

پیوستگی ژنتیکی پلی مورفیسم G1125A ژن SEP15 با بدخیمی پستان

*دکتر زیور صالحی (Ph.D)^۱ - سمانه محمد دوست (MSc)^۱ - دکتر حمید سعیدی ساعدی (MD)^۲

^۱نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: genetics@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 کدکننده سلنوپروتئین‌ها نتایج کارکردی دارند. Sep15 ویژگی آنتی‌اکسیدان دارد، بنابراین ممکن است در فرآیند سرطان‌زایی نیز دخیل باشد. شناخته شده‌ترین پلی مورفیسم این ژن، G1125A (rs5859)، در ناحیه 3'UTR ژن واقع شده و دربردارنده جایگزینی G به A در موقعیت ۱۱۲۵ است.

هدف: تعیین پیوستگی ژنتیکی پلی مورفیسم G1125A ژن SEP15 با بدخیمی پستان.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد شاهدهی 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 AA، AG، GG در گروه بیمار به ترتیب ۶۷٪، ۲۱٪ و در گروه کنترل به ترتیب ۹۱٪، ۸۶٪، ۴٪ بود. در فراوانی ژنوتیپی بین دو گروه سالم و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود داشت ($p < 0.05$). 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: پلی مورفیسم 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 / سلنوپروتئین‌ها

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

مقدمه

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 (۶). 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 باقی‌مانده سلنوسیستئین (Sec) را دربر می‌گیرند. تعداد

بدخیمی پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی و مهم‌ترین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان سراسر دنیاست، به طوری 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 در جوامع 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 اندوکراین، الکل و شاخص وزن بدن، اساس بسیاری از بدخیمی‌های پستان نامعلوم است (۴).

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

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

در جمعیت زنان آمریکایی - آفریقایی تبار به بررسی ارتباط این پلی مورفیسم و بدخیمی پستان پرداخته شده است (۱۴). بنابراین، این پژوهش با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم G1125A ژن 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 غیرخوشایوند 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 کیفی DNA استخراج شده، از روش الکتروفورز افقی بر ژل آگارز ۱٪ دربردارنده برومیداتیديوم استفاده شد. ولتاژ ۹۰V 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 ۱/۱۰۰۰ رقیق شد و میزان جذب آن در طول موج ۲۶۰nm اندازه‌گیری شد. با استفاده از رابطه [DNA] = A.D.50 (ng/ml) غلظت نهایی DNA استخراج شده تعیین شد (A میزان جذب و D نسبت رقت است).

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

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 آگزون و ۴ اینترون تشکیل شده است 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 شده است (۱۱). این پروتئین یک دمین شبه تیوردوکسین و یک موتیف جایگاه فعال ردوکس (اکسایش-کاهش) دارد، بنابراین، به عنوان یک تیول دی‌سولفید 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 داشته باشد (۱۰). پلی مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی G1125A در لوپ رأسی عنصر SECIS و در 3'UTR ژن SEP15 واقع شده است و با جایگزینی G/A در موقعیت ۱۱۲۵ مرتبط است. به علت نقش کلیدی عنصر SECIS در درج سلنوسیتین، پلی مورفیسم این ناحیه می‌تواند بر کارایی درج سلنوسیتین اثر گذاشته و میزان را تغییر دهد (۱۳ و ۱۴). بیان تغییر یافته 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 داشته باشد.

در چندین مطالعه از جمعیت‌های گوناگون جهان، گواهانی بر ارتباط واریانت G1125A ژن SEP15 و خطر برخی از انواع سرطان دیده شده است (۱۵). اما تاکنون تنها در یک مطالعه و

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

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR ژن SEP15

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

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

شد. در صورت وجود آلل A، باند ۴۴۱ جفت‌بازی و در صورت حضور آلل G، باند روشن ۳۰۶ 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 $\chi^2 = 21.7$ با سطح معنی‌دار $p = 0.0003$ دست آمد. در توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم G1125A ژن SEP15 بین دو گروه سالم و کنترل تفاوت معنی‌دار وجود دارد ($p < 0.05$) 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 آلل G و A به ترتیب ۴۵/۵٪، ۵۴/۵٪ و در گروه کنترل به ترتیب ۵۲/۵٪، ۴۷/۵٪ بود. در آنالیز آماری، فراوانی‌های آللی $\chi^2 = 1.86$ و سطح معنی‌دار $p = 0.17$ دست آمد. فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم G1125A ژن SEP15 و اثر هر یک از آن‌ها بر بدخیمی پستان در جدول ۲ آورده شده است. 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 (BMI) Body Mass Index و درمان جایگزینی هورمون (HRT) Hormone Replacement Therapy وجود نداشت (جدول ۳) در مجموع آنالیزهای آماری نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه، پلی مورفیسم G1125A ژن

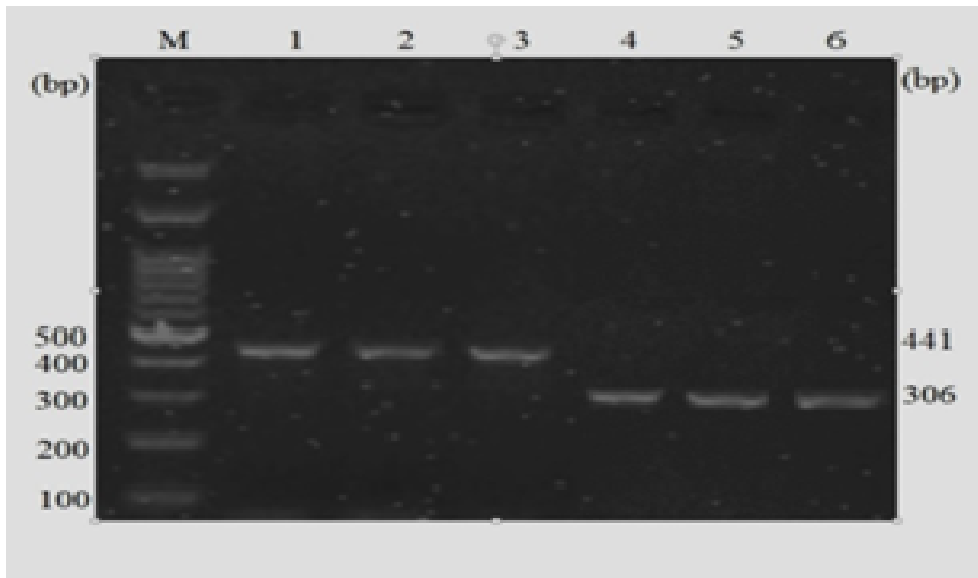
حجم کلی هر واکنش PCR، ۲۰ میکرولیتر و متشکل از ۵ میکرولیتر DNA ژنومی با غلظت ۲۵ نانوگرم بر میکرولیتر، ۱ میکرولیتر از هر یک از آغازگرهای مستقیم و معکوس با غلظت ۵۰ پیکومول بر میکرولیتر (محصول شرکت Generay Biotech)، ۱۰ میکرولیتر کیت PCR محصول شرکت سیناژن و ۳ میکرولیتر آب استریل دوبار تقطیر بود. برنامه PCR با واسرشته‌سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای $94^{\circ}C$ ، ۳۵ سیکل با واسرشته‌سازی در دمای $94^{\circ}C$ به مدت ۴۵ ثانیه، دمای اتصال $53^{\circ}C$ (برای آلل G) و دمای اتصال $57^{\circ}C$ (برای آلل A) به مدت ۴۵ ثانیه، دمای $72^{\circ}C$ به مدت ۴۵ ثانیه و در پایان $72^{\circ}C$ به مدت ۵ دقیقه در دستگاه ترموسایکلر تنظیم شد. سپس، فرآورده PCR بر ژل آگارز ۲٪ حاوی اتیدیوم بروماید با ولتاژ ۷۰ 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 χ^2 Chi-Square تعیین شد. همچنین، برای اندازه‌گیری میزان خطر بیماری برای هر ژنوتیپ و هر آلل، مقادیر Odds Ratio (OR) و بازه اطمینان نیز محاسبه شد.

نتایج

در این پژوهش از روش ARMS-PCR برای بررسی پلی مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی G1125A ژن SEP15 استفاده

SEP15 می تواند 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؛ نمونه های ۱ تا ۳ همگی دارای باند شفاف ۴۴۱bp هستند یعنی دارای آلل A هستند، نمونه های ۴ تا ۶ دارای باند شفاف ۳۰۶bp هستند و بنابراین دارای آلل G می باشند. M؛ مارکر ۱۰۰bp جهت تشخیص طول قطعات تکثیر شده.

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

P value	CI) %95OR (کنترلها تعداد(درصد)	بیماران تعداد(درصد)	ژنوتیپها*
-	(Ref) ۱/۰۰	(۹/۲) ۱۱	(۱۲) ۱۲	GG
۰/۲۳	(۰/۲۴-۱/۴۱) ۰/۵۹	(۸۶/۶) ۱۰۴	(۶۷) ۶۷	GA
۰/۰۳	(۱/۰۷-۱۳/۷۵) ۳/۸۵	(۴/۲) ۵	(۲۱) ۲۱	AA
				اللیها
	-	(۵۲/۵) ۱۲۶	(۴۵/۵) ۹۱	G
۰/۱۷	-	(۴۷/۵) ۱۱۴	(۵۴/۵) ۱۰۹	A

* سایر ژنوتیپها نسبت به ژنوتیپ GG سنجیده شدند.

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

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

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

بحث و نتیجه گیری

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 (۱۶). 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 (۱۷). پلی مورفیسم‌های 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 تاخوردگی را متأثر کنند (۱۸). بنابراین، ممکن است سلنوپروتئین‌ها و واریانت‌های ژنتیکی آن‌ها به فهم ما از بیولوژی سرطان مرتبط باشند.

تا امروز چندین مطالعه برای بررسی اثر پلی مورفیسم 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 آفریقایی تبار دیده شد. افزون بر آن، آن‌ها نبودن هتروزیگوسیت (Loss of Heterozygosity) در جایگاه SEP15 را در بافت توموری پستان در این زنان آمریکایی - آفریقایی تبار گزارش کردند و به این ترتیب کنشگری سرکوب‌گری تومور به ژن SEP15 نسبت داده شد (۱۴). 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 (۱۹). در مطالعه‌ای بر ۸۲۷ بیمار دچار سرطان کولورکتال و ۷۲۳ کنترل در کشور کره، اهمیت آلل A در جایگاه G1125A ژن SEP15 در افزایش خطر سرطان کولورکتال گزارش شد (۲۰).

تاکنون در ایران هیچ مطالعه‌ای در مورد بررسی پلی مورفیسم‌های 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 پلی مورفیسم اختلاف معنی‌داری بین دو گروه سالم و بیمار وجود نداشت. یکی از دلایل همراهی دیده‌شده در جمعیت‌های مختلف، می‌تواند این امر باشد که پلی مورفیسم 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 (۲۱)، 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 ۱۱۹۵ بیمار سرطان پروستات و ۱۱۸۶ فرد سالم، هیچ همراهی بین پلی مورفیسم G1125A و سرطان پروستات بدست نیامد (۲۲). 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 پلی مورفیسم G1125A ژن SEP15 با بدخیمی پستان وجود داشت و چه بسا ژنوتیپ AA پلی مورفیسم G1125A 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 منافی 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 GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359-386.
3. Sadjadi A, Nouraiie 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, Amezcuca 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.

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