

## مطالعه‌ی ارتباط بین چند شکلی توالی تکراری CA در ژن c-src با خطر ابتلا به سرطان پروستات

محمدامین اژه‌ای<sup>۱</sup>، منوچهر توسلی<sup>۲</sup>، سیمین همتی<sup>۳</sup>، فروزان صفری<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** Src یک پروتئین کیناز غیر گیرنده می‌باشد که نقش مهمی در مسیرهای انتقال پیام دخیل در تقسیم سلولی، تحرک، چسبندگی و بقا در سلول‌ها دارد. بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ی در مورد چند شکلی دی‌نوکلئوتید CA در ژن c-src و خطر ابتلا به سرطان پروستات صورت نگرفته بود. مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی ارتباط بین چند شکلی دی‌نوکلئوتید CA در اینترون ۲ ژن c-src و خطر ابتلا به سرطان پروستات انجام شد.

**روش‌ها:** یک گروه ۱۴۲ نفری از افراد مبتلا به سرطان پروستات و یک گروه ۱۳۵ نفری از افراد سالم انتخاب شدند. DNA ژنومی از گلبول‌های سفید استخراج و توالی مورد نظر با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase chain reaction یا PCR) تکثیر گردید. تعداد تکرار CA با استفاده از ژل پلی‌آکریل آمید و تعیین توالی به دست آمد.

**یافته‌ها:** ۱۵ آلل متفاوت در ۲۲۷ فرد مورد مطالعه، شناسایی شد که توزیع تکرارهایشان بین ۲۸-۱۳ تکرار بود. پژوهش حاضر نشان داد که آلل ۲۲ تکرار با خطر افزایش یافته با سرطان پروستات ارتباط دارد (Odd ratio = ۲/۳۱ یا OR = ۰/۰۰۵ و P = ۰/۰۰۰۵). مردان دارای ژنوتیپ ۲۲/۱۹ و ۲۲/۲۰ در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات بودند (OR = ۵/۵ و P = ۰/۰۰۰۱).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های این مطالعه، مردان حامل آلل ۲۲، در معرض خطر بالاتری برای سرطان پروستات قرار دارند. نتایج این تحقیق نقش بالقوه برای این ریزماهوره به عنوان یک نشانگر خطر ابتلا به سرطان پروستات در مردان ایرانی را پیشنهاد می‌کند.

**واژگان کلیدی:** سرطان پروستات، پلی‌مورفیسم، تکرار CA، ژن c-src، توالی‌های تکراری

**ارجاع:** اژه‌ای محمدامین، توسلی منوچهر، همتی سیمین، صفری فروزان. مطالعه‌ی ارتباط بین چند شکلی توالی تکراری CA در ژن c-src با خطر

ابتلا به سرطان پروستات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۴): ۱۵۹۲-۱۵۸۷

برای خانواده‌ی کیناز Src برای انتقال سلول‌های سرطانی از اپی‌تلیال به مزانشیمال نشان می‌دهد (۳).

فعالیت خانواده‌ی کینازهای Src، در بیشتر تومورهای جامد و تعدادی از بدخیمی‌های خونی افزایش می‌یابد و اغلب با افزایش همبستگی بیشتر مراحل پیش‌رونده‌ی بیماری همراه می‌باشد (۴). بیان خانواده‌ی کینازهای Src فعال شده با متاستاز در بخش‌های دوردست در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مستقل از آندروژن، همبستگی و رابطه نشان می‌دهد (۵).

توالی‌های تکرارها در نواحی رمز کننده می‌توانند منجر به تولید

## مقدمه

سرطان پروستات، رایج‌ترین بدخیمی توموری و عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان می‌باشد (۱). Src، نقش مهمی در تنظیم اسکلت سلولی و مهاجرت سلولی دارد. برهم‌کنش Src فعال شده با کاتین P120، باعث جدا شدن اتصالات سلول-سلول می‌شود که جابه‌جایی سلول را تسهیل می‌کند (۲). در میان ایزوفرم‌های خانواده‌ی Src، c-src شناخته شده‌ترین ایزوفرم است که یک نقش قطعی در متاستاز تومور از طریق تنظیم مراحل تکثیر سلولی مانند مهاجرت، چسبندگی و تهاجم ایفا می‌کند. مطالعات اخیر، نقش‌های جدیدی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

3'-CAGAGAACAGAAGCTCAGAGAAG-5' و آغازگر پیرو 5'-GAGACCTGGGTGTGAGAGA-3' در واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Polymerase chain reaction یا PCR) تکثیر گردید. PCR در حجم نهایی ۲۵ ماکرولیتر، حاوی ۱۰۰-۵۰ ماکروگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ ماکرومولار Deoxynucleotide triphosphate (dNTP)، ۱۰۰ نانومولار از ترکیب پرایمرهای پیشرو و پیرو، ۱ میلی‌مولار کلرید منیزیم (MgCl<sub>2</sub>)، ۲/۵ ماکرولیتر از بافر PCR 10X و ۲ واحد از آنزیم Taq پلیمرز، در دستگاه ترموسایکلر (شرکت TAKARA) انجام پذیرفت. تمام مواد به کار رفته برای PCR از شرکت سینازن تهیه گردید.

برنامه‌ی PCR شامل یک واسرشتی اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس، ۲۰ ثانیه در همان دما برای واسرشت شدن دو رشته‌ی DNA، ۲۰ ثانیه در دمای ۵۷ درجه‌ی سانتی‌گراد برای اتصال پرایمرها و ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای گسترش پرایمرها در ۲۲ چرخه اجرا شد. به منظور تأیید محصولات PCR با استفاده از ژل آگارز ۱۰ درصد و سپس برای تعیین دقیق طول محصولات، از روش الکتروفورز عمودی ژل پلی‌اکریل آمید ۱۰ درصد استفاده گردید. ژل با استفاده از روش نیرتات نقره، رنگ‌آمیزی و نتایج با استفاده از اسکنر تصویربردار دو بعدی ثبت شد.

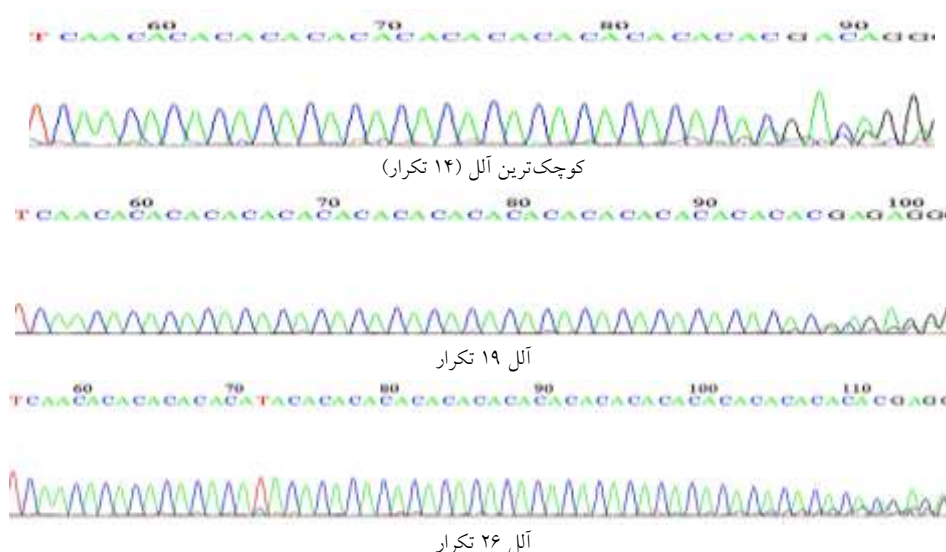
آلل‌های مربوط به نمونه‌ها با اندازه‌های مختلف شامل کوچک‌ترین، یک آلل بزرگ و سه آلل مابین آن‌ها جهت تعیین توالی انتخاب شدند تا در مرحله‌ی بعدی به عنوان نشانگر برای شناسایی سایر آلل‌ها مورد استفاده قرار گیرند. نمونه‌ها پس از تکثیر به روش PCR، جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون تهران ارسال شدند (شکل ۱).

