Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

پیوستگی ژنتیکی پلی‌مورفیسم G1125A ژن SEP15 با بدخیمی پستان

*دکتر زیور صالحی (Ph.D)[1]- سمانه محمددوست(MSc)[1]- دکتر حمید سعیدی ساعدی(MD)[2]

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: geneticzs@yahoo.co.uk

تاریخ دریافت مقاله:۹۵/۰۲/۱۸ تاریخ ارسال:۹۵/۰۵/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۷/۱۸

چکیده

مقدمه: تعدادی از گوناگونی ژنتیکی در ژن‌های کدکننده‌ی سلنوپروتئین‌ها نتایج کارکردی دارند.Sep15 ویژگی آنتی‌اکسیدان دارد، بنابراین ممکن است در فرآیند سرطان‌زایی نیز دخیل باشد. شناخته شده‌ترین پلی‌مورفیسم این ژن، G1125A (rs5859)، در ناحیه‌ی 3'UTR ژن واقع شده و دربردارنده جایگزینی G به A در موقعیت ۱۱۲۵ است.

هدف: تعیین پیوستگی ژنتیکی پلی‌مورفیسم G1125Aژن SEP15با بدخیمی پستان.

مواد و روش‌ها: این مطالعه‌ی مورد شاهدی شامل ۱۰۰ بیمار دچار بدخیمی پستان و ۱۲۰ فرد سالم بود. DNA از نمونه‌های خون استخراج شد. برای تعیین ژنوتیپ ژن SEP15 از روش tetra-primer ARMS-PCR استفاده شد. آنالیز آماری داده‌ها با نرم‌افزار MedCalc (نسخه ۱۲/۱) انجام شد.

نتایج: فراوانی ژنوتیپ‌های GG ، AG، AAدر گروه بیمار به ترتیب۱۲٪، ٦٧٪، ٢١٪ و در گروه کنترل به ترتیب۹/۲٪، ٨٦/٦٪، ٤/٢٪بود. در فراوانی ژنوتیپی بین دو گروه سالم و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود داشت (p<۰/۰۵). افراد با ژنوتیپ AA در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ GG خطر افزایش یافته ابتلای به بدخیمی پستان داشتند (OR=3.85; 95%CI, 1.07-13.75; p=0.03).

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم G1125A ژن SEP15 ممکن است با توانش ابتلای به بدخیمی پستان مرتبط باشد و ژنوتیپ AA به عنوان عامل خطر احتمالی مطرح می‌شود. اگرچه مطالعات بیشتر و گسترده‌تری برای تایید نتایج این مطالعه نیاز است.

کلید واژه‌ها: پلی مورفیسم/ بدخیمی پستان/ سلنوپروتئین ها

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و شش، شماره ۱۰۱، صفحات: ۷-۱

مقدمه

بدخیمی پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی و مهم‌ترین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان سراسر دنیاست، به‌طوری که کم و بیش از هر ۹ زن، یک نفر دچار بدخیمی پستان می‌شود(۱). در سال ۲۰۱۲ بیش از ۱/۷ میلیون مورد جدید بدخیمی پستان در جهان شناسایی شده که این رقم معادل ۱۲ درصد همه موارد جدید سرطان و ۲۵ درصد کل سرطان‌های زنان است (۲). بروز این بیماری درجوامع مختلف متفاوت است. در ایران بدخیمی پستان نسبت به کشورهای غربی، الگوی متفاوتی دارد و دست کم یک دهه زودتر از زنان کشورهای پیشرفته دیده می‌شود(۳). با وجود شناسایی بسیاری از عوامل خطر مانند، عوامل اندوکرین، الکل و شاخص وزن بدن، اساس بسیاری از بدخیمی‌های پستان نامعلوم است(٤).

اغلب اندکی رادیکال‌های آزاد مثل آنیون سوپراکسید، هیدروژن پراکسید، رادیکال هیدروکسیل، اکسیدهای نیتروژن و گونه‌های فعال اکسیژن در طول سوخت و ساز استرادیول‌ها، چربی‌های غیراشباع و اتانول‌ها ایجاد می‌شوند(۵). گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند به مولکول‌های زیستی آسیب بزند یا برخی مسیرهای پیام‌رسانی را القاء کند که به طور نامناسبی سبب پیشرفت تکثیر سلولی می‌شوند(٦). شواهد نشان می‌دهد که آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو(نبودن تعادل بین ایجاد رادیکال‌های آزاد و کارکرد دستگاه دفاع آنتی‌اکسیدانی) در بیماریزایی بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان دخالت دارد(۷).

