پلی مورفیسم rs1256054 در ژن گیرنده استروژن بتا و خطر ابتلا به سرطان پستان

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

• دکتر سمیرا کلباسی
دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران
kalbasi_samira@yahoo.com

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

این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران (گرانت # ٦١٦٥) تصویب و پشتیبانی مالی شده است.

چکیده

زمینه و هدف: نقش ژن گیرنده استروژن آلفا و بتا (ER-α,β) در بروز سرطان پستان غیر قابل انکار است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که الگوی سن بروز سرطان پستان در شرق میانه، از ساکنین کشورهای غربی متفاوت است.

روش کار: اگزون های ۳و۷ در ژنER-β در زنان مبتلا به سرطان پستان (۱۵۰) و در افراد سالم (۱٤۷) جهت تشخیص هر گونه گوناگونی ژنتیکی به کمک روش تکثیر پلی مورفیسم بر اساس ساختار فضایی تک زنجیره DNA (SSCP- PCR) مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته ها: در اگزون ۷ جهشی خاموش به شکل پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) در کدون ۳۹۲ و فقط در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۵,۷٪) (P= ۰,۰۱، χ2=۱۷,۱۲۲) مشاهده شد. آلل CTG در کدون ۳۹۲ (C1176G) ارتباط مستقیم با وقوع متاستاز در غدد لنفاوی را نشان می دهد.

نتیجه گیری: نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان دهنده آن است که پلی مورفیسم ER-β در اگزون ۷ کدون ۳۹۲ (C1176G) با جنبه های مختلف از سرطان پستان و متاستاز گره های لنفاوی در گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان مرتبط است.

کلیدواژه: سرطان پستان، پلی مورفیسم، ژن گیرنده استروژن بتا، SSCP-PCR

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین سرطان در میان زنان در اکثر نقاط جهان از جمله ایران است. تفاوت های جغرافیایی و تاثیر آن در بروز و میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پستان نشان می دهد که عوامل خطر شناخته شده برای سرطان پستان در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و عوامل محیطی اهمیت بیشتری نسبت به عوامل ژنتیکی در بروز این سرطان دارند [۱]. به عنوان مثال، ثابت شده است که در ایران زنان جوان در معرض خطر نسبتا بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان نسبت به همتاهای غربی خود هستند [۲،۳].

منشا سرطان پستان در سلول های اپیتلیال مجاری غده پستانی است و این سلول ها دارای گیرنده های استروژن (ERs) بوده که غده پستان نرمال در پاسخ به استروژن تخمدان تشکیل می گردد [٤]. فعال شدن استروژن از طریق ERs به واسطه رونویسی ژن های مختلفی است که همه در تکثیر سلولی نقش دارند. فقط بخش کوچکی (کمتر از ۵٪) از سرطان پستان ارثی است و از این تعداد، حدود نیمی مستعد جهش در ژن های BRCA1، BRCA2، TP53، PTEN یا دیگر ژن های مستعد کننده سرطان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

شناخته شده است[۷-۵]. اما، مطالعه دو قلوها نشان می‌دهد که توارث سرطان پستان حدود ۳۰٪ است [۸]، که احتمالا ژن یا ژن های دیگری غیر از ژن های شناخته شده در خطر ابتلا به سرطان سینه عمل می کنند. اگر چه هنوز به درستی معلوم نیست که کدام نواحی ژنومی، کدام فعالیت های بیوشیمیایی بدن و یا مسیر سیگنالینگ در بروز یا پیشرفت سرطان پستان نقش اساسی دارد.

شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که استروژن نقش حیاتی در بروز سرطان پستان در زنانی با قاعدگی زودرس و یائسگی دیررس دارد. چاقی نیز با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است؛ سنتز استروژن در بافت چربی، عامل اصلی این افزایش خطر است. داده های موجود، دخالت گیرنده استروژن در فرآیندهای مولکولی را در افزایش بروز سرطان پستان دخیل می داند [۱۵-۱۰].

گوناگونی های پلی مورفیک ژن گیرنده استروژن ER -α با خطر ابتلا به سرطان پستان در سفید پوستان همراه است [۲۶-۱۶]. اما، بر خلاف ژن ER -α که به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است، برای اثبات دخالت ژن ER- β در سرطان پستان شواهد بیشتری نیاز است [۳۵-۲۷]. در حال حاضر، اطلاعات پراکنده ای در مورد بیان، فراوانی جهش و تنوع آلل ژن ER- β در سرطان پستان وجود دارد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف شناسایی گیرنده هورمون استروئیدی در دو منطقه تصادفی (اگزون ۳ و ۷) از ژن ER- β که ممکن است با خطر ابتلا به سرطان پستان همراه باشد طراحی شده است و در نهایت هدف ما ایجاد یک پایگاه داده ها برای پلی مورفیسم های ژنتیکی ژن ER- β در ژنوم جامعه ایرانی (آسیایی قفقاز) و تعیین ارتباط بین پلی مورفیسم ER- β و ویژگی های مختلف بالینی قابل مشاهده در سرطان پستان در زنان ایران است.