پروتئین‌های سمی و معیوب شوند. تکرار در نواحی غیر رمز کننده، اثرات قابل توجهی دارند که از جمله‌ی این اثرات، می‌توان به شکنندگی کروموزوم، خاموشی ژن‌هایی که این تکرارها در آن واقع شده‌اند، تنظیم رونویسی و پیرایش اشاره کرد (۶). بر اساس بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ای در مورد پلی‌مورفیسم توالی تکراری CA در ایترون شماره‌ی ۲ ژن c-src و ارتباط آن با سرطان پروستات صورت نگرفته بود. از این رو، در این پژوهش تعداد تکرارهای دی‌نوکلئوتید CA واقع در ایترون شماره‌ی ۲ ژن c-src در افراد سالم و بیمار مبتلا به سرطان پروستات و نحوه‌ی ارتباط این تکرارها با سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفت.

### روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود که بر روی ۱۴۲ مرد مبتلا به سرطان پروستات و ۱۳۵ مرد سالم در محدوده‌ی سنی ۵۰-۸۴ سال انجام شد. جمع‌آوری نمونه‌ی این بیماران از میان مردان تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی در بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان با رضایت کتبی بیماران انجام شد. گروه شاهد از میان مردان سالم مراجعه کننده به آزمایشگاه‌های رسالت، خواجه نصیر و بیمارستان الزهرا (س) که در ظاهر سالم به نظر می‌رسیدند و فاقد سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان به خصوص سرطان پروستات بودند، انتخاب شدند. سایر اطلاعات لازم نیز از پرونده‌ی پزشکی افراد به دست آمد.

DNA ژنومی از سلول‌های خونی افراد مورد آزمایش به روش رسوب نمکی (Salting out) استخراج شد (۷) و ناحیه‌ی حاوی پلی‌مورفیسم مورد نظر با استفاده از آغازگر پیشرو



شکل ۱. نتایج سه نمونه از ۵ نمونه‌ی تعیین توالی شده. کوچک‌ترین آلل (۱۴) و آلل‌های ۱۹ و ۲۶ تکرار در جمعیت مورد بررسی

جدول ۱. فراوانی آلل‌های مختلف تکرار CA در جمعیت مورد مطالعه و بررسی ارتباط آلل ۲۲ تکرار ژن c-src با خطر ابتلا به سرطان پروستات

تعداد تکرار	فراوانی آللی در گروه شاهد [تعداد (درصد)]	فراوانی آللی در گروه مورد [تعداد (درصد)]	فراوانی آللی در کل افراد مورد مطالعه [تعداد (درصد)]
۱۳	۰ (۰)	۱ (۰/۳۵)	۱ (۰/۱۸)
۱۴	۱ (۰/۴۰)	۰ (۰)	۱ (۰/۱۸)
۱۵	۲ (۰/۷۴)	۲ (۰/۷۰)	۴ (۰/۷۲)
۱۷	۱ (۰/۳۷)	۰ (۰)	۱ (۰/۱۸)
۱۸	۳ (۱/۱۰)	۱ (۰/۳۵)	۴ (۰/۷۲)
۱۹	۱۳ (۴/۸۰)	۱۵ (۵/۳۰)	۲۸ (۵/۰۰)
۲۰	۶۰ (۲۲/۲۰)	۵۹ (۲۰/۷۰)	۱۱۹ (۲۱/۵)
۲۱	۱۲۵ (۴۶/۲۰)	۱۱۵ (۴۰/۵۰)	۲۴۰ (۴۲/۶)
۲۲	۲۸ (۱۰/۳۰)	۶۰ (۲۱/۱۰)	۸۸ (۳۳/۳۲)
۲۳	۱۴ (۵/۱۰)	۸ (۲/۸۰)	۲۲ (۳/۹۷)
۲۴	۴ (۱/۴۰)	۵ (۱/۷۶)	۹ (۱/۶۲)
۲۵	۵ (۱/۸۰)	۶ (۲/۱۰)	۱۱ (۲/۰۰)
۲۶	۱۰ (۳/۷۰)	۴ (۱/۴۰)	۱۴ (۲/۵۲)
۲۷	۳ (۱/۱۰)	۶ (۲/۱۰)	۹ (۱/۶۲)
۲۸	۱ (۰/۳۷)	۲ (۰/۷۰)	۳ (۰/۵۴)
مجموع	۲۷۰	۲۸۴	۵۵۴
آزمون OR برای آلل ۲۲ تکرار		آزمون $\chi^2$ برای آلل ۲۲ تکرار	
فاصله‌ی اطمینان	OR برای آلل ۲۲	نتیجه‌ی آزمون	سطح خطا ( $\alpha$ )
۱/۴-۳/۲	۲/۳۱	$P < \alpha$	۰/۰۵
		تأیید ارتباط	
			مقدار P
			درجه‌ی آزادی
			آماره‌ی آزمون
			۱۱/۹۸

OR: Odds ratio

طبق نتایج حاصل از جدول بالا، آلل ۲۲ می‌تواند با بروز سرطان پروستات ارتباط داشته باشد.

آلل‌های بزرگ‌تر از ۲۲ بین گروه‌های شاهد و مورد (۳۱ برای گروه شاهد و ۳۷ برای گروه مورد) و ژنوتیپ‌هایی که هر دو آلل بزرگ‌تر از ۲۲ باشند (تنها ۲ ژنوتیپ برای گروه شاهد) و یا ژنوتیپ‌های ۲۲ که آلل دیگر بزرگ‌تر از ۲۲ باشد (۵ برای گروه شاهد و ۴ برای گروه مورد) مشاهده نشد. تنها اختلاف قابل توجه بین گروه‌های شاهد و مورد در ژنوتیپ‌های ۲۲ که آلل دیگر کوچک‌تر از ۲۱ (۲۲/۲۰ و ۲۲/۱۹) و همچنین، هموزیگوت‌های ۲۲/۲۲ مشاهده شد. از بین ژنوتیپ‌های ۲۲، ژنوتیپ‌های ۲۲ که آلل دیگر کوچک‌تر از ۲۱ باشد (۲۲/۲۰ و ۲۲/۱۹) و همچنین، هموزیگوت‌های ۲۲/۲۲ اختلاف بیشتری در توزیع بین گروه‌های شاهد و مورد نشان می‌دهند.

سطح معنی‌داری  $P = ۰/۰۰۰۱$  و مقدار  $OR = ۵/۵$  وجود ارتباط ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۰ و ۲۰/۲۲ با خطر ابتلا به سرطان پروستات را نشان می‌دهد و این فرضیه مطرح می‌شود که افراد با ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲ نسبت به افراد فاقد این ژنوتیپ‌ها، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات می‌باشند، اما با توجه به  $P = ۰/۰۹۰۰$  و  $OR = ۴/۹$ ، اختلاف معنی‌داری بین ژنوتیپ ۲۲/۲۲ و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده نشد (جدول ۲).

مطالعات آماری با استفاده از نرم‌افزار SISA انجام شد. ابتدا، میزان فراوانی آلل‌ها و ترکیبات آللی در جمعیت مورد مطالعه محاسبه شد. سپس، در نهایت ارتباط این تکرارها با بروز سرطان پروستات در جمعیت به کمک آزمون‌های  $\chi^2$ ، Pearson و Odds ratio (OR) مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

#### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵ آلل مختلف برای تکرار CA واقع در اینترون شماره‌ی ۲ ژن c-src و در محدوده‌ی ۱۳-۲۸ تکرار در افراد گروه شاهد و گروه مورد (مبتلایان به سرطان پروستات) مشاهده شد. از بین این آلل‌ها، آلل ۲۱ تکرار CA شایع‌ترین آلل ژن c-src در بین گروه مورد (۴۰/۵ درصد) و گروه شاهد (۴۶/۲ درصد) برآورد شد. با توجه به آزمون‌های آماری موجود در جدول، نسبت افزایش‌دهی  $OR = ۲/۳۱$  و سطح معنی‌داری  $P = ۰/۰۰۰۵$  تأیید می‌شود. بنابراین، احتمال ابتلای افراد حامل این آلل به سرطان پروستات در مقایسه با سایر افراد حدود ۲/۳ برابر بیشتر است و آلل ۲۲ تکرار CA، می‌تواند با خطر افزایش احتمال ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط باشد (جدول ۱). با توجه به نتایج جدول‌های ۱ و ۲، اختلاف قابل توجهی بین

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد مطالعه و بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲ و c-SRC و ابتلا به سرطان پروستات

ژنوتیپ	گروه شاهد [تعداد (درصد)]	گروه مورد [تعداد (درصد)]
۱۹/۱۳	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۱۹/۱۹	۲ (۱/۵۰)	۰ (۰)
۱۹/۲۰	۳ (۲/۲۲)	۲ (۱/۴۰)
۱۹/۲۱	۳ (۲/۲۲)	۱ (۰/۷۰)
۱۹/۲۲	۱ (۰/۷۴)	۱۰ (۷/۰۰)
۱۹/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۱۹/۲۶	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۱۹/۲۷	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۰/۱۵	۰ (۰)	۲ (۱/۴۰)
۲۰/۱۸	۲ (۱/۵۰)	۰ (۰)
۲۰/۲۰	۱۰ (۷/۴۰)	۴ (۲/۸۰)
۲۰/۲۱	۲۷ (۲۰/۰۰)	۱۹ (۱۳/۳۰)
۲۰/۲۲	۴ (۲/۹۶)	۱۵ (۱۵/۵۰)
۲۰/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۳ (۳/۰۰)
۲۰/۲۴	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۰/۲۵	۱ (۰/۷۴)	۳ (۲/۱۱)
۲۰/۲۶	۱ (۰/۷۴)	۲ (۱/۴۰)
۲۰/۲۷	۰ (۰)	۲ (۱/۴۰)
۲۰/۲۸	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۱/۱۵	۲ (۱/۵۰)	۰ (۰)
۲۱/۱۷	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۲۱/۱۸	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۱/۲۱	۲۶ (۱۹/۲۰)	۳۱ (۲۱/۸۰)
۲۱/۲۲	۱۷ (۱۲/۵۰)	۲۰ (۱۴/۰۰)
۲۱/۲۳	۸ (۵/۹۰)	۴ (۲/۸۰)
۲۱/۲۴	۲ (۱/۵۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۱/۲۵	۴ (۲/۹۶)	۲ (۱/۴۰)
۲۱/۲۶	۴ (۲/۹۶)	۲ (۱/۴۰)
۲۱/۲۷	۳ (۲/۲۲)	۳ (۲/۱۰)
۲۱/۲۸	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۲/۲۲	۱ (۰/۷۴)	۵ (۳/۵۲)
۲۲/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۱ (۰/۷۰)
۲۲/۲۴	۰ (۰)	۳ (۲/۱۰)
۲۲/۲۵	۰ (۰)	۱ (۰/۷۰)
۲۲/۲۶	۳ (۲/۲۲)	۰ (۰)
۲۳/۲۳	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۲۳/۲۴	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
۲۶/۱۴	۱ (۰/۷۴)	۰ (۰)
مجموع	۱۳۵	۱۴۲
آزمون OR برای ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲	آزمون $\chi^2$ برای ژنوتیپ‌های ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲	
فاصله‌ی اطمینان	میزان OR	نتیجه‌ی آزمون
برای ژنوتیپ ۱۹/۲۲ و ۲۰/۲۲	۵/۵	$P < \alpha$
۱/۰۹-۷۴/۲۰		تأیید ارتباط
	سطح خطا (α)	مقدار P
	۰/۰۵	۰/۰۰۰۱
	درجه‌ی آزادی	آماره‌ی آزمون
	۱	۱۳/۸۴

طبق نتایج حاصل از جدول بالا ژنوتیپ ۱۹/۲۲ و ۲۲/۲۰ می‌تواند با بروز سرطان پروستات ارتباطی منطقی داشته باشد.

## بحث

مطالعات نشان می‌دهد جهش‌هایی که در ژن c-src منجر به فعال شدن پروتئین Src می‌شوند، نقش مهمی در ترانسفورم کردن سلول‌های اپیتلیوم پروستات دارد (۸). مطالعات متعددی از همراهی دی‌نوکلئوتیدها با سرطان‌ها حکایت دارد (۹). توالی‌های تکراری پشت سر هم، رایج‌ترین ویژگی ژنوم یوکاریوتی هستند. در میان تکرارهای دی‌نوکلئوتیدی، تکرارهای CA/TG شایع‌ترین نوع توالی‌های ماهواره‌ای ریز در مهره‌داران و انسان هستند (۱۰). به تازگی، حافظی و همکاران پژوهشی در مورد ارتباط پلی‌مورفسم CA در ژن c-src و سرطان پستان انجام و نشان دادند که زنان دارای آلل ۲۲ تکرار CA، به طور معنی‌داری در خطر افزایش یافته‌ی سرطان پستان قرار دارند و زنان دارای ژنوتیپ ۲۲/۲۲، دارای بیشترین احتمال ابتلا به سرطان پستان (حدود ۴ برابر) در مقایسه با زنان دارای سایر ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد مطالعه هستند (۱۱). تا کنون مطالعه‌ای در مورد پلی‌مورفسم توالی تکراری CA در ایترون شماره‌ی ۱ ژن c-src و ارتباط آن با سرطان پروستات صورت نگرفته است.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که احتمال می‌رود بین آلل ۲۲ تکرار CA در ایترون شماره‌ی ۲ ژن src با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات، رابطه‌ی معنی‌داری وجود دارد ( $OR = ۲/۳$ ).  $P = ۰/۰۰۰۵$ ). ژنوتیپ‌های ۲۰/۲۲ و ۱۹/۲۲ رابطه‌ی قوی‌تری را با خطر ابتلا به سرطان پروستات نشان می‌دهند ( $P = ۰/۰۰۰۱$ ).  $OR = ۵/۴$ ). با توجه به این که ژن c-src به عنوان یک آنکوژن عمل می‌نماید و بیان بیش از حد یا کنترل نشده‌ی آن با خطر ابتلا به سرطان مرتبط است، این احتمال وجود دارد که وجود آلل ۲۲ سبب

افزایش بیان آن شود. DNA‌های ماهواره‌ای ریز (Short tandem repeats یا STRs) با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده‌ها و یا حتی خارج از توالی آن‌ها و به احتمال زیاد با تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند بر روی بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. STRها، همچنین با قرار گرفتن در ایترون‌ها و تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند در سرعت جدا شدن ایترون‌ها و در نتیجه بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند. از آن جایی که توالی‌های تکراری CA مورد بحث در ایترون ۲ ژن src و در مجاورت آگزون واقع است، تعداد تکرارها در این ناحیه، به احتمال زیاد فرایند پیرایش را تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث افزایش بیان و یا تولید ایزوفرم متفاوتی می‌شوند. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که بین تعداد تکرارهای CA در ژن c-src و خطر ابتلا به سرطان پروستات، رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد. از این رو، امکان آن وجود دارد که از این توالی تکراری، بتوان به عنوان نشانگر پیش‌آگهی سرطان پروستات بهره برد. مطالعات بیشتر بر روی جمعیت‌های مختلف و بررسی ارتباط این تکرارها با میزان بیان ژن c-src و ایزوفرم‌های آن برای تصدیق این ارتباط ژنتیکی مورد نیاز می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

در پایان، از حمایت معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان در راستای انجام این طرح، از کلیه‌ی همکاران بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان به خاطر در اختیار قرار دادن نمونه‌ی خون بیماران و کلیه‌ی افرادی که به صورت مادی و معنوی پژوهشگران را در انجام این پژوهش یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

## References

1. Araujo J, Logothetis C. Targeting Src signaling in metastatic bone disease. *Int J Cancer* 2009; 124(1): 1-6.
2. Reynolds AB, Rocznik-Ferguson A. Emerging roles for p120-catenin in cell adhesion and cancer. *Oncogene* 2004; 23(48): 7947-56.
3. Patel A, Sabbini H, Clarke A, Somanath PR. Novel roles of Src in cancer cell epithelial-to-mesenchymal transition, vascular permeability, microinvasion and metastasis. *Life Sci* 2016; 157: 52-61.
4. Varkaris A, Katsiampoura AD, Araujo JC, Gallick GE, Corn PG. Src signaling pathways in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33(2-3): 595-606.
5. Tatarov O, Mitchell TJ, Seywright M, Leung HY, Brunton VG, Edwards J. SRC family kinase activity is up-regulated in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10): 3540-9.
6. Usdin K. The biological effects of simple tandem repeats: Lessons from the repeat expansion diseases. *Genome Res* 2008; 18(7): 1011-9.
7. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(3): 1215.
8. Cai H, Babic I, Wei X, Huang J, Witte ON. Invasive prostate carcinoma driven by c-Src and androgen receptor synergy. *Cancer Res* 2011; 71(3): 862-72.
9. Zhang W, Gordon M, Yun J, Press O, Yang D, Groshen S, et al. Association between dinucleotide repeat(CA) polymorphism of nuclear factor kappa-bata(NF-KB) and local recurrence of stage II/III rectal cancer patients treated with chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(1): S423.
10. Zhang W, He L, Liu W, Sun C, Ratain MJ. Exploring the relationship between polymorphic (TG/CA)<sub>n</sub> repeats in intron 1 regions and gene expression. *Hum Genomics* 2009; 3(3): 236-45.
11. Hafezi G, Tavssoli M, Hemmati S, Safari F. The association between CA polymorphism in src gene and risk of breast cancer. *J Isfahan Med Sch* 2017; 35(419): 87-92. [In Persian].

## Association between the Length of a CA Dinucleotide Repeat in the c-src Gene and Risk of Prostate Cancer

Mohammad Amin Ezhehi<sup>1</sup>, Manoochehr Tavassoli<sup>2</sup>, Simin Hematti<sup>3</sup>, Forouzan Safari<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Src is a non-receptor protein tyrosine kinase that has a crucial role in signaling pathways involved in cell division, motility, adhesion, and survival in cells. To date, there has been no report on the association between polymorphism of CA dinucleotide repeat in the c-src gene and risk of prostate cancer. In this study, the association between CA polymorphism in intron 2 of the c-src gene and the risk of prostate cancer was investigated.

**Methods:** A group of 142 patients with prostate cancer and 135 healthy men were selected. Genomic DNA was extracted from white blood cells and desired sequence was amplified via the polymerase chain reaction (PCR). The number of CA repetitions was obtained using polyacrylamide gel electrophoresis and sequencing.

**Findings:** 15 different alleles were identified in 277 subjects; their distribution varied between 13 and 28 repeats. 22 repeat allele was associated with an increased risk of prostate cancer [Odds ratio (OR) = 2.31, P = 0.0005] and men with genotypes 22-CA/20-CA and 22-CA/19-CA were at higher risk of developing prostate cancer (OR = 5.5, P = 0.0001).

**Conclusion:** Our findings demonstrate that men with 22 CA repeat are at a significantly higher risk of prostate cancer. In conclusion, our result suggests a potential role for this microsatellite as a predictive marker of prostate cancer risk in Iranian men.

**Keywords:** Prostate cancer, c-src genes, Polymorphism, Microsatellites

**Citation:** Ezhehi MA, Tavassoli M, Hematti S, Safari F. Association between the Length of a CA Dinucleotide Repeat in the c-src Gene and Risk of Prostate Cancer. J Isfahan Med Sch 2018; 35(454): 1587-92.

1- MSc Student, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Manoochehr Tavassoli, Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir