Lynch CF, Malone KE, Stovall M, Capanu M, Liang X, Smith SA, Mychaleckyj J, Hou X, Mellemkjaer L, Boice JD Jr, Siniard A, Duggan D, Thomas DC; WECARE Study Collaborative Group, Concannon P. Single nucleotide polymorphisms associated with risk for contralateral breast cancer in the Women's Environment, Cancer, and Radiation Epidemiology (WECARE) Study. *Breast Cancer Res* 2011, 13(6):R114.
30. Murphy LC, Dotzlaw H, Leygue E, et al. Estrogen receptor variants and mutations. J Steroid Biochem Mol Biol 1997;62:363-72.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]

31. Henson DE, Rie L, Freedman LS, et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer 1991; 68:2142-9.
32. Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Ins 1995;87:1441-5.
33. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. Eur J Surg Onco 1998;24:104-109.
34.Fasching PA, Pharoah PD, Cox A, Nevanlinna H, Bojesen SE, Karn T, Broeks A, van Leeuwen FE,et al. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genet*. 2012, Apr 24. [Epub ahead of print]
35.Yu KD, Rao NY, Chen AX, Fan L, Yang C, Shao ZM. A systematic review of the relationship between polymorphic sites in the estrogen receptor-beta (ESR2) gene and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2011, 126(1):37-45.

[Downloaded from irjbd.com on 2026-06-18]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.1.1.5]