روش ها

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 =147 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 [۳۶]. زنانی که در طول زندگی هیسترکتومی، یائسگی مصنوعی داشته و یا در معرض هر نوع اشعه و شیمی درمانی قرار داشته‌اند 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 ابتدا با استفاده از پرسشنامه کوتاه ساختاری شامل اطلاعات مربوط به سن، وزن، قد، نژاد، مذهب، وضعیت تأهل، تعداد حاملگی و فرزندان، 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 به دست آمد و سپس 5ml خون محیطی همراه باEDTA بر اساس پروتکل تهیه شده جمع آوری و جهت آزمایش های ژنومیک و تجزیه و تحلیل ژنوتایپی نگهداری شدند.

غربالگری گوناگونی در ژن ER- β به کمک روش تکثیر پلی مورفیسم ساختار فضایی تک زنجیره DNA (SSCP- PCR)

به منظور شناسایی هر گونه تغییر پلی مورفیسم تک نوکلئوئیدی (SNP) در ساختار دو اگزون منتخب (اگزون ۳ و اگزون ۷) از ER- β، روشSSCP - PCR مورد استفاده قرار گرفت. DNA ژنومی از لکوسیت های خون با استفاده از کیت استخراج DNG™-Plus (Cinnagen-Inc، تهران، ایران) مطابق با دستورالعمل کارخانه سازنده استخراج شد. مجموعه ای از پرایمرها برای تکثیر اگزون های ۳ و۷ ژن ER- β توسط نرم افزارprimer3 (V.0.4.0) (جدول ۱) طراحی شدند.

PCR تا ۳۰ چرخه با مراحل زیر انجام گرفت: دناتوراسیون واسرشتی DNA برای ۳۰ ثانیه در دمای C °۹۵، اتصال پرایمرها

برای ۳۰ ثانیه در C °۵۸ ، طویل شدن DNA در ۴۰ ثانیه در C °۷۲ و مرحله طویل شدن نهایی در ۵ دقیقه در دمای °۷۲

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

SSCP الکتروفورز بر روی ژل

پلی اکریل آمید ۱۲ درصد (۲۹:۱ آکریل آمید و/ بیس آکریل آمید) انجام شد (V= ۲۰۰)، به مدت ۲۰ ساعت در C ° ۱۶. سپس جهت مشاهده باندها رنگ آمیزی با نیترات نقره (۱٪) استفاده شد. شناسایی و تایید باند غیر معمول حاصل از SSCP- PCR، پس از استخراج از ژل آگارز با استفاده از کیت استخراج DNA (Fermentas# K015، آلمان) صورت گرفت و ابتدا با پرایمر رفت (Forward) به کمک Applied Big dye Terminator V3.1 Cycle Sequencing kit protocol, (16 capillaries) ABI 3130XL -(Biosystem Kit, Microgen Co., USA) تعیین توالی شد.

جهت تایید توالی های پلی مورفیک پس از خالص سازی محصول PCR با استفاده از کیت استخراج PCR QIAquick (QIAGEN، Germany) خالص شده و سپس با پرایمر برگشت (Reverse) مجددا تعیین توالی شدند.

آنالیز آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS-16 و آزمون کای اسکوئر ($\chi 2$) تجزیه و تحلیل شدند و نسبت شانس (OR) نیز محاسبه گردید. سطح معنی داری آزمون ها کمتر از 0.05 در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه، ۱۵۰ بیمار با سرطان پستان با متوسط سن ۴۷,۴۹ ± ۱۱,۴۳ سال و ۱۴۷ زن بدون سابقه خانوادگی سرطان پستان با متوسط سن ۴۰,۷۵ ± ۱۰,۵۴ سال به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. در اگزون شماره ۳، هیچ جهش جدید و یا SNP در جمعیت مورد مطالعه پیدا نشد. اگزون شماره ۷ نشان داد که جهشی ساکت به شکل SNP در کدون 392 (Lue 392 Lue)، rs1256054 (dbSNP128) که در آن نوکلئوتید C به G (G 1176 C) تبدیل شده ولی هر دو کدون CTC و CTG برای اسید آمینه لوسین رمزگذاری می‌کنند. در حالی که پلی مورفیسم کدون ۳۹۲ فقط در بیماران وجود داشت، فراوانی های به دست آمده از لحاظ آماری معنی دار نیز بود، ۸,۷٪ برای ژنوتیپ CG، و ۱,۳٪ برای ژنوتیپ GG در مقایسه با ۹۰,۰٪ CC برای ژنوتیپ نرمال (P=۰,۰۲۹، $\chi 2$= ٤,۷٦۹) (جدول ۲).

در میان تمام عوامل خطر مورد مطالعه در سرطان پستان، تنها دو عامل نژاد و گروه خونی ABO، تفاوت معنی داری بین گروه مورد و شاهد نشان دادند (P<۰,۰۵)، به طوری که در استان فارس در میان بیماران هتروزیگوت CG توزیع فراوانی ژنوتیپی معنی دار بود (P=۰,۰۰۳ ، $\chi 2$= ۹,۱۱) و همچنین در مطالعه چهار گروه خونی ABO، گروه های خونی A و B تفاوت معنی داری بین گروه مورد و شاهد نشان دادند (P=۰,۰۲٤ ، $\chi 2$=٥,۱۰۸ و P=۰,۰۲۷ ، $\chi 2$=٤,۹۲۰) (جدول ۳).

در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان، ۷۰,۱ با درصد سابقه فامیلی درجه یک سرطان پستان که از این میان ٥۲,٦٪ با ژنوتیپ CG و ۱۰,٥٪ با ژنوتیپ GG بودند و ۲,۳٪ از آن ها نیز بدون سابقه فامیلی سرطان پستان و ژنوتیپ CG را نشان دادند که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار بود (P=۰,۰۰۱ ، $\chi 2$=۲۷,٦٤٥). علاوه بر این، اختلاف، در فراوانی ژنوتیپی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با متاستاز LN، برای مجموع ژنوتیپ های CG وGG ,۳۹%، در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان پستان بدون متاستاز LN در شرایط مشابه 4.7% (P=۰,۰۰۱ ، $\chi 2$=۱۷,۳۱٤) معنی دار بود (جدول ٤).

فراوانی آلل ۳۹۲G به میزان قابل توجهی (P = ۰,۰۳۲ ، $\chi 2$ =٤,٥۸۳) در بیماران مبتلا به سرطان پستان با سن شروع قاعدگی ۱۲ سال و پایین تر (۹,۲٪) نسبت به بیمارانی که سن شروع قاعدگی بالاتر از ۱۲ سال داشتند (۳,۳٪) بالاتر بود. همچنین فراوانی آلل ۳۹۲G به میزان قابل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان با سابقه سرطان پستان در فامیل درجه یک (۳٦,۸٪) نسبت به افراد بدون سابقه فامیلی سرطان پستان بالاتر (۱,۱٪ با تفاوت ۳٥,۷٪) بود. علاوه بر این، فراوانی آلل ۳۹۲G نیز به میزان قابل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان با متاستاز LN (۲۳,۹٪) نسبت به افراد بدون متاستاز LN (2.4%) با تفاوت ۲۱,٥٪ بالاتر بود و چنانچه انتظار می رود، فراوانی آلل ۳۹۲C به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان با متاستاز LN (76.1%) نسبت به بیماران بدونLN متاستاز (۹۷,٦٪) پایین تر بود (P = ۰,۰۰۱ ، $\chi 2$ =۳۳,۸۳۸) (جدول ٥).

همبستگی معنی داری در بیمارانی با سابقه فامیلی سرطان

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

پستان در بستگان درجه یک و متاستاز LN مشاهده شد، که با محاسبه OR_S در جدول ٦ نشان داده شده است. هنگامی که سرطان پستان به تنهایی مورد بررسی قرار می گیرد، توزیع فراوانی ژنوتیپی تفاوت معنی داری را در گروه مورد و شاهد (P =۰,۰۲۹) به نمایش می گذارد. خطر برآورد شده برای ژنوتیپ نرمال CC در بیماران (٤٧,٩٪) و در گروه شاهد بالاتر (٥٢,١٪) بود و این در حالی است که، ژنوتیپ CG و یا ژنوتیپ GG در کدون ۳۹۲ فقط در بیماران مبتلا به سرطان پستان مشاهده شد نه در افراد سالم.

علاوه بر این، توزیع فراوانی ژنوتیپی در وجود یا عدم وجود سابقه فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه یک فراوانی های متفاوت و از لحاظ آماری معنی داری را برای کدون ۳۹۲ (P=۰,۰۰۱) و LN متاستاز به نمایش گذاشته است. ژنوتیپ هتروزیگوتCG در بیماران با سابقه فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه یک نسبت به گروه دیگر تقریبا ۳ برابر بوده و خطر نسبی برای بیماران با سابقه فامیلی برابر ۰/۰۱٦ و در جامعه با اطمینان ٩٥٪ در محدوده ۰/۰۰٤ – ۰/۰۷۳ می باشد. مضافا این که ژنوتیپ هتروزیگوتCG در بیماران با متاستاز غدد لنفاوی نسبت به گروه دیگر بیشتر بوده و خطر نسبی برای بیماران با متاستاز غدد لنفاوی برابر ۰/۰۹۹ و در جامعه با اطمینان ٩٥٪ در محدوده ۰/۳۳۷ – ۰/۰۲۹ می باشد و این در حالی است که ژنوتیپ GG تنها در افراد با سابقه فامیلی سرطان پستان و متاستاز LN (جدول ٦) مشاهده شد.

بحث

ER-β یکی از عوامل مهم در مکانیسم عمل استروژن در بسیاری از بافت ها، از جمله سیستم اعصاب مرکزی، سیستم قلبی عروقی، سیستم ایمنی بدن، دستگاه ادراری، دستگاه گوارش، کلیه ها و ریه ها می باشد. گوناگونی های این ژن آشکارا عامل ایجاد زمینه مستعد برای بروز سرطان پستان است [۳۷]. مطالعات متعددی در بررسی ارتباط انواع گوناگونی ژن ER-β و خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت های مختلف وجود دارد [۳۵–۲۷]، اما به جزZheng و همکاران، هیچ یک از تحقیقات فوق پلی مورفیسم rs1256054 را شامل نمی‌شود [۲۹] . سه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در رابطه با ژن ER-α و سرطان پستان قبلا مورد مطالعه قرار گرفته است [٢٤–٢٢]. مطالعه حاضر با تمرکز بر تغییرات ژنتیکی ژن ER-β در بیماران مبتلا به سرطان پستان برای اولین بار در ایران صورت گرفته است. این SNP (تغییر کدون CTC به CTG) تنها در گروه بیمار مبتلا به سرطان دیده شد، که معنی دار بودن (P=۰,۰۲۹) افزایش ژنوتیپ CG (٨,٧٪) در مقایسه با ژنوتیپ GG (١,٣٪)، نشان می دهد ژنوتیپ CG می تواند عامل خطر برای ابتلا به سرطان پستان به حساب آید (جدول ۲). علاوه بر این، فراوانی ژنوتیپ CG در نژاد فارس و همچنین در هر دو خون A و B در مقایسه با دیگر عوامل خطر (به ترتیب ۱۰٪، ۱۱,۱٪ و ١٤,٣٪) افزایش قابل توجهی را نشان می دهند که این خود نمایانگر آن است که ژنوتیپ CG و ویژگی های ذکر شده ممکن است در استعداد ابتلا به سرطان پستان نقش داشته باشند (جدول ۳). گزارش نشان می دهد کهSNP ها در مناطق مختلف ژن ER-β نه تنها با سرطان پستان بلکه با بیماری های چون بی اشتهایی عصبی (anorexia nervosa)، پارکینسون (Parkinson) و اختلال در تخمک گذاری (ovulatory) نیز ارتباط دارد [٤١–٢٨,٣٨–٢٧].

