DOI: 10.22122/jims.v36i475.9913 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و ششم/شماره‌ی ۴۷۵/هفته‌ی سوم خرداد ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۳۱ تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۳/۱۵

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم در ژن Xrcc3 با سرطان کولورکتال: یک مطالعه‌ی مورد– شاهدی

مجید متولی‌باشی[۱]، حلیمه رضایی[۲]، جعفر ملکی[۳]، شیدا خلیلیان[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان کولورکتال، سومین سرطان منجر به مرگ در کشورهای غربی محسوب می‌شود. سن بالا، چاقی، بی‌تحرکی، رژیم غذایی نامناسب و تغییرات ژنتیکی، از جمله عوامل خطر بروز این سرطان به شمار می‌رود. بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی با سرطان کولورکتال، زمینه‌ی بسیاری از تحقیقات اخیر بوده و پلی‌مورفیسم T۲۴۱M در ژن Xrcc3 مورد توجه قرار گرفته است.

روش‌ها: در این پژوهش مورد- شاهدی، ۹۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۸۳ فرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. DNA ژنومی از خون محیطی افراد استخراج و توزیع ژنوتیپی در محل پلی‌مورفیسم مذکور بررسی گردید. منطقه‌ی مورد نظر با استفاده از طراحی پرایمر و تکنیک Polymerase chain reaction (PCR) تشدید ژنی شد و ژنوتیپ نمونه‌ها با روش PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) تعیین گردید.

یافته‌ها: یافته‌ها حاکی از ارتباط آلل C از پلی‌مورفیسم T۲۴۱M با ابتلا به سرطان کولورکتال بود. همچنین، ارتباط معنی‌داری بین افزایش سن و سابقه‌ی فامیلی با بروز سرطان مشاهده شد. از طرف دیگر، مصرف سیگار با سرطان کولون رابطه‌ای را نشان نداد، اما نقش مؤثری در بروز و متاستاز سرطان رکتوم داشت.

نتیجه‌گیری: ارتباط پلی‌مورفیسم T۲۴۱M با افزایش خطر بروز سرطان کولورکتال در کنار سابقه‌ی فامیلی، سن بالا و مصرف سیگار، به عنوان عوامل خطر ابتلا به سرطان کولورکتال گزارش گردید. از این‌رو، نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، ضرورت بررسی و انجام تحقیقات گسترده‌تر در مطالعات بعدی را مشخص نمود.

واژگان کلیدی: سرطان کولورکتال، افزایش سن، جنسیت، مصرف سیگار

ارجاع: متولی‌باشی مجید، رضایی حلیمه، ملکی جعفر، خلیلیان شیدا. **بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم در ژن Xrcc3 با سرطان کولورکتال: یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۵): ۳۷۱-۳۶۶

مقدمه

سرطان کولورکتال (Colorectal cancer) به ایجاد سرطان در ناحیه‌ی کولون، رکتوم و زایده‌ی آپاندیس اطلاق می‌شود. این سرطان با مرگ و میر بالغ بر ۷۰۰ هزار نفر در سال، سومین سرطان شایع در جهان به شمار می‌رود (۱). همچنین، این سرطان به عنوان سومین و چهارمین سرطان شایع در زنان و مردان ایرانی گزارش شده است. سرطان کولورکتال در نواحی شمالی، شرقی و مرکزی ایران نسبت به نواحی جنوبی فراوانی بیشتری دارد؛ به طوری که میزان شیوع آن در تهران، ۲۰/۵۸ و در سیستان و بلوچستان ۲/۰۷ از هر ۱۰۰ هزار نفر در سال گزارش شده است (۲).

سن بالا، رژیم غذایی غنی از چربی و مقدار فیبر پایین، مصرف زیاد الکل، چاقی و بی‌تحرکی، قرارگیری در معرض پرتوها و مصرف سیگار، از جمله عوامل خطر (Risk factor) ایجادکننده‌ی سرطان کولورکتال می‌باشد (۳). در مقابل، مصرف زیاد فیبر، سبزیجات و اسیدهای چرب کوتاه زنجیر در رژیم غذایی به همراه فعالیت‌های بدنی مناسب، خطر ابتلا به این بیماری را کاهش می‌دهد (۴). رژیم غذایی نامناسب و تحرک پایین، باعث طولانی شدن زمان انتقال مواد در روده و در معرض قرار گرفتن سلول‌های اپیتلیال کولون و رکتوم با ترکیبات جهش‌زا می‌گردد (۵). بیماری ابتدا به صورت پولیپ‌های آدنومای (Adenomatous polyp) خوش‌خیم شروع می‌شود که می‌تواند به یک آدنومای پیشرفته با درجه‌ی دیسپلازی (Dysplasia) بالا و سپس به شکل تهاجمی سرطان، تکامل یابد (۶).