سلنوپروتئین‌ها کلاسی از پروتئین‌هایی هستند که یک باقی‌مانده‌ی سلنوسیستئین(Sec) را دربر می‌گیرند. تعداد

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲. گروه رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

زیادی از آن‌ها به عنوان آنتی‌اکسیدان استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند بنابراین، ممکن است با خطر انواعی از سرطان‌ها و بیماری‌های وابسته به ردوکس (اکسایش-کاهش) مرتبط باشند(۸). با توجه به بیان پروتئین‌ها اکنون شواهد محکمی وجود دارد دال بر این که تعدادی از تنوع‌های ژنتیکی در ژن‌های کدکننده‌ی سلنوپروتئین‌ها نتایج عملکردی دارند در نتیجه سازوکارهای نگهداری سلول و استعداد ابتلای به سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند(۹).

Sep15 یک سلنوپروتئین ۱۵ کیلو دالتونی بوده و در شبکه‌ی اندوپلاسمی قرار دارد. DNA ژنومی SEP15، نزدیک ۵۲kb وسعت دارد(۱۰). این ژن از ۵ اگزون و ٤ اینترون تشکیل شده‌است و روی کروموزم شماره ۱ و در جایگاه p31 قرار دارد. جایگاه 1p31 به طور رایج در سرطان‌های انسان جهش یافته یا زدایش می‌شود، بنابراین، بودن یک ژن سرکوب‌گر تومور در 1p31 پیشنهاد شده‌است(۱۱). این پروتئین یک دمین شبه‌تیوردوکسین و یک موتیف جایگاه فعال ردوکس(اکسایش-کاهش) دارد، بنابراین، به عنوان یک تیول‌دی‌سولفید ایزومراز در شکل‌گیری پیوند دی‌سولفیدی در شبکه‌ی اندوپلاسمی عمل می‌کند و در کنترل کیفیت فولدینگ پروتئین پس از عمل ترجمه نقش دارد(۱۲). همچنین، به علت فعالیت ردوکس(اکسایش-کاهش)، به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند، بنابراین، ممکن است در سبب‌شناسی سرطان نقش داشته‌باشد(۱۰). پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی G1125A در لوپ رأسی عنصر SECIS و در 3'UTR ژن SEP15 واقع شده‌است و با جایگزینی G/A در موقعیت ۱۱۲۵ مرتبط است. به علت نقش کلیدی عنصر SECIS در درج سلنوسیستئین، پلی‌مورفیسم این ناحیه می‌تواند بر کارایی درج سلنوسیستئین اثر گذاشته و میزان بیان را تغییر دهد(۱۳ و ١٤). بیان تغییریافته از پروتئین ۱۵ کیلودالتونی ممکن است در علت شناسی توسعه‌ی تومور و یا مکانیسمی که توسط آن سلنیوم در پیشگیری از سرطان عمل می‌کند اهمیت داشته‌باشد.

در چندین مطالعه از جمعیت‌های گوناگون جهان، گواهانی بر ارتباط واریانت G1125A ژن SEP15 و خطر برخی از انواع سرطان دیده شده‌است(۱۵). اما تاکنون تنها در یک مطالعه و در جمعیت زنان آمریکایی- آفریقایی‌تبار به بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم و بدخیمی پستان پرداخته شده‌است(١٤). بنابراین، این پژوهش با هدف بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G1125Aژن SEP15 با بدخیمی پستان در جمعیتی از زنان استان گیلان انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش روی هم رفته ۲۲۰ زن بالای ۳۰ سال بومی استان گیلان، دربردارنده ۱۰۰ زن مبتلا به بدخیمی پستان و ۱۲۰ زن سالم مورد بررسی شد. زنان غیربومی و زنانی که افزون بر بدخیمی پستان به انواع دیگر سرطان دچار بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. زنان گروه کنترل بدون هرگونه سرطان و غیرخویشاوند با زنان بیمار بودند. نمونه‌های بیمار، از بیمارستان رازی رشت و از مرداد تا اسفند ماه ۹۳ به مدت هفت ماه گردآوری شد. پیش از دریافت رضایت‌نامه، داده‌های لازم در مورد سرشت پژوهش در اختیار آنان قرار داده شد. سپس، ویژگی‌های این افراد(سن، قد، وزن، پیشینه خانوادگی سرطان و درمان جایگزینی هورمون) در قالب پرسشنامه‌ای گردآوری شد.

پس از تهیه نمونه خون از افراد سالم و بیمار، DNA ژنومی با کیت GPP-Solution از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شد. برای بررسی کیفیDNA استخراج شده، از روش الکتروفورز افقی بر ژل آگارز ۱٪ دربردارنده بروميداتيديوم استفاده شد. ولتاژ۹۰V به مدت ۳۰ دقیقه برقرار شد و آشکارسازی باندها با نور UV و در دستگاه Gel Documantation صورت گرفت. برای تعیین غلظت DNA استخراج شده از دستگاه اسپکتروفتومتر استفاده شد. نخست اسپکتروفتومتر با ۱ml آب مقطر کالیبره شد. سپس، نمونه DNA به نسبت ۱۰۰۰/۱ رقیق شد و میزان جذب آن در طول موج ۲٦۰nm اندازه‌گیری شد. با استفاده از رابطه [DNA] (ng/ml)= A.D.50 غلظت نهایی DNA استخراج شده تعیین شد (A میزان جذب و D نسبت رقت است).

برای تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم G1125A ژن SEP15 از روش tetra-primer ARMS-PCR استفاده شد. طراحی پرایمر با نرم افزار Oligo7، صورت گرفت و برای اطمینان از

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

اختصاصی بودن پرایمرها، توالی آن‌ها در NCBI Primer BLAST، بررسی شد. مشخصات این پرایمرها در جدول ۱ آورده شده‌است.

جدول۱. پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR ژن SEP15

پرایمر*	توالی ۵′ → ۳′	طول (نوکلئوتید)	دمای ذوب (سلسیوس)	محتوای GC (درصد)
Forward (G)	ATCTGATCCACACAAATCCC	۲۰	۵۶	۴۵
Reverse (G)	GATTACTATGCCTCATGTGCT	۲۱	۵۶/۲	۴۲/۹
Forward (A)	ATCTGATCCACACAAATCCT	۲۰	۵۵/۸	۴۰
Reverse (A)	TCCTGCATTTGTTGATACCAC	۲۱	۵۵/۳	۴۲/۹

*توالی پرایمرها با استفاده از نرم افزار Oligo7 طراحی شد.

حجم کلی هر واکنش PCR، ۲۰ میکرولیتر و متشکل از ۵میکرولیتر DNA ژنومی با غلظت ۲۵ نانوگرم بر میکرولیتر، ۱ میکرولیتر از هر یک از آغازگرهای مستقیم ومعکوس با غلظت ۵۰ پیکومول بر میکرولیتر(محصول شرکت Generay Biotech)، ۱۰ میکرولیتر کیت PCR محصول شرکت سیناژن و ۳ میکرولیتر آب استریل دوبار تقطیر بود. برنامه PCR با واسرشته‌سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای ۹٤ °C، ۳۵ سیکل با واسرشته سازی در دمای۹٤°C به مدت ٤۵ ثانیه، دمای اتصال ۵۳ °C (برای آلل G) و دمای اتصال ۵۷ °C (برای آلل A) به مدت ٤۵ ثانیه، دمای ۷۲°C به مدت ٤۵ ثانیه و در پایان ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه در دستگاه ترموسایکلر تنظیم شد. سپس، فرآورده PCR بر ژل آگارز ۲٪ حاوی اتیدیوم‌بروماید با ولتاژ۷۰ الکتروفورز و آشکارسازی باندها در دستگاه Gel Documentation انجام شد. برای بررسی درستی ژنوتایپینگ، ۵٪ نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب و دوباره تعیین ژنوتیپ شدند.

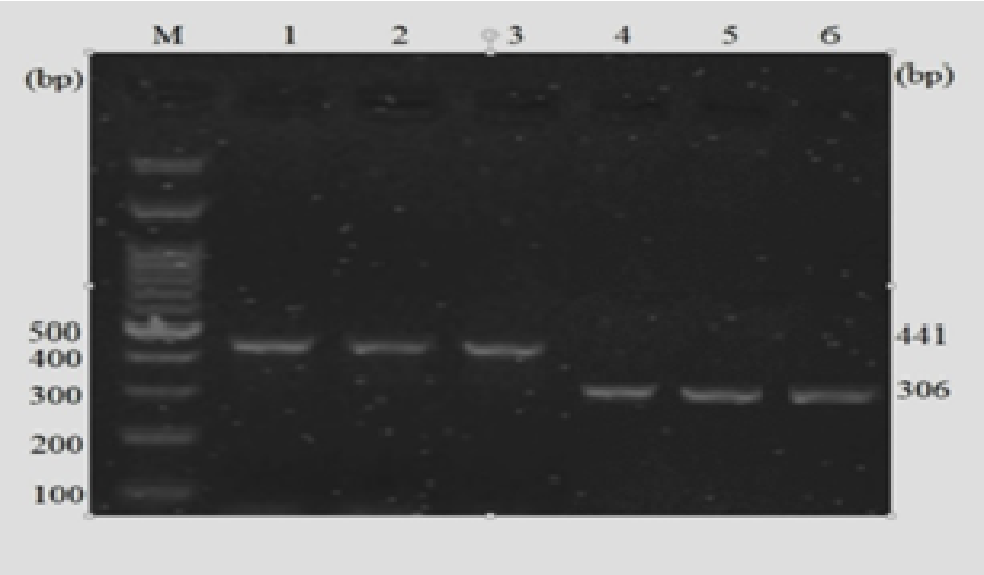
آنالیز آماری داده‌ها با نرم افزار(MedCalc (Version 12.1 انجام شد. تفاوت توزیع ژنوتیپی و آللی بین جمعیت بیمار و کنترل با آزمون‌های آماری Chi-Square (χ^2) تعیین شد. همچنین، برای اندازه‌گیری میزان خطر بیماری برای هر ژنوتیپ و هر آلل، مقادیر(Odds Ratio (OR و بازه‌ی اطمینان نیز محاسبه شد.

نتایج

در این پژوهش از روش ARMS-PCR برای بررسی پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی G1125A ژن SEP15 استفاده شد. در صورت وجود آلل A، باند ٤٤۱ جفت‌بازی و در صورت حضور آلل G، باند روشن ۳۰٦ جفت بازی بر پس زمینه تیره ژل دیده خواهد شد(شکل ۱). فراوانی ژنوتیپ‌های GG ، AG، AA در گروه بیمار به ترتیب ۱۲٪، ۶۷٪، ۲۱٪و در گروه کنترل به ترتیب ۹/۲٪، ۸۶/۶٪، ۴/۲٪بود. تفاوت ژنوتیپی بین دو گروه بیمار و کنترل با آزمون chi-square بررسی شد χ^2= ۱٦/۲۱ با سطح معنی‌دار۰/۰۰۰۳=p دست آمد. در توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم G1125Aژن SEP15 بین دو گروه سالم و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود دارد (p<۰/۰۵) که میزان اثر هر ژنوتیپ بر خطر بدخیمی پستان با آزمون Odds Ratio محاسبه شد. آنالیز آماری نشان داد افراد دارای ژنوتیپ AA نزدیک ۳/۸ برابر افراد با ژنوتیپ GG در خطر ابتلای به بدخیمی پستان هستند (OR=3.85; 95%CI, 1.07-13.75; p=0.03). در گروه بیمار، فراوانی آللG و A به ترتیب ۴۵/۵٪، ۵۴/۵٪ و در گروه کنترل به ترتیب ۵۲/۵٪، ۴۷/۵٪بود. در آنالیز آماری، فراوانی‌های آللیχ^2=۱/۸٦ و سطح معنی‌دار p=۰/۱۷ دست آمد. فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم G1125A ژن SEP15 و اثر هر یک از آن‌ها بر بدخیمی پستان در جدول ۲ آورده شده‌است. همچنین، در جمعیت مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل در ارتباط با عوامل خطر مانند سابقه خانوادگی بدخیمی پستان، شاخص توده بدن(Body Mass Index (BMI و درمان جایگزینی هورمون Hormone Replacement Therapy (HRT) وجود نداشت(جدول ۳) در مجموع آنالیزهای آماری نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه، پلی‌مورفیسمG1125A ژن

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

SEP15 می‌تواند به عنوان عامل خطری برای بدخیمی پستان در نظر گرفته شود.



شکل ۱. الکتروفورز محصولات PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی آلل A و G؛ نمونه‌های ۱ تا ۳ همگی دارای باند شفاف ٤٤١bp هستند یعنی دارای آلل A هستند، نمونه‌های ٤ تا ٦ دارای باند شفاف ٣٠٦bp هستند و بنابراین دارای آلل G می‌باشند. M ؛ مارکر ١٠٠bp جهت تشخیص طول قطعات تکثیر شده.

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپی و اللی مشاهده شده در ژن SEP15 و میزان اثر هر ژنوتیپ و الل بر بروز بیماری

	بیماران تعداد(درصد)	کنترل‌ها تعداد(درصد)	OR (CI ٪۹۵)	P value
ژنوتیپ‌ها*				
GG	۱۲ (۱۲)	۱۱ (۹/۲)	۱/۰۰(Ref)	-
GA	۶۷ (۶۷)	۱۰۴(۸۶/۶)	۰/۵۹ (۱/۴۱-۰/۲۴)	۰/۲۳
AA	۲۱(۲۱)	۵ (۴/۲)	۳/۸۵ (۱۳/۷۵-۱/۰۷)	۰/۰۳
الل‌ها				
G	۹۱ (۴۵/۵)	۱۲۶ (۵۲/۵)	-	
A	۱۰۹ (۵۴/۵)	۱۱۴ (۴۷/۵)	-	۰/۱۷

*سایر ژنوتیپ‌ها نسبت به ژنوتیپ GG سنجیده شدند.

جدول ۳. مقایسه گروه سالم و کنترل در ارتباط با عوامل خطر بدخیمی پستان

عامل خطر	بیمار تعداد کل=۱۰۰	کنترل تعداد کل=۱۲۰	P value
شاخص توده بدنی*			
<۳۰	۷۳	۷۶	۰/۱۶
≥۳۰	۲۷	۴۴	
سابقه خانوادگی بدخیمی پستان			
بله	۵	۷	۰/۹۷
خیر	۹۵	۱۱۳	
سابقه درمان جایگزینی هورمون			
بله	۸	۱۴	۰/۴۹
خیر	۹۲	۱۰۶	

*شاخص توده بدن، با تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر اندازه‌گیری شد.

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

بحث و نتیجه‌گیری

احتمالاً استرس اکسیداتیو و سطوح بالای گونه‌های واکنش‌گر اکسیداتیو نقش مهمی در گسترش بدخیمی پستان ایفا می‌کند، زیرا رادیکال‌های آزاد به DNA و ژنوم آسیب می‌زنند(١٦). مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داد که سلنیوم و سلنوپروتئین‌ها نقشی کلیدی در مسیرهای بیولوژی مانند نگهداشت سلولی، تاخوردگی درست پروتئین و پاسخ استرس اکسیداتیو بازی می‌کنند(١٧) پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن‌های وابسته به سلنیوم این پتانسیل را دارند که هومئوستازی سلنیوم و سنتز سلنوپروتئین‌ها، دفاع‌های آنتی‌اکسیدان و کنترل ردوکس(اکسایش-کاهش) و نیز مسیر پیام‌رسانی شبکه‌ی اندوپلاسمی و ویران پروتئین‌های بد تاخورده را متأثر کنند (١٨)، بنابراین، ممکن است سلنوپروتئین‌ها و واریانت‌های ژنتیکی آن‌ها به فهم ما از بیولوژی سرطان مرتبط باشند.