همچنین افزایش فراوانی ژنوتیپ CG در بیماران با سابقه فامیلی سرطان پستان (در فامیل درجه یک) نسبت به بیماران بدون سابقه فامیلی سرطان پستان تفاوت ۵۰,۳ % را نشان می‌دهد، که این تفاوت برای ژنوتیپ GG بسیار کمتر و ۱۰,۵٪ است. این تفاوت فاحش نشان می دهد که ژنوتیپ CG ممکن است در بروز سرطان پستان فامیلی بیش از ژنوتیپ GG نقش داشته باشد. همین شرایط را هنگامی که وضعیت متاستازLN را در بیماران مورد مطالعه قرار دادیم مشاهده شد، به طوری که فراوانی ژنوتیپCG ٢١,٧٪ بیشتر از بیمارانی بود که متاستاز LN را نداشتند در حالی که این تفاوت برای ژنوتیپ GG ٨,٧٪ بود و این نتیجه نیز نشان می دهد که ژنوتیپ CG ممکن است مرتبط با ایجاد متاستاز LN در سرطان پستان در ایران باشد (جدول٤).

برخی از مطالعات از جمله تحقیقات انجام شده در شانگهای [۲۹]، فنلاند [۳۰] و ایالات متحده آمریکا [۳۱] هیچ تفاوت آماری معنی داری بین فراوانی آلل ها در دو گروه مورد و شاهد دیده نشده است. با این حال، تعدادی از تحقیقات انجام شده در جمعیت های مختلف از جمله سوئد [۳۲]، هند [۲۷]، آلمان [۳۳] و ژاپن [٤٠] مشابه نتایج ما، تفاوت آماری معنی داری بین فراوانی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

آلل ها در گروه مورد و شـاهد پیـدا کرده اند. نتایج فوق ارتباط بین پلی مورفیسـم کدون ۳۹۲ و بروز سـرطان پستان را تقویت می کند. علاوه بر این، فراوانی آلل G در بیماران با سابقه سرطان پسـتان در فامیل درجه یک در مقایسه با در بیماران بدون سابقه سرطان پسـتان در فامیل درجه یک به میزان قابل توجهی بالاتر بود (با اختلاف ۳۵,۷٪). افزایش فراوانی آلل G نیز در بیماران با متاسـتاز LN در مقایسه با بیماران بدون متاستاز LN با اختلاف ۲۱,۵٪ مشاهده شد (P=۰,۰۰۱) که نشان می‌دهد که حضور آلل G ممکن است نقش عامل پیش بینی کننده هم در ابتلا به سرطان پستان فامیلی و هم پیشرفت بیماری به شکل متاستاز LN داشته باشد (جدول ۵). به عنوان یک ابزار عملی، رابطه بین کدون ۳۹۲ و احتمـال متاسـتاز LN در نقش یک شـاخص بالینی در طول ارزیابی قبل از عمل جراحی می بایسـت بیشتر مورد توجه قرار گیرد. بررسی گوناگونی کدون ۳۹۲ در پیش بینی تهاجم سرطان به غدد لنفاوی که با عود موضعی و چگونگی پیشـرفت بیماری همراه اسـت شـاخص مهمی در زمان تصمیم‌گیری برای انجام شیمی درمانی محسوب می شود. [۴۵-۴۲]

بـا این حال، هنوز ارتباط بین پلی مورفیسـم های سـاکت و فنوتیـپ مشـخص نیسـت. یکـی از احتمالات، آن اسـت که پلی‌مورفیسم ساکت در ارتباط با یک جهش ژنتیکی دیگری است که به طور مسـتقیم تحت تاثیر فنوتیپ سرطان پستان قرار دارد. احتمال دیگر آن اسـت که ترکیـب نوکلئوتیدی در جایگاه یک پلی‌مورفیسم سـاکت می تواند با تغییر سطح بیان ژن استروژن، منجر به متاستاز غدد لنفاوی در سرطان گردد.

ژنوتیپ هـای ER-β بـا ویژگی های بالینی انتخاب شـده درسرطان پستان، از جمله سن منارک، سابقه فامیلی سرطان پستان و متاستاز LN مقایسه شدند. ارتباط معنی داری (P=۰,۰۰۱) بین سابقه فامیلی سرطان پستان و متاستاز LN یافت شد، که با اندازه ORs ارائه و در جدول ٦ نشـان داده شده است. از طرف دیگر خطر برآورد شـده برای بیماران با سـابقه فامیلی سرطان پستان و بیمـاران با متاسـتاز LN که برای کـدون ۳۹۲ هتروزیگوت بودند نسبت به گروه شاهد بسیار پائین تر بود (به ترتیب۰,۰۱٦ =OR و ۰,۰۹۹ با ۹۵٪ CI). این نتیجه نشـان می دهد که پلی مورفیسـم کدون ۳۹۲ خطر ابتلا به سرطان پستان را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. با توجه به نتایج فوق، گرچه SNP در کدون ۳۹۲ ممکن اسـت در بروز سرطان پستان فامیلی و متاستاز LN موثر باشد اما نمی تواند به عنوان عامل خطر در ابتلا به سرطان پستان در نظر گرفته شود.

نتیجه گیری

در ایـن تحقیـق ارتبـاط پلـی مورفیسـم کـدون CTG / CTC ۳۹۲ بـا افزایش خطر ابتلا به سـرطان پسـتان فامیلی و متاسـتاز LN مطالعه شـد. علاوه بر این، مشخص شد که هتروزیگوسـیتی CG خطر ابتلا به سـرطان پستان فامیلی و LN متاستاز را افزایش می دهد. با این حال، نتایج ما این مفهوم را می رسـانند که SNP های مورد مطالعه نقشـی در اتیولوژی سـرطان پسـتان بازی نمی کننـد و پلی مورفیسـم ژن ER-β اسـت که می تواند در افزایش اسـتعداد ابتلا به سـرطان پستان نقش داشـته باشـد. این اولین مطالعه در گوناگونی ژن ER-β و ارتباط آن با فاکتورهای مختلف خطر در سـرطان پسـتان در ایران اسـت. در حال حاضر ژن ER-β، در ارزیابی های قبل از عمل جراحی می‌تواند شاخص مهمی برای پیش بینی متاستاز به گره های لنفاوی در سـرطان پستان باشد. تجزیه و تحلیل های گسترده‌تری برای مشخص شدن نقش پلی مورفیسم ER-β در اسـتعداد ابتلا به سرطان پستان نیاز اسـت. در ادامه این مطالعه پیشـنهاد می شود با بررسـی نواحی دیگر ژن ER-β اطلاعات کافی جدید در زمینه زیست شناسی و اتیولوژی پیچیده سرطان پستان فراهم آید.

اختصارات

BMI: شـاخص توده بـدن، CI: فاصله اطمینـان، ESR: گیرنـده اسـتروژن، LN: گـره هـای لنفـاوی، PCR: واکنش زنجیره‌ای پلیمراز، ارهاش خون یا سیستم گروه خون رئوسوس (Rh) :SNP : پلی مورفیسـم تک نوکلئوتیدی، SSCP: پلی مورفیسم شکل فضایی تک رشتهDNA

تقدیرنامه

این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران گرانت # ٦١٦٥ حمایت مالی و پشتیبانی شده است که در اینجا نویسنده مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را اعلام می نماید.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ۱- توالی پرایمر های اگزون های ۳ و۷ ژن گیرنده استروژن بتا

Polymorphism site	Melting temperature [°C]	Oligonucleotic sequences	Sequence size
Exon 3	59.23 59.86	Primers for PCR reaction **F** TTGCTCCCTAGAGAGACACTGA **R** CTTCACACGACCAGACTCCA	151
Exon 7	60.04 60.14	Primers for PCR reaction **F** 5' GATGAGGGGAAATGCGTAGA 3' **R** 5' GGCCCAGCTGTGTGATTACT 3'	156

جدول ۲. فراوانی توزیع ژنوتیپ ها در کدان ۳۹۲ اگزون ۷ ژن استروژن به گیرنده β در جمعیت مورد مطالعه:گروه سرطان پستان در مقابل گروه شاهد

کدان۳۹۲ گروه	نرمال[a]	هتروزیگوت [b]	هموزیگوت [c]	مجموع	نتیجه تست
	درصد	درصد	درصد	درصد	
مورد	90.0	8.7	1.3	100	$\chi2=4.769$ P=0.029
کنترل	100	-	-	100	
مجموع	94.9	4.4	0.7	100	

[a]Genotype normal, CTC/CTC, [b] Genotype heterozygote, CTC/CTG, [c] Genotype homozygote, CTG/CTG

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ۳. فراوانی توزیع ژنوتیپی در کدان ۳۹۲ در اگزون ۷ استروژن گیرنده β ژن و عوامل خطر عمده در جمعیت مورد مطالعه: گروه سرطان پستان، در مقابل گروه شاهد

مشخصه	کدان ۳۹۲ گروه	نرمال[a] درصد	هتروزیگوت [b] درصد	هموزیگوت [c] درصد	مجموع درصد	نتیجه تست
سن شروع قاعدگی (سال)						
</=12	مورد	83.3	15.0	1.7	100	χ2=1.887 P=0.169
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	89.6	9.4	1.0	100	
>12	مورد	94.4	4.4	1.1	100	χ2=2.229 P=0.135
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	97.5	2.0	0.5	100	
مجموع	مورد	90	8.7	1.3	100	
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	94.9	4.4	0.7	100	
نژاد						
عرب و ارمنی	مورد	100	-	-	100	-
	کنترل	-	-	-	100	
	مجموع	100	-	-	100	
فارس	مورد	90.0	10.0	-	100	χ2=9.11 P=0.003
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	95.9	4.1	-	100	
لر و کرد	مورد	83.3	11.1	5.6	100	χ2=0.697 P=0.404
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	88.9	7.4	3.7	100	
ترک	مورد	93.5	4.3	2.2	100	χ2=1.17 P=0.279
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	96.5	2.4	1.1	100	
گیلکی و مازندرانی	مورد	87.0	13.0	-	100	χ2=1.527 P=0.217
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	91.2	8.8	-	100	
مجموع	مورد	90.0	8.7	1.3	100	
	کنترل		-	-	100	
	مجموع	94.9	4.4	0.7	100	
گروه خون ABO						
A	مورد	88.9	11.1	-	100	χ2=4.920 P=0.027
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	95.7	4.3	-	100	
B	مورد	85.7	14.3	-	100	χ2=5.106 P=0.024
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	95.9	4.1	-	100	
AB	مورد	100	-	-	100	-
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	100	-	-	100	
O	مورد	90.3	7.8	1.9	100	χ2=1.884 P=0.17
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	93.6	5.1	1.3	100	
مجموع	مورد	90	8.7	1.3	100	
	کنترل	100	-	-	100	
	مجموع	94.9	4.4	0.7	100	

[a] Genotype normal or 00, CTC/CTC, [b] Genotype heterozygote or 01, CTC/CTG, Genotype homozygote or 11, CTG/CTG

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ٤. توزیع فراوانی ژنوتیپ ها در کدان ۳۹۲ اگزون ۷ گیرنده استروژن β ژن و ویژگی های دموگرافیک و عوامل خطر عمده

کدان ۳۹۲ مشخصه	نرمال [a]	هتروزیگوت [b]	هموزیگوت [c]	مجموع	نتیجه تست
	درصد	درصد	درصد	درصد	
BMI (kg/m²)					
</=18.5	80.0	20.0	-	100	χ2=0.144 P=0.705
18.5-24.9	91.2	7.0	1.8	100	
25-29.9	90.9	9.1	-	100	
>30	87.9	9.1	3.0	100	
مجموع	90.0	8.7	1.3	100	
سن شروع سرطان پستان (به سال)					
</=40	91.7	8.3	-	100	χ2=0.959 P=0.328
>40	89.2	8.8	2.0	100	
مجموع	90.0	8.7	1.3	100	
سابقه خانوادگی سرطان پستان					
درجه اول خانواده را تحت تاثیر قرار می دهد	36.8	52.6	10.5	100	χ2=27.645 P=0.001
تحت تاثیر قرار نمی دهد	97.7	2.3	-	100	
مجموع	90	8.7	1.3	100	
متاستاز غدد لنفاوی					
بلی	60.9	30.4	8.7	100	χ2=17.314 P=0.001
خیر	95.3	4.7	-	100	
مجموع	90.0	8.7	1.3	100	
بیان ER در بافت سرطان پستان					
مثبت	80.0	15.0	5.0	100	χ2=4.799 P=0.028
منفی	94.6	5.4	-	100	
بررسی نشده	88.9	11.1	-	100	
مجموع	90.0	8.7	1.3	100	

[a] Genotype normal, CTC/CTC, [b] Genotype heterozygote, CTC/CTG, Genotype homozygote, CTG/CTG

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ۵. فراوانی ژنوتیپی و آللی کدان ۳۹۲ (CTC / CTC) اگزون ۷، استروژن گیرنده β در جمعیت مورد مطالعه: گروه مبتلا به سرطان پستان در مقابل گروه شاهد وگوه مبتلا به سرطان پستان در حضور در مقابل عدم حضور عوامل خطر عمده

ER-β Alleles		ER-β genotypes			کدان ۳۹۲	
CTG[e]	CTC[d]	CTG/CTG[c]	CTC/CTG[b]	CTC/CTC[a]		مشخصه
سرطان پستان						
17(5.7%)	283(94.3%)	2(1.3%)	13(8.7%)	135(90.0%)	(n=150)	مورد
-	294(100%)	-	-	147(100%)	(n=147)	کنترل
χ2=17.122 , P=0.001		χ2=4.769 , P=0.029				
سن شروع قاعدگی (سال)						
11(9.2%)	109(90.8%)	1(1.7%)	9(15.0%)	50(83.3%)	(n=60)	</=12
6(3.3%)	174(96.7%)	1(1.2%)	4(4.4%)	85(94.4%)	(n=90)	>12
χ2=4.583 , P=0.032		χ2=0.604 , P=0.437				
سن یائسگی (سال)						
7(7.4%)	87(92.6%)	1(2.2%)	5(10.6%)	41(87.2%)	(n=47)	=<50
-	24(100%)	-	-	12(100%)	(n=12)	>50
χ2=1.884 , P=0.17		χ2=0.528 , P=0.467				
گروه خون ABO						
3(5.6%)	51(94.4%)	-	3(11.1%)	24(88.9%)	(n=27)	A
2(7.1%)	26(92.9%)	-	2(14.3%)	12(85.7%)	(n=14)	B
-	12(100%)	-	-	6(100%)	(n=6)	AB
12(5.8%)	194(94.2%)	2(1.9%)	8(7.8%)	93(90.3%)	(n=103)	O
χ2=0.058 , P=0.81		χ2=3.238 , P=0.765				
نژاد						
-	6(100%)	-	-	3(100%)	(n=3)	عرب و ارمنی
6(5.0%)	114(95.0%)	-	6(10.0%)	54(90.0%)	(n=60)	فارس
4(11.1%)	32(88.9%)	1(5.6%)	2(11.1%)	15(83.3%)	(n=18)	لر و کرد
4(4.3%)	88(95.7%)	1(2.2%)	2(4.3%)	43(93.5%)	(n=46)	ترک
3(6.5%)	43(93.5%)	-	3(13.0%)	20(87.0%)	(n=23)	گیلکی و مازندرانی
χ2=0.05 , P=0.822		χ2=0.141 , P=0.707				
سابقه خانوادگی سرطان پستان						
14(36.8%)	24(63.2%)	2(10.6%)	10(52.6%)	7(36.8%)	(n=19)	درجه اول خانواده را تحت تاثیر قرار می دهد
3(1.1%)	259(98.9%)	-	3(2.3%)	128(97.7%)	(n=131)	تحت تاثیر قرار نمی دهد
χ2=78.847 , P=0.001		χ2=27.645 , P=0.001				
متاستاز غدد لنفاوی						
11(23.9%)	35(76.1%)	2(8.7%)	7(30.4%)	14(60.9%)	(n=23)	بلی
6(2.4%)	248(97.6%)	-	6(4.7%)	121(95.3%)	(n=127)	خیر
χ2=33.838 , P=0.001		χ2=17.314 , P=0.001				
بیان ER در بافت سرطان پستان						
10(12.5%)	70(87.5%)	2(5.0%)	6(15.0%)	32(80.0%)	(n=40)	مثبت
5(2.7%)	179(97.3%)	-	5(5.4%)	87(94.6%)	(n=92)	منفی
2(5.6%)	34(94.4%)	-	2(11.1%)	16(88.9%)	(n=18)	بررسی نشده
χ2=5.161 , P=0.023		χ2=4.779 , P=0.028				

[a] Genotype, CTC/CTC, [b] Genotype, CTC/CTG, [c] Genotype, CTG/CTG d Normal allele, CTC, [e] Mutate allele, CTG

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

جدول ٦. برآورد خطر ویژگی های دموگرافیک و عوامل خطر عمده با گیرنده استروژن β اگزون ۷، کدان ۳۹۲ در ژنوتیپ های مختلف

سرطان پستان ژنوتیپ	بلی n=150	خیر n=147	P value	OR (95% CI)
نرمال [a]	135(47.9%)	147(52.1%)		1.0(reference)
هتروزیگوت [b]	13(100%)	-	0.029	-
هموزیگوت [c]	2(100%)	-		-

سن شروع قاعدگی (سال) ژنوتیپ	</=12 n=60	>12 n=90	P value	OR (95% CI)
نرمال	50(37.0%)	85(63%)		1.0(reference)
هتروزیگوت	9(69.2%)	4(30.8%)	0.437	0.261(0.077-0.893)
هموزیگوت	1(50%)	1(50%)		0.588(0.036 -9.613)

سابقه خانوادگی سرطان پستان (بستگان درجه یک) ژنوتیپ	دارد n=19	ندارد n=131	P value	OR (95% CI)
نرمال	7(5.2%)	128(94.8%)		1.0(reference)
هتروزیگوت	10(76.9%)	3(23.1%)	0.001	0.016(0.004- 0.073)
هموزیگوت	2(100%)	-		-

متاستاز غدد لنفاوی ژنوتیپ	دارد n=23	ندارد n=127	P value	OR (95% CI)
نرمال	14(10.4%)	121(89.6%)		1.0(reference)
هتروزیگوت	7(53.8%)	6(46.2%)	0.001	0.099(0.029 – 0.337)
هموزیگوت	2(100%)	-		-

[a] Genotype normal, CTC/CTC, [b] Genotype heterozygote, CTC/CTG, [c] Genotype homozygote, CTG/CTG

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

References

1- McPherson K, Steel C, Dixon J. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ; 2000. 321:624-628.

2- Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A: Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health; 2000. 114:143-145.

3- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast Cancer in Iran: An Epidemiological Review. Breast J; 2007.13(4):383-391.

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

5- Newman B, Mu H, Butler L, Millikan R, Moorman P, King M. Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. JAMA; 1998. 279:915-921.

6- Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA; 2006. 295(12):1379-88.

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

8- 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.

9- Jordan V. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. Cancer Cell; 2004. 5:207-213.

10- Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, Beckmann M, Bender H. Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. Eur J Endocrinol; 2004. 150:243-255.

11- Tempfer C, Schneeberger C, Huber J. Applications of polymorphisms and pharmacogenomics in obstetrics and gynecology. Pharmacogenomics; 2004. 5:57-65.

12- Lymberis S, Parhar P, Katsoulakis E, Formenti S: Pharmacogenomics and breast cancer. Pharmacogenomics; 2004. 5:31-55.

13- Bland K, Copeland E. The breast: comprehensive management of benign and malignant disorders. 3rd ed. Saunders; St. Louis; 2004.

14- Kallel I, Rebai M, Khabir A, Farid NR, Rebai A. Genetic Polymorphisms in the EGFR (R521K) and Estrogen Receptor (T594T) Genes, EGFR and ErbB-2 Protein Expression, and Breast Cancer Risk in Tunisia. J Biomed Biotechnol; 2009. 2009:Article ID753683.

15- 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.

16- Curran J, Lea R, Rutherford S, Weinstein S, Griffiths L. Association of estrogen receptor and glucocorticoid receptor gene polymorphisms with sporadic breast cancer. Int J Cancer; 2001. 95:271-275.

17- Vasconcelos A, Medeiros R, Veiga I, Pereira D, Carrilho S, Palmeira C, et al. Analysis of estrogen receptor polymorphism in codon 325 by PCR-SSCP in breast cancer: association with lymph node metastasis. Breast J; 2002. 8:226-229.

18- Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets Physiol Rev; 2007.87:905-931.

19- Wang J, Higuchi R, Modugno F, Li J, Umblas N, Lee J, et al. Estrogen receptor alpha haplotypes and breast cancer risk in older Caucasian women. Breast Cancer Res Treat; 2007. S. Estrogen Receptor- Beta Gene Polymorphism in Women with Breast Cancer At the imam Khomeini Hospital complex, Iran. MBC Med Genetics; 2010. 11:109.

20- 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):1-11.

21- Abbasi S, Azimi C, Othman F, Noori Daloii MR, Ashtiani ZO, 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):1-1.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

22. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Esquifino AI, Cardinali DP, et al. Melatonin, environmental light, and breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 2008.108(3):339-350.

23. Surekha D, Sailaja K, Nageswara Rao D, Raghunadharao D, Vishnupriya S: Oestrogen receptor beta (ERβ) polymorphism and its influence on breast cancer risk. J Gent; 2009. 88(2):261-266.

24. Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J Jr, Laginha FM et al.. Isoflavone, 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(5):927-933.

25. Zheng S, Zheng W, Chang B, Shu X, Cai Q, Yu H, et al. Joint effect of estrogen receptor beta sequence variants and endogenous estrogen exposure on breast cancer risk in Chinese women. Cancer Res; 2003. 63:7624-7629.

26. Forsti A, Zhao C, Israelsson E, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA, Hemminki K. Polymorphisms in the estrogen receptor beta gene and risk of breast cancer: no association. Breast Cancer Res Treat; 2003.79(3):409-413.

27. Cox DG, Philip Bretsky P, Peter Kraft P, Paul Pharoah P. Haplotypes of the Estrogen receptor beta (ESR2) gene and breast cancer risk. Int J Cancer; 2008. 122(2):387-392.

28. Maguire P, Margolin S, Skoglund J, Sun X, et al.: Gustafsson J. Estrogen Receptor Beta (ESR2) Polymorphisms in Familial and Sporadic Breast Cancer. Breast Cancer Res Treat; 2005. 94(2):145-152.

29. Treeck O, Elemenler E, Kriener C, Horn F, Springwald A, Hartmann A, et al. Polymorphisms in the promoter region of ESR2 gene and breast cancer susceptibility. J Steroid Biochem Mol Biol; 2009. 114(3- 5):207-11.

30. 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(1):48-55.

31. Anghel A, Raica M, Narita D, Seclaman E, Nicola T, Ursoniu S, et al. Estrogen receptor alpha polymorphisms: correlation with clinicopathological parameters in breast cancer. Neoplasma; 2010. 57(4):306-15.

32. Abbasi S: Polymorphisms in estrogen receptor -alpha and beta genes in breast cancer patients from Imam Khomeini Hospital. In [Ph.D thesis] Malaysia: Universiti Putra Malaysia;2008.

33. Abbasi S, Ismail P, Othman F, Rosli R, Azimi C.Estrogen receptor-α (ESR1) gene, codon 594 (G3242A) polymorphism among Iranian women with breast cancer: a case control study. Asian J Scie Res; 2009. 2(1):51-60.

34. Westberg L, Hakansson A, melke J, Shahabi HN, Nilsson S. Association between the estrogen receptor beta gene and age at onset of Parkinson disease. Psychoneuroendocrinolgy; 2004.29:993-998.

35. Sundarrajan C, Liao WX, Roy AC, Ng SC. Association between estrogen receptor-beta gene polymorphisms and ovulatory dysfunctions in patients with menstrual disorders. J Clin Endocrinol Metab; 2001.86:135-139.

36. Ogawa S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Emi M, Muramatsu M, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphism with bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun; 2000. 269:537-541.

37- Abbasi S. Estrogen receptor-beta gene polymorphism in women with breast cancer at the Imam Khomeini Hospital Complex, Iran. BMC Med Genet; 2010.11:109.

38- Abbasi S, Nouri M, Azimi C. Estrogen receptor genes variations and breast cancer risk in Iran. Int J Clin Exp Med; 2012. 5(4):332-41.

39- Paulus JK, Zhou W, Kraft P, Johnson BE, Lin X, Christiani DC. Haplotypes of estrogen receptor-beta and risk of non-small cell lung cancer in women. Lung Cancer; 2011. 71(3):258-63.

40- 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.

41- Borgquist S, Hjertberg M, Henningson M, Ingvar C, Rose C, Jernström H. Given breast cancer, is fat better than thin? Impact of the estrogen receptor beta gene polymorphisms. Breast Cancer Res Treat; 2013. 137(3):849-62

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]