۱- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

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

نویسنده‌ی مسؤول: مجید متولی‌باشی

Email: mbashi@sci.ui.ac.ir

جدول ۱. طول و دمای ذوب پرایمرها

نوع پرایمر / ویژگی	رفت GAAGGTTTTCAGACGGTCGAGT	برگشت TCTGTCACCTGGAAGAGCACAGT
طول (جفت بازی)	۲۲	۲۳
دمای ذوب (درجه‌سانتی‌گراد)	۵۶	۵۷

در صورت عدم درمان سرطان‌های تهاجمی محدود به درون دیواره‌ی کولون، آن‌ها به گره‌های لنفی انتشار می‌یابند و سپس به مناطق دورتر متاستاز پیدا می‌کنند (۷).

حدود ۸۵ درصد از سرطان کولورکتال به دلیل تغییراتی است که نتیجه‌ی آن‌ها در ایجاد ناپایداری کروموزومی، آنیوپلوئیدی و غیر فعال شدن زود هنگام ژن Adenomatous polyposis coli (APC) [به همان شکلی که در Familial adenomatous polyposis (FAP) رخ می‌دهد]، مشاهده می‌شود. ۱۵ درصد باقی‌مانده در اثر بروز اختلالاتی است که ایجاد ناپایداری میکروساتلایت‌ها و نقص در عملکرد ژن‌های ترمیم عدم تطابق (Mismatch repair) مانند Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) را به دنبال دارد (۹-۸). در سال‌های اخیر ارتباط سرطان کولورکتال و ژن X-ray repair cross-complementing protein 3 (Xrcc3) به عنوان ژن شرکت‌کننده در مسیر ترمیم نوترکیبی هملوگ مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲-۱۰).

Xrcc3 نوعی پروتئین ضروری برای پایداری‌کروموزومی و ایجاد مقاومت سلولی در برابر پرتوها و برخی از عوامل شیمیایی می‌باشد که بر خلاف اهمیت آن در ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DNA از طریق مسیر ترمیم نوترکیبی ومولوگ، دانسته‌های کمی درباره‌ی خصوصیات بیوشیمیایی و عملکرد ویژه‌ی آن وجود دارد (۱۳). پلی‌مورفیسم T۲۴۱M با جابه‌جایی باز آلی تیمین (T) به جای سیتوزین (C) در اگزون ۷، به عنوان اصلی‌ترین پلی‌مورفیسم در ژن Xrcc3 گزارش شده است (۱۴). از طرف دیگر، تحقیقات اخیر ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور با سرطان‌های مختلف از جمله سرطان کولورکتال را به خوبی نشان داده است (۱۶-۱۵). در تحقیق حاضر، ارتباط پلی‌مورفیسم T۲۴۱M با ایجاد و متاستاز سرطان کولورکتال و تأثیر عوامل خطر از جمله سن، جنسیت و مصرف سیگار در بیماران مبتلا به این سرطان در بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان بررسی شد.

روش‌ها

نمونه‌های خون ۹۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال از بخش سرطان مردان و زنان بیمارستان سیدالشهدا (ع) جمع‌آوری گردید. ۸۳ نفر نیز به عنوان شاهد پس از تست‌های غربالگری سرطان کولورکتال به روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شدند. در ابتدا افراد رضایت خود را با تکمیل کردن فرم رضایت‌نامه اعلام نمودند. به منظور تعیین ژنوتیپ، ۱ میلی‌لیتر خون وریدی از افراد گرفته شد و به ویال‌های حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) منتقل گردید. نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان استخراج نگهداری شد. جهت استخراج DNA، از روش استخراج نمکی Miller استفاده شد (۱۷). تأیید کیفی باندهای حاصل از DNA استخراج شده، با استفاده از الکتروفورز با ژل آگارز ۱ درصد مورد بررسی قرار گرفت. به منظور بررسی و تکثیر قطعه‌ی ۵۰۳ جفت بازی حاوی پلی‌مورفیسم T۲۴۱M در ژن Xrcc3، یک جفت پرایمر (جدول ۱) با استفاده از بانک‌های ژنی و نرم‌افزار Oligo نسخه‌ی ۷ طراحی و با کمک تکنیک Polymerase chain reaction (PCR) تکثیر گردید (جدول ۲). پس از انجام PCR، محصولات بر روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شدند.

جهت تعیین ژنوتیپ افراد سالم و بیمار، از تکنیک PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) استفاده شد و محصولات PCR تحت تأثیر هضم آنزیمی، با آنزیم محدودکننده‌ی NlaIII (شکل ۱) به مدت بیش از ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفتند (جدول ۳). جایگاه شناسایی و برش این آنزیم، توالی ۴ نوکلئوتیدی (۵'-CATG-۳') می‌باشد.

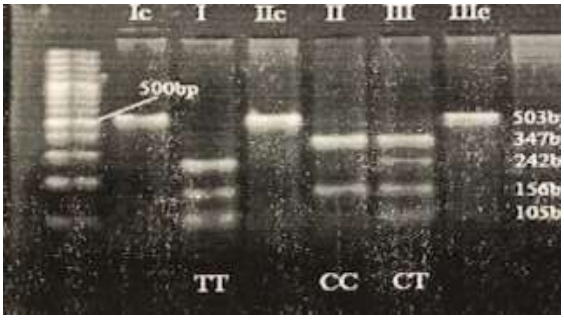
جدول ۲. جزییات تکثیر با استفاده از فرایند Polymerase chain reaction (PCR)

ناحیه‌ی تکثیر یافته	دناتوره‌ی اولیه		دناتوره		اتصال		تکثیر		تکثیر نهایی			تعداد
	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان	دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	زمان	سیکل	
۵۰۳ جفت باز	۹۴	سه دقیقه و ۳۰ ثانیه	۹۴	۴۰ ثانیه	۶۴	۳۰ ثانیه	۷۲	۴۰ ثانیه	۷۲	۱۵ دقیقه	۳۲	

جدول ۳. هضم آنزیمی محصول Polymerase chain reaction (PCR) با استفاده از آنزیم NlaIII

ماده	غلظت اولیه (واحد بین‌الملل بر میکرولیتر)	حجم لازم (میکرولیتر)	غلظت نهایی (واحد بر میکرولیتر)
محصول PCR	–	۵/۵۰	–
بافر G	۱۰ X	۰/۶۶	کمتر از ۱ X
آنزیم NlaIII	۵/۰۰	۰/۵۰	۰/۲۵
آب دو بار تقطیر	–	۳/۳۰	–

PCR: Polymerase chain reaction



شکل ۱. الکتروفورز محصولات (Polymerase chain reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) PCR-RFLP

شماره‌ی هر فرد در بالای شکل و ژنوتیپ هر فرد در قسمت پایین شکل مشخص شده است. در مورد فرد شماره‌ی I، علاوه بر جایگاه طبیعی برش آنزیم، در محل پلی‌مورفیسم یک جایگاه دیگر نیز وجود دارد و نتیجه‌ی برش آنزیم، ایجاد ۳ قطعه است. در فرد شماره‌ی II، تنها جایگاه برش طبیعی وجود دارد و ۲ قطعه ایجاد گردید. در فرد شماره‌ی III که هتروزیگوت است، ۴ قطعه ایجاد شد. نشانگر مورد استفاده دارای باندهایی با اختلاف طول ۱۰۰ جفت باز بود.

در محل پلی‌مورفیسم مورد بررسی افرادی که دارای آلل T هستند، جایگاه شناسایی و برش آنزیم وجود دارد؛ در حالی که در افراد واجد آلل C، جایگاه برش وجود ندارد (جدول ۴). بنابراین، با توجه به انجام برش آنزیمی تنها در یکی از آلل‌های پلی‌مورفیسم، می‌توان به راحتی ژنوتیپ فرد مورد بررسی را در محل پلی‌مورفیسم مشخص نمود.

با الکتروفورز نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱ درصد، ژنوتیپ هموزیگوت C دو باند ۳۴۷ و ۱۵۶ جفت بازی و ژنوتیپ هموزیگوت T نیز باندهای ۲۴۲، ۱۵۶ و ۱۰۵ جفت بازی را نشان داد. بدیهی است که در افراد هتروزیگوت C/T، چهار باند ۳۴۷، ۲۴۲، ۱۵۶ و ۱۰۵ جفت بازی مشاهده خواهد شد.

جهت بررسی سایر شاخص‌ها و میانکنش آن‌ها با پلی‌مورفیسم مذکور، اطلاعات مربوط از طریق پرسش‌نامه‌ی ارایه شده به بیماران و همچنین، پرونده‌ی پزشکی آن‌ها جمع‌آوری گردید. افراد سالم و بیمار تحقیق حاضر در محدوده‌ی سنی نزدیک به هم انتخاب شدند و میانگین سنی گروه سالم، ۵۳/۳۲ سال و گروه بیمار، ۵۳/۱۶ سال بود. برای بررسی تفاوت‌های موجود بین افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال از نظر توزیع ژنوتیپی، از آزمون χ^2 استفاده گردید. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نسبت شانس با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد برای تخمین ارتباط بین پلی‌مورفیسم مورد نظر و خطر رشد و تهاجم سرطان کولورکتال محاسبه شد. $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

پس از تعیین ژنوتیپ گروه‌های سالم و بیمار، توزیع ژنوتیپی هر سه نوع ژنوتیپ در بیماران و افراد سالم با هم مقایسه گردید که نتایج نشان دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار بین دو گروه در توزیع ژنوتیپ‌های مختلف بود. از ۹۰ بیمار، به ترتیب ۱۰، ۴۵ و ۳۵ نفر ژنوتیپ‌های TT، CT و CC داشتند؛ در حالی که افراد سالم واجد این سه نوع ژنوتیپ به ترتیب ۱، ۳۷ و ۲۵ از ۸۳ نفر بودند. در بررسی اولیه در گروه بیماران، افراد با ۱ یا ۲ آلل C بیشتر از گروه سالم بودند.

در بررسی دقیق‌تر و با مقایسه‌ی توزیع ژنوتیپی دو ژنوتیپ CC و TT در بیماران و افراد سالم، یافته‌های به دست آمده نشان داد که فراوانی ژنوتیپ CC در مقایسه با TT در بیماران حدود سه برابر گروه سالم می‌باشد ($P = ۰/۰۱۸$).

جدول ۴. فراوانی آلل‌های T و C درگروه‌های سالم و بیمار

آلل	گروه سالم [تعداد (درصد)]	گروه بیمار [تعداد (درصد)]	نسبت شانس (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	مقدار P
T	۴۰ (۴۸/۲)	۳۲ (۳۵/۵)	–	۰/۰۰۸
C	۴۳ (۵۱/۸)	۵۸ (۶۴/۵)	۱/۶۵۶ (۱/۱۴۲–۲/۴۰۲)	
مجموع	۸۳ (۱۰۰)	۹۰ (۱۰۰)	–	

بنابراین، دارا بودن ژنوتیپ CC نسبت به TT، خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را تا سه برابر افزایش می‌دهد. همچنین، با مقایسه‌ی ژنوتیپ CT با TT در دو گروه مشخص شدکه دارا بودن حتی یک آلل C، منجر به افزایش ۲/۵ برابری خطر ابتلا به بیماری می‌شود (P = ۰/۰۳۲). تنها ۶ نفر از ۸۳ فرد سالم سابقه‌ی ابتلا به سرطان را در یکی از بستگان نزدیک خود داشتند و این در حالی بود که ۳۸ نفر از ۹۰ بیمار دارای سابقه‌ی فامیلی ابتلا به سرطان بودند. نسبت شانس برابر با ۹/۳۷۸ نشان دهنده‌ی این امر است که داشتن سابقه‌ی فامیلی، موجب افزایش ۹ برابری خطر ابتلا به سرطان کولورکتال می‌شود.

از بین ۸۳ فرد سالم، ۱۱ نفر و از بین ۹۰ بیمار، ۲۱ نفر سابقه‌ی استعمال سیگار داشتند. با وجود بیشتر بودن فراوانی افراد سیگاری در بیماران و افزایش حدود ۲ برابری خطر بیماری (نسبت شانس = ۱/۹۹۲) با مصرف سیگار، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (P = ۰/۰۸۸). نکته‌ی جالب توجه در بررسی ارتباط مصرف سیگار با سرطان کولورکتال وقتی مشاهده شد که افراد دارای سرطان در بخش کولون و افراد دارای سرطان در بخش رکتوم به طور جداگانه بررسی شدند و یافته‌ها نشان داد که تنها ۳ نفر از ۲۱ فرد بیمار سیگاری مبتلا به سرطان کولون بودند و ۱۸ نفر از آن‌ها سرطان رکتوم داشتند. با وجود عدم ارتباط سرطان کولون با مصرف سیگار، خطر ابتلا به سرطان رکتوم در افراد سیگاری حدود ۳ برابر افراد دیگر است (نسبت شانس = ۲/۹۴۵). بنابراین، نتایج حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در مصرف یا عدم مصرف سیگار و خطر ابتلا به سرطان رکتوم بود (P = ۰/۰۱۰).

در گروه بیمار، ۵۰ مرد و ۴۰ زن و در گروه سالم، ۵۴ مرد و ۲۹ زن قرار داشتند که از نظر جنسیتی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (P = ۰/۲۰۲). در ۱۰ درصد (۹ نفر) از ۹۰ بیمار، متاستاز توموری به بافت‌های دیگر رخ داده بود که ۷ نفر از آن‌ها جزء کسانی بودند که سرطان در ناحیه‌ی رکتوم داشتند و تنها در ۲ نفر از آن‌ها سرطان اولیه در کولون مشاهده شده بود که این امر بیانگر احتمال متاستاز بیش از ۲ برابری سرطان رکتوم در مقایسه با سرطان کولون می‌باشد. همچنین، ۶ نفر از آن‌ها ژنوتیپ CC و ۳ نفر ژنوتیپ TT داشتند که با توجه به توزیع ژنوتیپی بیماران و کمتر بودن ژنوتیپ TT در مقایسه با C، تفاوت معنی‌داری بین این دو ژنوتیپ از نظر افزایش خطر بیماری مشاهده نگردید (P = ۰/۸۳۵).

بحث

T۲۴۱M، اصلی‌ترین پلی‌مورفیسم در ژن Xrcc3 می‌باشد (۱۸). در برخی از مطالعات ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و افزایش بروز خطر سرطان‌های پوست (۲۰–۱۹)، مثانه (۲۱)، سینه (۲۳–۲۲) و ریه (۲۴) گزارش شده است. نتایج پژوهش صورت گرفته در کشمیر نشان داد که ارتباط مثبتی بین پلی‌مورفیسم T۲۴۱M با سرطان کولورکتال (نسبت شانس = ۲/۵۳) وجود دارد (۲۵) که با یافته‌های تحقیق Ding و همکاران (نسبت شانس = ۰/۸۵) (۲۳) مغایرت داشت. مطالعه‌ای در رومانی به این نتیجه رسید که ارتباط بین پلی‌مورفیسم T۲۴۱M در ژن Xrcc3 با سرطان‌کولورکتال (نسبت شانس = ۳/۲۲) معنی‌دار می‌باشد (۲۶).

در مقایسه‌ی بیماران بررسی شده‌ی بیمارستان سیدالشهدا (ع) و گروه سالم در مطالعه‌ی حاضر، نتایجی مبنی بر ارتباط آلل C از پلی‌مورفیسم T۲۴۱M با ایجاد سرطان کولورکتال به دست آمد. این نتایج با افزایش تقریبی سه برابری خطر ابتلا برای افراد دارای ژنوتیپ CC و بیش از ۲/۵ برابری افراد دارای ژنوتیپ CT همراه است. از طرف دیگر، بین متاستاز تومور با پلی‌مورفیسم ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین، بین مصرف سیگار و سرطان در ناحیه‌ی کولون ارتباط معنی‌داری وجود ندارد، اما مصرف سیگار خطر ابتلا به سرطان در ناحیه‌ی رکتوم را تا حدود ۳ برابر افزایش می‌دهد. نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های تحقیقات Chen و همکاران (۲۷) و Barrow و همکاران (۲۸) همخوانی داشت. بر اساس مطالعات آنان، سرطان در ناحیه‌ی رکتوم با مصرف سیگار چندین برابر افزایش می‌یابد (۲۸–۲۷). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین جنسیت بیماران با ایجاد و متاستاز سرطان کولورکتال ارتباط معنی‌داری وجود ندارد، اما بررسی سابقه‌ی فامیلی این عامل را به عنوان یک عامل خطر اصلی برای ایجاد سرطان کولورکتال معرفی کرد؛ به طوری که وجود فرد مبتلا به سرطان در بین بستگان نزدیک، خطر ابتلا به بیماری را تا بیش از ۹ برابر افزایش می‌دهد. در تحقیقات آینده بررسی ارتباط عوامل مهمی از جمله رژیم غذایی، مصرف مشروبات الکلی و همچنین، میان‌کنش بین ژن‌های مختلف دخیل در ایجاد بیماری با ژن Xrcc3 ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهش و فن‌آوری و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان، سازمان انتقال خون و بیمارستان سیدالشهدا (ع) که در انجام پژوهش حاضر همکاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review. World J Gastroenterol 2017; 23(33): 6049-58.
2. Khosravi SF, Ayubi E, Khazaei S, Sani M, Mansouri HS, Khazaei S, et al. Geographic distribution of the incidence of colorectal cancer in Iran: A population-based study. Epidemiol Health 2017; 39: e2017020.
3. Rafiemanesh H, Pakzad R, Abedi M, Kor Y, Moludi J, Towhidi F, et al. Colorectal cancer in Iran: Epidemiology and morphology trends. EXCLI J 2016; 15: 738-44.
4. van der Beek CM, Dejong CHC, Troost FJ, Masclee AAM, Lenaerts K. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. Nutr Rev 2017; 75(4): 286-305.
5. Vargas AJ, Wertheim BC, Gerner EW, Thomson CA, Rock CL, Thompson PA. Dietary polyamine intake and risk of colorectal adenomatous polyps. Am J Clin Nutr 2012; 96(1): 133-41.
6. Walsh C. Colorectal polyps: Cancer risk and classification. Gastrointestinal Nursing 2017; 15(5): 26-32.
7. Govaert KM, Jongen JMJ, Kranenburg O, Borel Rinkes IHM. Surgery-induced tumor growth in (metastatic) colorectal cancer. Surg Oncol 2017; 26(4): 535-43.
8. Sakita JY, Gasparotto B, Garcia SB, Uyemura SA, Kannen V. A critical discussion on diet, genomic mutations and repair mechanisms in colon carcinogenesis. Toxicol Lett 2017; 265: 106-16.
9. Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. World J Gastroenterol 2015; 21(21): 6470-8.
10. Namazi A, Abedinzadeh M, Nourbaksh P, Neamatzadeh H. Association between the XRCC3 Thr241Met polymorphism and risk of colorectal cancer: a meta analysis of 5,193 cases and 6,645 controls. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16(6): 2263-8.
11. Krupa R, Sliwinski T, Wisniewska-Jarosinska M, Chojnacki J, Wasylecka M, Dziki L, et al. Polymorphisms in RAD51, XRCC2 and XRCC3 genes of the homologous recombination repair in colorectal cancer--a case control study. Mol Biol Rep 2011; 38(4): 2849-54.
12. Zhao Y, Deng X, Wang Z, Wang Q, Liu Y. Genetic polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 and risk of colorectal cancer in Chinese population. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13(2): 665-9.
13. Alayev A, Salamon RS, Manna S, Schwartz NS, Berman AY, Holz MK. Estrogen induces RAD51C expression and localization to sites of DNA damage. Cell Cycle 2016; 15(23): 3230-9.
14. Ji RB, Qian YS, Hu AR, Hu YR. DNA repair gene XRCC3 T241M polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population: a meta-analysis. Genet Mol Res 2015; 14(4): 15988-96.
15. Mucha B, Przybylowska-Sygut K, Dziki AJ, Dziki L, Sygut A, Majsterek I. Association of Thr241Met polymorphism of XRCC3 gene with risk of colorectal cancer in the Polish population. Pol J Pathol 2013; 64(3): 185-90.
16. Motovali-Bashi M, Maleki J, Hemmati S, Korbekandi H. Corelation of homologous recombination repair system by studying a single-nucleotide polymorphism in xrcc3 gene with initiation and progression of colorectal cancer. J Isfahan Med Sch 2011; 29(137): 518-25. [In Persian].
17. Al-Shuhaib Mohammed Baqur SA. A universal, rapid, and inexpensive method for genomic DNA isolation from the whole blood of mammals and birds. J Genet 2017; 96(1): 171-6.
18. He XF, Wei W, Li JL, Shen XL, Ding DP, Wang SL, et al. Association between the XRCC3 T241M polymorphism and risk of cancer: evidence from 157 case-control studies. Gene 2013; 523(1): 10-9.
19. Surdu S, Fitzgerald EF, Bloom MS, Boscoe FP, Carpenter DO, Haase RF, et al. Polymorphisms in DNA repair genes XRCC1 and XRCC3, occupational exposure to arsenic and sunlight, and the risk of non-melanoma skin cancer in a European case-control study. Environ Res 2014; 134: 382-9.
20. Figl A, Scherer D, Nagore E, Bermejo JL, Botella-Estrada R, Gast A, et al. Single-nucleotide polymorphisms in DNA-repair genes and cutaneous melanoma. Mutat Res 2010; 702(1): 8-16.
21. Savina NV, Nikitchenko NV, Kuzhir TD, Rolevich AI, Krasny SA, Goncharova RI. The Cellular Response to Oxidatively Induced DNA Damage and Polymorphism of Some DNA Repair Genes Associated with Clinicopathological Features of Bladder Cancer. Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 5710403.
22. Shadrina AS, Ermolenko NA, Boyarskikh UA, Sinkina TV, Lazarev AF, Petrova VD, et al. Polymorphisms in DNA repair genes and breast cancer risk in Russian population: a case-control study. Clin Exp Med 2016; 16(1): 21-8.
23. Ding P, Yang Y, Cheng L, Zhang X, Cheng L, Li C, et al. The relationship between seven common polymorphisms from five DNA repair genes and the risk for breast cancer in northern Chinese women. PLoS One 2014; 9(3): e92083.
24. Liu HX, Li J, Ye BG. Correlation between gene polymorphisms of CYP1A1, GSTP1, ERCC2, XRCC1, and XRCC3 and susceptibility to lung cancer. Genet Mol Res 2016; 15(4).
25. Nissar S, Sameer AS, Lone TA, Chowdri NA, Rasool R. XRCC3 Thr241Met gene polymorphism and risk of colorectal cancer in Kashmir: a case control study. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(22): 9621-5.
26. Procopciuc LM, Osian G, Iancu M. Colorectal Cancer Carcinogenesis: a Multivariate Genetic Model in a Cohort of Romanian Population. Clin Lab 2017; 63(4): 647-58.
27. Chen K, Xia G, Zhang C, Sun Y. Correlation between smoking history and molecular pathways in sporadic colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015; 8(3): 3241-57.
28. Barrow TM, Klett H, Toth R, Bohm J, Gigic B, Habermann N, et al. Smoking is associated with hypermethylation of the APC 1A promoter in colorectal cancer: the ColoCare Study. J Pathol 2017; 243(3): 366-75.