تا امروز چندین مطالعه برای بررسی اثر پلی‌مورفیسم SEP15 در انواع مختلف سرطان انجام شده و در جمعیت‌های مختلف نتایج متفاوتی بدست آمده‌است. در مطالعه‌ی هو و همکاران، همراهی G1125A ژن SEP15 و خطر بدخیمی پستان در جمعیت زنان آمریکایی آفریقایی‌تبار دیده شد. افزون بر آن، آن‌ها نبودن هتروزیگوسیت (LOH)Loss of Heterozygosity در جایگاه SEP15 را در بافت توموری پستان در این زنان آمریکایی – آفریقایی‌تبار گزارش کردند و به این ترتیب کنشگری سرکوب‌گری تومور به ژن SEP15 نسبت داده شد(١٤). در مطالعه‌ای دیگر، جابلونسکا و همکاران نشان دادند که افزایش سطح سلنیوم در افراد سیگاری با ژنوتیپ GG یا GA در جایگاه G1125A ژن SEP15 خطر سرطان ریه را افزایش می‌دهد(١٩). در مطالعه‌ای بر ٨٢٧ بیمار دچار سرطان کولورکتال و ٧٢٣ کنترل در کشور کره، اهمیت آلل A در جایگاه G1125A ژن SEP15 در افزایش خطر سرطان کولورکتال گزارش شد(٢٠).

تاکنون در ایران هیچ مطالعه‌ای در مورد بررسی پلی‌مورفیسم‌های سلنوپروتئین Sep15 در رابطه با سرطان پستان صورت نگرفته است. بر پایه نتایج مطالعه ما، تفاوت معنی‌دار بین گروه بیمار و کنترل در توزیع فراوانی ژنوتیپی دیده شد و افراد دارای ژنوتیپ AA بیش از سایرین در خطر ابتلای به بدخیمی پستان بودند. اما در توزیع فراوانی اللی این پلی‌مورفیسم اختلاف معنی‌داری بین دو گروه سالم و بیمار وجود نداشت. یکی از دلایل همراهی دیده‌شده در جمعیت‌های مختلف، می‌تواند این امر باشد که پلی‌مورفیسم G1125A ژن SEP15 در 3'UTR ژن قرار دارد و سطوح بیان محصول ژن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همچنین، مطالعات *in vitro* و *in vivo* نیز نشان دادند که آلل A در مقایسه با آلل G پاسخگویی کمتری به سلنیوم دارد(٢١)، بنابراین، ممکن است افراد با توجه به نوع آلل مقادیر متفاوتی از Sep15 را بیان کنند، افزون بر آن، به طور متفاوتی به تغییر سلنیوم رژیم غذایی پاسخ دهند، در نتیجه سطوح بیان ژن تغییر می‌کند، که با توجه به اهمیت این سلنوپروتئین، بیان تغییر یافته آن می‌تواند با خطر ابتلای به سرطان مرتبط باشد اگر چه در مطالعه‌ای دیگر در ایالت متحده بر ١١٩٥ بیمار سرطان پروستات و ١١٨٦ فرد سالم، هیچ همراهی بین پلی‌مورفیسمG1125A و سرطان پروستات بدست نیامد (٢٢). نتایج متفاوت ممکن است به دلیل تفاوت در اندازه‌ی جمعیت مورد بررسی، تفاوت در خزانه‌های ژنتیکی و همچنین، تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی باشد.

به طور کلی بر پایه نتایج این بررسی، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم G1125A ژن SEP15 با بدخیمی پستان وجود داشت و چه بسا ژنوتیپ AA پلی‌مورفیسمG1125A به عنوان عامل خطر در جمعیت مورد مطالعه مطرح می‌باشد. با توجه به چندعاملی بودن بدخیمی پستان، لازم است مطالعات گسترده‌تر همراه با در نظر گرفتن سایر عوامل ژنتیکی و محیطی در جمعیت‌های بزرگ‌تر و گروه‌های نژادی مختلف انجام شود تا نتایج دقیق‌تر و فراگیرتری به دست آید.

سپاسگزاری و سپاسداری

این مطالعه با پشتیبانی مالی دانشگاه گیلان و در آزمایشگاه تحقیقاتی ژنتیک انجام شد. نویسندگان مقاله از همه بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش سپاسگزاری می‌کنند. نویسندگان

اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

منابع

1. Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, Schairer C, Hall P, Storm H, Pukkala E, Langmark F, Kaijser M, Andersson M. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2007; 106: 439-451.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D, Forman D, Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOGAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: 359-386.
3. Sadjadi A, Nouraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Malekzadeh R. Epidemiology of breast cancer in the Islamic Republic of Iran: first results from a population-based cancer registry.East Mediterr Health J 2009; 15: 1426-1431.
4. Vera-Ramirez L, Ramirez-Tortosa MC, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Lorente JA, et al. Impact of diet on breast cancer risk: a review of experimental and observational studies. Crit Rev Food Sci Nutr 2013; 53: 49-75.
5. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, Bowman E, Vena JE, Marshall JR, et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. Cancer Res 1999; 59: 602-606.
6. Zhuo P, Diamond AM. Molecular mechanisms by which selenoproteins affect cancer risk and progression. Biochim Biophys Acta 2009; 1790: 1546-1554.
7. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. World J Exp Med 2015; 5: 218-224.
8. Pellatt AJ, Wolff RK, John EM, Torres-Mejia G, Hines LM, Baumgartner KB, Giuliano AR, Lundgreen A, Slattery ML. SEPP1 influences breast cancer risk among women with greater native american ancestry: the breast cancer health disparities study. PLoS one 2013; 8: 80554-80554.
9. Méplan C, Hughes DJ, Pardini B, Naccarati A, Soucek P, Vodickova L, Hlavatá I, Vrána D, Vodicka P, Hesketh JE. Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. Carcinogenesis 2010; 31: 1074-9.
10. Jablonska E, Gromadzinska J, Reszka E, Wasowicz W. SEP15 (15 kDa selenoprotein). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2011; 15:516-519.
11. Apostolou S, De Rienzo A, Murthy SS, Jhanwar SC, Testa JR. Absence of BCL10 mutations in human malignant mesothelioma. Cell 1999; 97: 684-686.
12. Ferguson AD, Labunskyy VM, Fomenko DE, Araç D, Chelliah Y, Amezcua CA, Rizo J, Gladyshev VN, Deisenhofer J. NMR structures of the selenoproteins Sep15 and SelM reveal redox activity of a new thioredoxin-like family. J Biol Chem 2006; 281: 3536-3543.
13. Hesketh J. Nutrigenomics and selenium: gene expression patterns, physiological targets, and genetics. Annu Rev Nutr 2008; 28:157-177.

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

Downloaded from journal.gums.ac.ir at 0:55 IRDT on Friday August 18th 2017

The Genetic Association of SEP15 G1125A Polymorphism with Breast Cancer

*Salehi Z (Ph.D)[1]- Mohammaddoust S (MSc)[1]- Saeidi Saedi H (MD)[2]

*Corresponding address: Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

Email: geneticzs@yahoo.co.uk

Received: 07/May/2016 Revised: 07/Aug/2016 Accepted: 09/Oct/2016

Abstract

Introduction: A number of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in selenoprotein genes have functional consequences with regard to the expression of the proteins. Sep15 exhibits antioxidant properties and thus may be involved in the process of carcinogenesis. The best-studied polymorphism of this selenoprotein includes G1125A (rs5859) that is located in the 3'UTR in the SEP15. It is associated with G/A transition at position 1125.

Objective: To determine the association between SEP15 (G1125A) polymorphism and breast cancer risk.

Materials and methods: This control-case study comprised of two groups: 100 breast cancer patients and 120 cancer free controls. DNA was extracted from blood samples and genotyping was carried out by tetra-primer ARMS-PCR. Statistical analysis was performed using the MedCalc program (version 12.1).

Results: The distributions of GG, AG and AA Genotypes among patients were 12%, 67%, 21%, and in the controls were 9.2%, 86.6% and 4.2%, respectively. The genotype frequencies were significantly different between cases and the controls. The individuals carrying the AA genotype had a greater risk for BC compared with GG genotype (OR=3.85; 95%CI, 1.07-13.75; p=0.03).

Conclusion: This study indicates that SEP15 G1125A polymorphism may be associated with BC, and that the AA genotype may be a risk factor for the disease. However, further researches are needed to confirm the results.

Conflict of interest: none declared

Key words: Polymorphism\ Breast cancer\ Selenoproteins

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 101, Pages: 1-7

Please cite this article as: Salehi Z, Mohammaddoust S, Saeidi Saedi H. The genetic association of SEP15 G1125A Polymorphism with Breast Cancer. J of Guilan Univ of Med Sci 2017; 26 (101):1-7. [Text in Persian]

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

2. Department of Radiation Oncology, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran