تاثیر گوناگونی ژن های گیرنده استروژن در خطر ابتلا به سرطان پستان در ایران

• دکتر سکینه عباسی
PhD ژنتیک انسانی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده پیرا پزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی
abbasisk@tums.ac.ir

• دکتر پتیما اسماعیل
PhD ژنتیک پزشکی، پروفسور گروه زیست پزشکی، دانشکده علوم پزشکی و بهداشت، دانشگاه پوترا مالزی، مالزی
patimah@medic.upm.edu.my

عنوان مکرر: پلی مورفیسم ژن های گیرنده استروژن و سرطان پستان

این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران (گرانت #۳۰۵۴ و ۶۱۶۵) تصویب و پشتیبانی مالی شده است.

این مقاله به زبان انگلیسی به آدرس زیر به چاپ رسیده است:

Int J Clin Exp Med 2012;5(4):332-341
www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM1202001
Original Article
Estrogen receptor genes variations and breast cancer risk in Iran

چکیده

زمینه و هدف: شواهد نشان می دهد که در روند بروز و پیشرفت سرطان پستان تغییراتی در مسیر سیگنالینگ ER -α و ER- β رخ می دهد و پلی مورفیسم ژن های مذکور با سرطان پستان و ویژگی های بالینی این بیماری همراه است. مطالعه حاضر، جهت بررسی تاثیر تعاملی افزاینده گوناگونی توالی های خاصی از ژن های ER-β و ER-α در خطر ابتلا به سرطان پستان و در زنان ایرانی انجام پذیرفت.

روش و بررسی: ژن ها در ۱۵۰ بیمار مبتلا به تومورهای مهاجم پستان که تازه تشخیص داده شده و در ۱۴۷ نفر سالم توسط روش SSCP – PCR مطالعه شدند.

یافته‌ها: سه SNP، rs1801132، rs2077647، rs2228480، در ژن ER- α و یک SNP rs1256054 در ژن ER- β اثرات تعاملی افزایشی را در ابتلا به سرطان پستان در بیماران با سابقه فامیلی سرطان پستان و متاستاز LN نشان دادند. همچنین، SNP در کدان ۳۹۲ ژن گیرنده استروژن β نسبت به SNP ها در ژن در کدان های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹۴ از ژن گیرنده استروژن α، حدود ده برابر خطر ابتلا به سرطان پستان را در بیماران با سابقه فامیلی سرطان پستان و حدود سه برابر متاستاز LN را در بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌دهد.

نتیجه گیری: بنابراین SNP ها در ژن گیرنده استروژن α و β اثرات تعاملی در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان فامیلی و با متاستاز LN در میان زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان داشته و در این تاثیر تعاملی نقش SNP کدان ۳۹۲ از ژن گیرنده استروژن β موثرتر است.

واژه های کلیدی: سرطان پستان،گیرنده استروژن، متاستاز LN, پلی مورفیسم

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

عنوان مکرر: ژن های گیرنده استروژن و سرطان پستان

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین سرطان در میان زنان در سراسر جهان است. نرخ بروز آن عمدتا در زنان ۵۰ سال به بالا از دهه ۱۹۸۰ افزایش یافته است زیرا با استفاده گسترده از روش غربالگری با ماموگرافی در زنان بدون علامت در مراحل اولیه قابل تشخیص بوده (۱)، به طوری که میزان شیوع آن ۱۲۰ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر است (۲). بخشی از این افزایش را می توان به تغییر در الگوهای تولید مثل، مانند تاخیر در باروری و داشتن فرزندان کمتر نسبت داد. اگر چه ایران یکی از پایین‌ترین نرخ بروز سرطان پستان را دارا است، اما در طول چهار دهه گذشته، افزایش بروز سرطان پستان آن را یکی از شایع ترین بدخیمی ها در میان زنان ایرانی قرار داده است و این در حالی است که سن ابتلا به سرطان پستان در ایران حداقل یک دهه کمتر از همتایان خود در کشورهای توسعه یافته است (۳). میزان مرگ و میر سرطان پستان ۵،۸ به ازای هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر از زنان در تهران در سال ۱۹۹۸ بوده، به طوری که نرخ بروز آن ۲،۵ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر است (٤). کشورهای در حال توسعه امیدوارند روزی بتوانند در آستانه از بین بردن سرطان پستان به عنوان یک تهدید بزرگ برای سلامت جامعه قرار گیرند (۵). تشخیص زودرس سرطان پستان به عنوان یک چالش مهم برای بهداشت حرفه ای هنوز باقی است. با توجه به توصیه های سازمان بهداشت جهانی در اجرای برنامه ملی کنترل سرطان، ارزیابی معضلات سرطان پستان (به عنوان مثال، بروز، شیوع و مرگ و میر) اولین گام در این فرآیند است (٦).

امروزه بر این باورند که عمدتا سرطان پستان در سلول‌های لومینار مخاطی غده های پستانی به وجود می‌آید. این سلول ها دارای گیرنده های استروژنی هستند که در روند رشد نرمال غده پستانی به استروژن تخمدانی پاسخ می دهند. اینکه استروژن ها چگونه رشد سلولی را تحریک می کنند به طور کامل شناخته نشده است اما مشخص است که استروژن از طریق گیرنده های استروژنی در بیان ژن های مداخله کننده در تکثیر سلولی نقش مهمی دارد (۷).

علت سرطان پستان و زمینه ارثی آن فقط در تعداد کمی از زنان مبتلا (کمتر از ۵٪) تشخیص داده می شود که نیمی دارای جهش هایی در ژن های BRCA1، BRCA2، PTEN، TP53 و یا سایر ژن هایی شناخته شده در سرطان می باشند (۸).

به هر حال مطالعات در دوقلوها نشان می دهد که حدود ۳۰٪ از سرطان پستان وراثتی است و این نشانگر آن است ژن هایی غیر از آنچه که تاکنون شناخته شده اند در تغییر خطر ابتلا به سرطان پستان عمل می کنند. هر چند این احتمال وجود دارد که ژن های ظاهرا کم اثر به اندازه ژن‌های موثر درگیر باشند. اما این که کدام نواحی ژنتیکی و کدام عملکردهای بیوشیمیایی و یا کدام مسیرهای انتقال سیگنال در وراثت سرطان پستان و پیشروی آن مهم است، هنوز ناشناخته مانده است (۹).

گرچه فراوانی جهش های ژن گیرنده استروژن آلفا (ER-α) انسانی در بافت سرطان پستان کم است ولی گوناگونی آللی ژن های ERS با خطر ابتلا به سرطان پستان (۱۷-۱۰) در میان سفید پوستان، با برخی از ویژگی های بالینی در سرطان پستان از جمله وجود سابقه خانوادگی و متاستاز در غدد لنفاوی (LN) همراه است (۱٦). مدارک و شواهد جمع آوری شده نشان می دهد که سرطان پستان تحت تاثیر مجموعه ای عوامل بیولوژیکی مجزا و منحصر به فرد مانند بیان ژن های خاص، مارکرهای مولکولی و یا پروتئینی، که موجب تغییر در رفتار کلینیکی، پیش آگهی و پاسخ به درمان آن می گردد (۱۸-۲۰). در مطالعه حاضر، ما با این فرض که گوناگونی در توالی های خاصی از ژن گیرنده استروژن بتا (ER-β) و ER-α با هم به طور افزایشی در تغییر خطر ابتلا به سرطان پستان نقش دارد انجام گرفت. این مطالعه شامل: (الف) توالی یابی مستقیم اگزون انتخاب شده، در میان تمام افراد گروه مورد و شاهد که نمونه DNA آنان در زمان این مطالعه در دسترس بوده است (ب) ارزیابی ارتباط گوناگونی ها در ژن های استروژن و تعامل و تاثیر متقابلشان بر یکدیگر در خطر ابتلا به سرطان پستان.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

روش بررسی

جامعه مورد مطالعه

تحقیق حاضر یک مطالعه مورد – شاهد است که از فروردین ۱۳۸۶ تا دی ۱۳۸۸ بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان (۱۵۰ نفر) عمدتا ساکن تهران، که به تازگی در انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستان امام خمینی (ره) بیماریشان تشخیص و تایید پاتولوژیکی شده بود صورت گرفت. گروه شاهد (N =۱۴۷ نفر) شامل زنان سالم بدون هر سابقه سرطان پستان و یا هر نوع بیماری نئوپلاستیک دیگر و همچنین بدون سابقه سرطان پستان در بستگان درجه یک می باشد. 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 امضای رضایت نامه کتبی آگاهانه گردیدند. اطلاعات جمعیتی و عوامل خطر ابتلا با استفاده از پرسشنامه کوتاه ساختار یا جمع آوری شد، که تمامی گویه های پرسشنامه استاندارد و روایی و پایایی آن نیز تایید شده بود شامل اطلاعات مربوط به سن، وزن، قد، نژاد، مذهب، وضعیت تأهل، تعداد حاملگی و کودکان، سن در تولد اولین فرزند، مدت متوسط دوره شیردهی سابقه خانوادگی سرطان پستان (بستگان درجه یک)، سن شروع قاعدگی، سن در ازدواج، وضعیت یائسگی، سن یائسگی، گروه های خونی ABO، نژاد، سن شروع بیماری، متاستاز در گره های لنفاوی، مرحله سرطان در زمان آزمایش و بیان ژن ER در بافت سرطان پستان (جدول ۱). 5ml خون محیطی همراه باEDTA بر اساس پروتکل تهیه شده جمع آوری و جهت آزمایش های ژنومیک و تجزیه و تحلیل ژنوتایپی نگهداری شدند.

جدول ۱.توزیع ویژگی های انتخاب شده دموگرافیک و عوامل عمده خطرساز برای سرطان پستان از کل جمعیت مورد مطالعه: گروه کنترل در مقابل سرطان پستان

مشخصات	مورد (٪)	کنترل (٪)
سن (سال):		
40 </=	52(41/3)	98(57/3)
40>	74(58/7)	73(42/7)
BMI(kg/m²) :		
18/5=/< (کم وزن)	5(3/3)	9(6/1)
18/6-24/9 (نرمال)	57(38)	90(61/2)
25/0- 29/9 (دارای اضافه وزن)	55(36/7)	35(23/8)
>30/0 (چاق)	33(22)	13(8/9)
سن شروع قاعدگی (سال):		
12</=	60(40)	36(24/5)
12>	90(60)	111(75/5)
سن یائسگی (سال):		
50 </=	47(79/7)	11(61/1)
50>	12(20/3)	7(38/9)
سن ابتلا به سرطان پستان (سال):		
40<	48(32)	-
40>/=	66(44)	-
پس از یائسگی	36(24)	_
سابقه فامیلی سرطان پستان:		
سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک	19(12/7)	
عدم سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک	131(87/3)	147(100)
سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک:		
مادر	8(42/1)	_
خواهر	6(31/6)	_
دختر	4(21)	_
مادر و خواهر	1(5/3)	_
متاستاز غدد لنفاوی:		
بله	23(15/3)	_
خیر	127(84/7)	_

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

غربالگـــری گوناگونی در ژن های ER-α و ER-β به کمک روش تکثیر پلی مورفیســـم ساختمان سه بعدی تک زنجیره (SSCP- PCR)

به منظور شناسایی هر گونه تغییر برای مناطق انتخاب شده در دو ژن ER-α و ER-β، روش PCR-SSCP انجام شد. در این مرحله مجموعا از ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان به عنوان مورد و ۱٤۷ نفر به عنوان گروه شاهد به منظور شناسایی گوناگونی و یا جهش مرتبط با سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفتند. DNA ژنومی از لکوسیت های خون با استفاده از کیت اســتخراج DNG ™- Plus (Cinnagen-Inc، تهــران ایران) مطابق با دســتورالعمل کارخانه سازنده استخراج شد. DNA ژنومی (۵۰ نانوگرم) برای ژنوتایپینگ با روش PCR مورد استفاده قرار گرفت.

اگــزون ۱، ٤ و ۸ ژن ER-α به روش PCR تکثیر شــد، مبتنــی بر مجموعــه پرایمرهایی که قبلا توســط Hsiao و همکاران مورد استفاده قرار گرفته بود (۲۱) شامل:

اگزون #۱ با محصول ۲۵۳ نوکلئوتیدی
F 5'-GGTTTCTGAGCCTTCTGCCCTG-3' و
R5'-AGGCCGGTCTGACCGTAGA-3'،

اگزون #٤ با محصول ۳۲۹ نوکلئوتیدی
F 5'-ACCTGTGTTTTCAGGGATACGA-3' و
R 5'-GCTGCGCTTCGCATTCTTAC-3'

و اگزون#۸ با محصول ۲٦۵ نوکلئوتیدی
F 5'-CTGTGTCTTCCCACCTACAG-3' و
R5'-GGGTAAAATGCAGCAGGGATT-3'.

PCR تا ۳۰ چرخه با مراحل زیر انجام گرفت: دناتوراسیون برای ۳۰ ثانیــه در دمای ۹۵° C، آنلینگ بــرای ۳۰ ثانیه در ۵۸° C و سنتز DNA در ٤۰ ثانیه در ۷۲ °C برای جداسازی الکتروفورزی SSCP بر روی ژل پلی اکریل آمید (۱۲٪ برای اگــزون ۸ و ۸٪ برای اگزون ۱ و ٤) (۲۹:۱ آکریل آمید: بیس اکریل آماید) ابتدا در ۲۵۰ ولت به مدت ۲ ساعت و سپس با ۲۵۰ ولت به مدت ۲٤ ساعت در دمای ۱٦ درجه سانتی گراد انجام شــد. اگزون های انتخاب شــده ۳ و ۷ در ژن ER-β با اســتفاده از روش PCR، مجموعه ای از پرایمرهای های الیگونوکلئوتیدی توسط نرم افزار primer3 (V. 0.4.0) به شرح زیر طراحی شدند:

اگزون #۳ با محصول ۱۵۱ نوکلئوتیدی
F 5'-TTGCTCCCTAGAGAGACACTGA-3' و
R 5'-CTTCACACGACCAGACTCCA-3'

و اگزون #۷با محصول ۱۵٦ نوکلئوتیدی
F 5'- GATGAGGGGAAATGCGTAGA- 3' و
R 5' GGCCCAGCTGTGTGATTACT 3'

PCR بــرای ۳۰ چرخــه بــا مراحل زیر انجــام گرفت: دناتوراســیون بــرای ۳۰ ثانیــه در دمــای ۹۵° C، آنلینگ بــرای ۳۰ ثانیــه در ۵۸° C و ســنتز DNA در ٤۰ ثانیه در ۷۲ ° C بــرای جداســازی الکتروفــورزی SSCP بر روی ژل پلــی اکریل آمیــد ۱۲٪ (۲۹:۱ آکریل آمیــد: بیس اکریل آمایــد) در ۲۰۰ ولــت به مدت ۲۰ ســاعت و در دمای ۱٦ درجه ســانتی گراد انجام شــد پس از انجــام الکتروفورز، باندهای بر روی ژل با اســتفاده از نیتــرات نقره ۰/۱٪ رنگ آمیزی شــدند. شناســایی و تایید باند غیر معمول حاصل از PCR-SSCP، پس از استخراج از ژل آگارز با استفاده از کیت استخراجDNA(Fermentas # K015 ، آلمان) صورت گرفت و ابتدا با پرایمر مستقیم (Forward) به کمک Big dye Terminator V3.1 Cycle (Applied Biosystem Kit, Microgen Co., USA) Sequencing kit protocol,

با

(16 capillaries) ABI 3130XL

تعیین توالی شد.

جهت تاییــد توالی هــای پلی مورفیک پــس از خالص ســازی محصــول PCR بــا اســتفاده از کیت اســتخراج PCR QIAquick، QIAGEN) ایالات متحده آمریکا) خالص شــده و سپس با پرایمر معکوس(Reverse) مجددا تعیین توالی شدند.

آنالیز آماری

داده ها با اســتفاده از نرم افزار SPSS-16 و آزمون کای اســکوئر (χ^2) تجزیه و تحلیل شدند و نسبت شانس (OR) نیز محاســبه گردید. ســطح معنی داری آزمون ها کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

نتایج

وقتی سن شـــروع قاعدگی در ۱۲ ســـالگی و زیر ۱۲ سالگی و در بالای ۱۲ســـالگی به عنوان یکی از عوامـــل موثر در خطر ابتلا به ســـرطان پســـتان، در ژن های مختلف به طور جداگانه و با هم در نظر گرفته می شـــود، بیماران مبتلا با هر سه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) در ژن ER-α فراوانی بیشـــتری را (۶۱/۹٪) در مقایسه با ژنوتیپ نرمال نشـــان دادند (۲۵/۸٪) (P= ۰/۰۰۱). با این حال، همراهی پلی مورفیســـم تـــک نوکلئوتیدی (SNP) در ژن ER-β در کـــدان ۳۹۲ rs1256054 (CTC → CTG)، تاثیر تعاملی در بروز سرطان پستان (۵۴/۵٪) نشان نمی دهد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ های مختلف ژن گیرنده استروژن -α ژن (کدون های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹۴) با توزیع فراوانی ژنوتیپ های مختلف ژن گیرنده استروژن β (کدون ۳۹۲) برای سن شروع قاعدگی در جمعیت مورد مطالعه

سن شروع قاعدگی / کدون ها		12</= فراوانی (درصد)	12 > فراوانی (درصد)	مجموع فراوانی	نتیجه تست χ^2
۳۲۵،۱۰،۵۹۴	۳۲۹				
ژنوتیپ a نرمال	ژنوتیپ نرمال	۲۴(۲۵/۸)	۶۹(۷۴/۲)	۹۳	P= ۰/۰۰۱
	ژنوتیپ پلی مورفیسم	۴(۱۰۰)	–	۴	
	مجموع	۲۸(۲۸/۹)	۶۹(۷۱/۱)	۹۷	
ژنوتیپ b پلی مورفیسم	ژنوتیپ نرمال	۲۶(۶۱/۹)	۱۶(۳۸/۱)	۴۲	P= ۰/۶۵۹
	ژنوتیپ پلی مورفیسم	۶(۵۴/۵)	۵۰(۴۵/۵)	۱۱	
	مجموع	۳۲(۶۰/۴)	۲۱(۳۹/۶)	۵۳	
مجموع	ژنوتیپ نرمال	۵۰(۳۷/۱)	۸۵(۶۲/۹)	۱۳۵	
	پلی مورفیسم	۱۰(۶۶/۷)	۵(۳۳/۳)	۱۵	
	مجموع	۶۰(۴۰)	۹۰(۶۰)	۱۵۰	

[a] codon 10(TCT/TCT), codon 352 (CCG/CCG) and codon 594 (ACG/ACG), genotype; [b] heterozygote genotype codon 10(TCT→TCC), codon 352 (CCG→CCC) and codon 594 (ACG→ACA) and homozygote genotype codon 10 (TCC→TCC), codon 352 (CCGC→CCC) and codon 594 (ACA→ACA)

هنگامی که همه کدان ها را برای ســـابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول با هم در نظر گرفتیم، یعنی پلی مورفیســـم همه چهار کدان {سه کدان ۱۰ (TCC/TCT) rs2077647، کـــدان ۳۵۲ (CCC / CCG) rs1801132، کـــدان ۵۹۴ rs2228480(ACA / ACG)، در ER-α، بـــا کدان ۳۹۲ در ER-β} ، متوجه شـــدیم که ژنوتیپ هتروزیگوت و یا هموزیگوت پلی مورفیســـم ها با هم، فراوانی بســـیار قابل توجهی (۷۲/۷٪) را در مقایســـه با ژنوتیپ هتروزیگوت و یا

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

هموزیگوت ســه کدان ژن ER-α به همراه ژنوتیپ طبیعی کــدان ۳۹۲ (۷/۱٪) (P=۰/۰۰۱) نشــان می دهد. اما نتایج فوق برای آن دســته از بیماران بدون ســابقه فامیلی سرطان پستان به دست نیامد (جدول ۳).

جدول ۳. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف ژن گیرنده استروژن -α ژن (کدون های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹٤) با توزیع فراوانی ژنوتیپ های مختلف ژن گیرنده استروژن β (کدون ۳۹۲) برای سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک در گروه مورد مطالعه

سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک / کدون ها		دارد فراوانی (درصد)	ندارد فراوانی (درصد)	مجموع فراوانی	نتیجه تست χ^2
۱۰و۳۲۵و۵۹٤	۳۲۹				
ژنوتیپ a نرمال	ژنوتیپ نرمال	٤(٤/۳)	۸۹(۹۵/۷)	۹۳	P=۰/۰۰۱
	ژنوتیپ پلی مورفیسم	٤(۱۰۰)	–	٤	
	مجموع	۸(۸/۲)	۸۹(۹۱/۸)	۹۷	
ژنوتیپ b پلی مورفیسم	ژنوتیپ نرمال	۳(۷/۱)	۳۹(۹۲/۹)	٤۲	P=۰/۰۰۱
	ژنوتیپ پلی مورفیسم	۸(۷۲/۷)	۳(۲۷/۳)	۱۱	
	مجموع	۱۱(۲۰/۸)	٤۲(۷۹/۲)	۵۳	
مجموع	ژنوتیپ نرمال	۷(۵/۲)	۱۲۸(۹٤/۸)	۱۳۵	
	پلی مورفیسم	۱۲(۸۰)	۳(۲۰)	۱۵	
	مجموع	۱۹(۱۲/۷)	۱۳۱(۸۷/۳)	۱۵۰	

[a]codon 10(TCT/TCT), codon 352 (CCG/CCG) and codon 594 (ACG/ACG), genotype; [b] heterozygote genotype codon 10(TCT→TCC), codon 352 (CCG→CCC) and codon 594 (ACG→ACA) and homozygote genotype codon 10 (TCC→TCC), codon 352 (CCGC→CCC) and codon 594 (ACA→ACA)

برای ســرطان پستان با متاســتاز LN، زمانی که هر سه کدان در ژن ER-α با گوناگونــی ژنتیکی، هتروزیگوت {کدان ۱۰ (TCT / TCC)، کدان ۳۵۲ (CCG / CCC) و کــدان ۵۹٤ (ACG / ACA)} یا هموزیگوت {کدان ۱۰ (TCC / TCC)، کــدان ۳۵۲ (CCC / CCC) و کــدان ۵۹٤ (ACA / ACA)} و کــدان ۳۹۲ با ژنوتیپ نرمال (CTC / CTC) فراوانی ۷/۱٪ اســت، در مقایسه، زمانی که کدان ۳۹۲ در ژن ER-β گوناگونی ژنتیکی نوع ژنوتیــپ (CTG / CTC و CTG / CTG) را نشــان می‌دهد فراوانی به طور قابل توجهی بالاتر اســت ۶۳/۳٪ (نه برابر)، و این فراوانی شش برابر بیش از زمانی است که همه کدان های ژنوتیپ نرمال (۱۱/۸٪) دارند (جدول ٤).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

جدول ٤. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ های مختلف ژن گیرنده استروژن α- ژن (کدون های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹٤) با توزیع فراوانی ژنوتیپ های مختلف ژن گیرنده استروژن β (کدون ۳۹۲) برای متاستاز غدد لنفاوی در گروه مورد مطالعه

کدون ها / متاستاز غدد لنفاوی		دارد فراوانی (درصد)	ندارد فراوانی (درصد)	مجموع فراوانی	نتیجه تست χ^2
۱۰و۳۲۵و۵۹٤	۳۲۹				
ژنوتیپ a نرمال	ژنوتیپ نرمال	۱۱(۱۱/۸)	۸۲(۸۸/۲)	۹۳	P=۰ /۰۷
	ژنوتیپ پلی مورفیسم	۲(۵۰)	۲(۵۰)	٤	
	مجموع	۱۳(۱۳/٤)	۸٤(۸٦/٦)	۹۷	
ژنوتیپ b پلی مورفیسم	ژنوتیپ نرمال	۳(۷/۱)	۳۹(۹۲/۹)	٤۲	P=۰ /۰۰۱
	ژنوتیپ پلی مورفیسم	۷(٦۳/٦)	٤(۳٦/٤)	۱۱	
	مجموع	۱۰(۱۸/۹)	٤۳(۸۱/۱)	۵۳	
مجموع	ژنوتیپ نرمال	۱٤(۱۰/٤)	۱۲۱(۸۹/٦)	۱۳۵	
	پلی مورفیسم	۹(٦۰)	٦(٤۰)	۱۵	
	مجموع	۲۳(۱۵/۳)	۱۲۷(۸٤/۷)	۱۵۰	

[a] codon 10(TCT/TCT), codon 352 (CCG/CCG) and codon 594 (ACG/ACG), genotype; [b] heterozygote genotype codon 10(TCT→TCC), codon 352 (CCG→CCC) and codon 594 (ACG→ACA) and homozygote genotype codon 10 (TCC→TCC), codon 352 (CCGC→CCC) and codon 594 (ACA→ACA)

خطر تخمینی چهار ترکیب ژنوتیپی متفاوت از سه نشانگر SNP در ژن ER-α برای چند عامل موثر در بیماران مبتلا به سرطان پستان در جدول ۷ مقایسه شده است، به طوری که، بیماران با ژنوتیپ ترکیبی از سه نشانگر SNP (ترکیب‌های۲، ۳ و ٤)، با OR >۱ را نشان می‌دهد به ویژه برای ترکیب ژنوتیپی ۲ (۰/٦) ۰/٤۸۱ CI ٪۹۵ ،(OR: ۰/۱۷ OR >۱. نتایج ما نشان داد که ترکیب ژنوتیپی از سه نشانگر SNP ممکن است دقت پیش بینی بروز سرطان پستان در طول عمر را کاهش دهد (جدول ۵).

برای سن شروع قاعدگی(۱۲ سالگی و زیر ۱۲ سالگی یا بالای ۱۲ سالگی)، بیماران با ژنوتیپ ترکیبی از سه نشانگر SNP (ترکیب های۲، ۳ و ٤)، با OR >۱ را نشان می‌دهد که دقت پیش بینی ابتلا به سرطان پستان را در افرادی با سن شروع قاعدگی ۱۲ سال یا کمتر از ۱۲ سال، به ویژه برای ترکیبی از ۲ (OR:۰/۱۱٦ ، ۱۰/۰۵۸-CI۰/۰۱۳ ٪۹۵) پایین است. در حالی که این نتایج نشان می دهد که ترکیبی از سه نشانگر SNP می تواند دقت پیش بینی ابتلا به سرطان پستان را در افراد با سن شروع قاعدگی بالای ۱۲ سال

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

را افزایش دهد. برای سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول، بیماران با ژنوتیپ ترکیبی از سه نشانگر SNP (۲، ۳ و ٤)، نشان داد یا OR >۱ است، به ویژه برای ترکیبی از ۲ (OR:۲/۷۲۰ ٪۹۵ CI۰/٤۱۱ -۱۷/۹٦٦). نتایج ما نشان می‌دهد که ترکیبی از سه نشانگر SNP ممکن است دقت پیش بینی ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه یک را افزایش دهد. در متاستاز غدد لنفاوی، بیماران با ژنوتیپ ترکیبی از سه نشانگر SNP (۲، ۳ و ٤)، نشان داد یا OR >۱ است ، به ویژه برای ترکیبی از ۳ (OR:۱/۵ ٪۹۵ CI۱/۱٤۹-۱/۹۵۹). نتایج ما نشان می دهد که ترکیبی از سه نشانگر SNP ممکن است دقت پیش بینی در بروز متاستاز LN را در سرطان پستان افزایش دهد (جدول ۵).

جدول ۵. مقایسه خطر تخمین زده شده عوامل انتخابی با ژنوتیپ های ژن گیرنده استروژن-α

			P value	OR* (95%CI)
سرطان پستان	بلی n=۱۵۰	خیر n=۱٤۷		
۱	۱(٪۱٤/۳)	٦(٪۸۵/۷)	۰/۰۰۱	۱/۰(مرجع)
۲	۲۳(٪۵۹)	۱٦(٪٤۱)		۰/۱۱٦(۰/۰۱۳-۱/۰۵۸)
۳	۱۵(٪۵۵/٦)	۱۲(٪٤٤/٤)		۰/۱۳۳(۰/۰۱٤-۱/۲٦٤)
٤	۲۱(٪۲۷/۳)	۵٦(٪۷۲/۷)		۰/٤٤٤(۰/۰۵-۳/۹۱٤)
سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک:	دارد n=۱۹	ندارد n=۱۳۱		
۱	۲(٪۲۸/٦)	۵(٪۷۱/٤)	۰/۰۰۱	۱/۰(مرجع)
۲	۵(٪۱۲/۸)	۳٤(٪۸۷/۲)		۲/۷۲۰(۰/٤۱۱-۱۷/۹۹٦)
۳	۱۰(٪۳۷)	۱۷(٪٦۳)		۰/٦۸(۰/۱۱۱-٤/۱۸۲)
٤	۲(٪۲/٦)	۷۵(٪۹۷/٤)		۱۵/۰(۱/۷۲۳-۱۲۹/۹۲۸)
متاستاز غدد لنفاوی:	بلی n=۲۳	خیر n=۱۲۷		
۱	-	۷(٪۱۰۰)	۰/۰۳۳	۱/۰(مرجع)
۲	۵(٪۱۲/۸)	۳٤(٪۸۷/۲)		۱/۱٤۷(۱/۰۱۷-۱/۲۹٤)
۳	۹(٪۳۳/۳)	۱۸(٪٦٦/۷)		۱/۵(۱/۱٤۹-۱/۹۵۹)
٤	۹(٪۱۱/۷)	٦۸(٪۸۸/۳)		۱/۱۳۲(۱/۰٤٤-۱/۲۲۸)

Codon 10: Codon 325: Codon 594.
1) TCT/TCT:CCG/CCG:ACG/ACG;
2)TCT/TCC:CCG/CCC:ACG/ACA,TCC/TCC:CCC/CCC:ACG/ACG,TCC/TCC:CCG/CCG:ACA/ACA,TCT/TCT:CCC/CCC:ACA/ACA,CCG/
CCG:ACG/ACG:
ACA/ACA,TCT/TCT:CCC/CCC:ACG/ACG,TCC/TCC:CCG/CCG:ACG/ACG,TCT/TCT:CCG/CCC:ACA/ACA,TCT/TCC:CCG/CCG:ACA/ACA / TCC/TCC:
CCG/CCG:ACG/ACG,TCT/TCT:CCC/CCC:ACG/ACA,TCT/TCC:CCC/CCC:ACG/ACG,TCC/TCC:CCG/CCC:ACG/ACG;
3)TCC/TCC:CCC/CCC:ACA/ACA,TCT/TCC:CCG/CCC:ACA/ACA,TCT/TCC:CCC/CCC:ACG/ACA,TCC/TCC:CCG/CCC:ACG/ACA,TCT/TCC: CCC/CCC: ACA/ACA, / TCC/TCC:CCG/CCC:ACA/ACA,TCC/TCC:CCC/CCC:ACG/ACA;
4)TCT/TCT:CCG/CCG:ACG/ACA,TCT/TCC:CCG/CCG:ACG/ACG,TCT/TCT:CCG/CCC:ACG/ACG,TCT/TCC:CCG/CCC:ACG/ACG,TCT/TCC:CCG/CCG: ACG/ACA, TCT/TCT:CCG/CCC:ACG/ACA
* Odd ratio

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

بحث

شواهد متعددی وجود دارد که نشان می دهد ER در ایجاد تومور غده پستانی دخیل است و در نتیجه ER ژنی است که بر استعداد ابتلا به سرطان پستان تاثیر می گذارد. پیش از این، مطالعات متعددی تاثیر مثبت پلی مورفیسم ژن‌های ER-α و ER-β در بروز سرطان پستان را نشان داده است (۲۸-۲۲). گرچه تعداد اندکی نیز ارتباطی بین تغییرات ژنتیکی شایع در ژن ER-α با خطر ابتلا به سرطان پستان (۲۹) را گزارش نکرده اند. تفاوت های غیر قابل توضیح بین جوامع آسیایی (از جمله ایران) و غربی در نشانه های دموگرافیکی و الگوی ابتلا به سرطان پستان این سوال را مطرح می کند آیا عوامل ژنتیکی ناشناخته ای در ژنوم ایرانی‌ها درگیر است؟ این سوال ما را بر آن داشت که پلی مورفیسم ژن های ER-α و ER-β را با روش PCR-SSCP مورد بررسی قرار دهیم.

مطالعه حاضر نشان داد که هنگامی که بیمار دو پلی مورفیسم همزمان دارد؛ اثرات تعاملی در سن شروع قاعدگی در زیر ۱۲- سالگی به عنوان یک عامل خطر ابتلا به سرطان پستان اثبات می کند. بیماران مبتلا به افراد با سن شروع قاعدگی زیر ۱۲ - سالگی نشان داده است که فراوانی پلی مورفیسم ۵۳/۷٪ در کدان ۳۵۲ و ۴۷/۶٪ در کدان ۵۹۴، اما بیمارانی که هر دو پلی مورفیسم را (کدان های ۳۲۵ و ۵۹۴) با هم دارند، این فراوانی به طور قابل توجهی تا ٪59(P =0/001 ، χ^2=15/491)افزایش می یابد. این افزایش در بیماران مبتلا با هر سه پلی مورفیسم در ژن ER-α بسیار بیشتر است ۶۰/۴٪ (P= ۰/۰۰۱، χ^2=۱۴ /۱۸۰). با این حال، افزوده شدن پلی مورفیسم ژن ER-β در کدان ۳۹۲ اثر تعاملی در سن شروع قاعدگی را نشان نمی دهد (۵۵/۵۴٪). یافته های ما نشان می دهد که، SNP در کدان ۳۹۲ ژن گیرنده استروژن β از کسانی که SNP در کدان‌های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹۴، ژن گیرنده استروژن α دارند، در آن دسته از بیماران با سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک در ابتلا به سرطان پستان موثرتر است. همچنین، در بیماران مبتلا به سرطان پستان با LN متاستاز SNP در کدان ۳۹۲ ژن گیرنده استروژن β از بیمارانی که SNP را در کدان های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹۴، ژن گیرنده استروژن α دارند بسیار موثرتراست (۲۱).

نتایج ما نشان می دهد که ترکیبی از سه نشانگر SNP می تواند دقت پیش بینی متاستاز LN را افزایش دهد، که این با نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده توسط Hsiao و همکاران و همچنین Ho و همکاران در جمعیت تایوان منطبق است (۲۱,۲۳). این یافته ها با هم نشان می دهد که SNP در کدان ۳۹۲ ژن گیرنده استروژن β نسبت به SNP در کدان های ۱۰، ۳۲۵، ۵۹۴، ژن گیرنده استروژن α در ابتلا به سرطان پستان در آن دسته از بیماران با سابقه فامیلی سرطان پستان دارند و یا دارای متاستاز LN دارای تاثیر بیشتری است. اخیرا در چین موتاسیون های ژن گیرنده استروژن α مورد مطالعه قرار گرفته است و نشان داده اند که پلی مور فیسم rs2228480 در کدان ۵۹۴ در این ژن به طور معنا داری به تنهایی با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط است (95%CI: 0.72 to 0.98 , P = 0.025 ،OR= 84/0)

اما نقش تاملی آن با دیگر پلی مورفیسم های مورد مطالعه، بررسی نشده است (۳۰-۳۱) .

متاسفانه تا کنون مطالعات اندکی در زمینه اثر تاملی پلی مورفیسم ها در ژن های گیرنده استروژن α و β صورت گرفته است و برای دست یافتن به نتایج کاربردی نیاز به تکرار مطالعه حاضر در جمعیت های مختلف با نمونه های بیش است.

نتیجه گیری

این اولین مطالعه تاثیر مشترک پلی مورفیسم ها در این دو ژن بر روی خطر ابتلا به سرطان پستان می باشد. در مطالعه حاضر، ما متوجه شدیم که چهار پلی مورفیسم ساکت تک نوکلئوتیدی در ژن های گیرنده استروژن α و β با جنبه‌های مختلف سرطان پستان در ایران در ارتباط است و دارای اثرات تعامل در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان با متاستاز LN و سرطان پستان فامیلی دارد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که گوناگونی در ژن ER-β در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان موثر تر است. اطلاعات ما نشان می‌دهد که مطالعه پلی مورفیسم در ژن گیرنده استروژن‌ها می تواند به عنوان یک عامل تصمیم گیرنده قبل از جراحی و یک نشانگر جایگزین در پیش بینی متاستاز غدد لنفاوی در سرطان پستان می‌شود. علاوه بر این، تعمیم این نتایج نیاز به ارزیابی گسترده تری در استعداد ابتلا به

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

سرطان پستان در دیگر مناطق پلی مورفیسم ژن های گیرنده استروژن می‌باشد.

اختصارات

BMI = شاخص توده بدن ; confidence interval=CI
ESR=گیرنده استروژن; LN=گره‌های لنفاوی
PCR Odd Ratio =OR ; واکنش زنجیره ای پلیمراز PCR
RH = سیستم گروه خونی رزوس; SNP = پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی; SSCP = ساختار سه بعدی پلی مورفیسم تک رشته.

تقدیر و تشکر

این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران با شماره های ۳۰۵٤ و ٦١٦٥ تصویب و پشتیبانی مالی شده است که بدینوسیله قدردانی و سپاسگزاری می نماییم.

References

1- Breast cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society. Last accessed August, 2013.

2- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Cancer in Iran: An Epidemiological Review. Breast J 2007; 13: 383-391.

3- Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multicenter study. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5: 24-27.

4- Naghavi M. Mortality views in 18 Provinces of Iran. Ministry of Health, Deputy to Health Directory, Research and development office. 2003. 75 (Persian).

5- Cady B. Breast cancer in the third millennium. Breast J 2000. 6; 280-287.

6- WHO Model for Cancer Control, http:// w w w . i s p t . r o / s u p e r c o u r s e / l e c t u r e / lec0701/020.htm. Accessed. 2006.

7- Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. Breast Cancer Res 2002; 4:197-201.

8- Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population based series of American women. JAMA 1998; 279: 915-921.

9- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, 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: 78-85.

10- Roodi N, Bailey LR, Kao WY, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, et al. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor- negative primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 446-451.

11- Abbasi S, Azimi C, Othman F, Daloii MRN, Ashtiani Z, Mojarrad M,et al. Estrogen Receptor –α Gene Codon 10 (T392C) Polymorphism in Iranian women with Breast Cancer: a case control study. Trends Mol Sciences 2009; 1: 1-10.

12- Abbasi S, Azimi C. Genetic Polymorphisms in the Estrogen Receptor –α Gene Codon 325 (CCC/CCG) and risk of Breast Cancer Among Iranian women: a case control study. Med J Islamic Republic of Iran 2009; 23: 75-82.

13- Abbasi S, Ismail P, Othman F, Rosli R, Azimi C. Estrogen Receptor –α Gene Codon 594 (G3242A) Polymorphism among Iranian women with Breast Cancer: a case control study. Asian J Scien Res 2009; 2:51-60.

14- Abbasi S, Azimi C, Othman F, Einollahi N, Dashti N, Nabatchian F, et al. Risk Factors for Breast Cancer in Iranian Women: A Case Control Study. Int J Cancer Res 2009; 5; 1-11.

15- 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.

16- Vasconcelos A, Medeiros R, Veiga I, Pereira D, Carrilho S, Palmeira C,et al. Analysis of estrogen receptor polymorphism

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]

in codon 325 by PCR-SSCP in breast cancer: association with lymph node metastasis. Breast J 2002; 8: 226-229.

17- Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM, et al. Isoflavine, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non- Japanese Brazilians. Official J Japan cancer Assoc 2009; 100; 927- 933.

18- Surekha D, Sailaja K, Nageswara Rao D, Raghunadharao D, Vishnupriya S. Oestrogen receptor beta (ER-β) polymorphism and its influence on breast cancer risk. G Gent 2009; 88: 261-266.

19- Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Esquifino AI, Cardinali DP, et al. Melatonin, environmental light, and breast cancer. Breast cancer research and treatment 2008; 108: 339-350.

20- Kallel I, Rebai M, Rebai A. Mutations and polymorphisms of estrogens receptors genes and diseases susceptibility. J Recept Signal Transduct Res 2012; 32(6): 304-13

21- Hsiao WC, Young KC, Lin SL, Lin PW. Estrogen receptor-α polymorphism in a Taiwanese clinical breast cancer population: a case–control study. Breast Cancer Res 2004; 6: R180-R186.

22- Chattopadhyay S, Siddiqui S, Akhtar MS, Najm MZ, Deo SV, Shukla NK, et al. Genetic polymorphisms of ESR1, ESR2, CYP17A1, and CYP19A1 and the risk of breast cancer: a case control study from North India. Tumour Biol 2014; 35(5): 4517-27.

23- Oh DS, Troester MA, Usary J, Hu Z, He X, Fan Cet al. Estrogen-regulated genes predict survival in hormone receptor positive breast cancers. J Clin Oncol 2006. 24; 1656-1664.

24- Azimi C, Abbasi S. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor - Gene codon325(CCC/CCG) and risk of breast cancer among Iranian women: a case control study. Med J IRI 2009. 23(2); 75-82

25- Kang HJ, Kim SW, Kim HJ, Ahn SJ, Bae JY, Park SK, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor-alpha gene and breast cancer risk. Cancer Lett 2002. 178; 175-180.

26- Ramalhinho AC, Marques J, Fonseca-Moutinho J, Breitenfeld L. Genetic polymorphims of estrogen receptor alpha -397 PvuII (T>C) and -351 XbaI (A>G) in a portuguese population: prevalence and relation with breast cancer susceptibility. Mol Biol Rep 2013. 40(8); 5093-103

27- 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; 37- 45.

28- Sakoda LC, Blackston CR, Doherty JA, Ray RM, Lin MG, Gao DL, et al. 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; 48-55.

29- Filippini1 SE, Vega A. Breast cancer genes. beyond BRCA1 and BRCA2. Front Biosci 2013;18: 1358-1372.

30- Wang Y, He Y, Qin Z, Jiang Y, Jin G, Ma H, Dai J, Chen J, Hu Z, Guan X, and Shen H. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population. Breast Cancer Res. 2014; 16(4): 422.

31- O›Mara TA, Glubb DM, Painter JN, Cheng T, Dennis J; Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS) et al. Comprehensive genetic assessment of the ESR1 locus identifies a risk region for endometrial cancer. Endocr Relat Cancer. 2015;22(5):851-61.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-03]