DOI: *10.22122/jims.v36i475.9913* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 36, No. 475, 3rd Week, June 2018**

Received: 12.04.2018 Accepted: 21.05.2018 Published: 05.06.2018

The Association between Polymorphism of Xrcc3 Gene and Colorectal Cancer: A Case-Control Study

Majid Motovali-Bashi[1], Halimeh Rezaei[2], Jafar Maleki[3], Sheyda Khalilian[3]

Original Article

Abstract

Background: Colorectal cancer is the third cancer which results in death in western countries. Some of the risk factors of this cancer are age, inadequate diet, obesity, inactivity, genetic changes, etc. Considering the relationship between genetic changes with colorectal cancer is the subject of recent studies, and one of the subjects which have been focused is T241M polymorphism in Xrcc3 gene.

Methods: In this case-control study, 90 patients with colorectal cancer and 83 healthy people were included. Genomic DNA was extracted from peripheral blood, and genotype distribution in the region of polymorphism was studied. By designing of primers, the considered area was amplified and genotyped using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) method.

Findings: We observed the association between T241M polymorphism and colorectal cancer. Besides, there was a meaningful relationship between aging and family history with this cancer. On the other hand, smoking was not associated with colon cancer, but it also showed a significant role in the incidence and metastasis of rectal cancer.

Conclusion: The relationship between T241M polymorphism and increased risk of colorectal cancer, along with family history of cancer, old age, and smoking were reported as risk factors for colorectal cancer. Therefore, the results of this research can show the need for further investigation in subsequent studies.

Keywords: Colorectal cancer, Aging, Gender, Smoking

Citation: Motovali-Bashi M, Rezaei H, Maleki J, Khalilian S. **The Association between Polymorphism of Xrcc3 Gene and Colorectal Cancer: A Case-Control Study.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(475): 366-71.

1- Associate Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- PhD Student, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3- MSc Student, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Motovali-Bashi, Email: mbashi@sci.ui.ac.ir