مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و هشتم/شماره ۱۱۹/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۸۹

مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۲۶ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۳

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در محدوده‌ی اصفهان*

سید مرتضی جوادی راد [۱]، منوچهر توسلی [۲]، دکتر سیمین همتی [۳]

خلاصه

مقدمه: مقدمه: فاکتور رشد شبه انسولینی شماره‌ی ۱ (IGF-I) یک عضو از خانواده‌ی بزرگ پلی‌پپتیدهای تک زنجیره‌ای مشابه پروتئین پیش‌ساز انسولین است. این ژن رشد سلولی را افزایش می‌دهد. هدف این پژوهش، بررسی پلی مورفیسم ستوزین-آدنین (CA) واقع در پروموتور ژن IGF-I در بین مبتلایان به سرطان پستان و افراد سالم و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان است.

روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی مورد شاهدی بود که بر روی ۱۰۰ نفر بیمار و ۱۰۰ نفر شاهد انجام شد. پس از استخراج DNA از خون افراد مورد مطالعه، توالی مورد نظر توسط تکنیک Polymerase Chain Reaction(PCR) تکثیر گردید و تعداد تکرار CA و توالی آن به وسیله‌ی الکتروفورز بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید به دست آمد.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان دهنده‌ی این بود که پراکندگی آللی ژن IGF-I در جمعیت اصفهان بین ۱۱ تا ۲۳ تکرار متغیر بوده و بیشترین فراوانی آللی در بین بیماران و افراد شاهد متعلق به آلل $(CA)_{۱۹}$ است. همچنین، زنان دارای توالی‌های تکراری بزرگ‌تر از ۱۹ تکرار CA در خطر فزاینده‌ای برای ابتلا به سرطان پستان قرار دارند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بین تعداد توالی تکراری ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان رابطه‌ی مستقیمی وجود دارد. به عبارت دیگر، افزایش تعداد تکرار CA (بیشتر از ۱۹) واقع در پروموتور ژن IGF-I ریسک ابتلا به سرطان پستان در زنان را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، توالی تکراری CA، پلی‌مورفیسم.

مقدمه

سرطان پستان در اثر تجمع آسیب‌های ژنتیکی در سلول‌های نرمال اپیتلیال بافت پستان و کسب فنوتیپ های بدخیم بروز می‌کند. سرطان پستان شیوع بالایی در بین زنان دارد به طوری که حدود ۱۰ درصد زنان در طول عمر خود مبتلا به این بیماری تشخیص داده می‌شوند (۱). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که سرطان پستان با رشد رو به افزایش خود، به یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در میان زنان ایرانی تبدیل شده و از هر ۱۰۰۰۰۰ زن، ۱۲۰ نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند (۳;۲). اغلب سرطان‌های پستان تک گیر (Sporadic) بوده و به صورت چندژنی (Multigenic) بروز می‌کنند (۴). تعداد دقیق ژن‌هایی که در جمعیت‌ها باعث خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شوند مشخص نیست.

یکی از جدیدترین و جذاب‌ترین ژن‌های کاندید در بروز سرطان پستان ژن فاکتور رشد شبه انسولینی شماره‌ی۱ (IGF-I) است که پروتئینی به همین نام تولید می‌کند (۵). IGF-I یک عضو از خانواده‌ی بزرگ

* این مقاله حاصل پایان نامه دوره کارشناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

[۱] دانشجو، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] استادیار، گروه پرتو درمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: منوچهر توسلی
Email: Tavassoli@yahoo.com

www.mui.ac.ir

پلی‌پپتیدهای تک زنجیره‌ای به وزن ۷۰ کیلودالتون است که از لحاظ ساختاری بسیار مشابه پروتئین پیش ساز انسولین(Pro-Insuline) است (۶). IGF-I از طریق رسپتور تیروزین‌کینازی خود که IGF-I receptor نامیده می‌شود، موجب به راه افتادن دو مسیر آبشاری انتقال پیام MAP-Kinase و PI3 kinase (۷;۶) و رشد سلولی می‌شود (۸). IGF-I با وجود شباهت بسیار زیاد به انسولین، بسیار اختصاصی عمل می‌کند و ۱۰۰ مرتبه قوی‌تر از انسولین به رسپتور خود وصل می‌شود (۹). عملکرد IGF-I توسط هورمون رشد Growth Hormone(GH)، کنترل می‌شود و با تنظیم میزان سرمی IGF-I توسط هورمون رشد، رشد صحیح بدن صورت می‌گیرد (۱۰).

نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهد که یک ناحیه‌ی چند شکل از تکرارهای دو نوکلئوتیدی سیتوزین-آدنین $(CA)_n$، که ۱ کیلوباز بالادست نقطه‌ی شروع رونویسی ژن IGF-I قرار دارد، می‌تواند نقش مهمی در استعداد افراد به سرطان داشته باشد. $(CA)_n$ ممکن است به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم مسئول تنظیم سطوح IGF-I از طریق GH هم باشد. با این همه تاکنون شواهدی مبنی بر وجود یک ارتباط معنی‌دار بین سطوح پلاسمایی IGF-I و $(CA)_n$ مشاهده نشده است (۵). برخی گزارشات نشان داده‌اند که در هموزیگوت‌های حامل آلل $(CA)_{۱۹}$ سطوح بالاتری از IGF-I در مقایسه‌ی با افراد فاقد آلل $(CA)_{۱۹}$ مشاهده می‌شود (۱۱-۱۳). اما برخی دیگر از مطالعات کاهش سطح IGF-I را در هموزیگوت‌های حامل آلل $(CA)_{۱۹}$ نشان داده‌اند (۱۴-۱۶). در برخی دیگر نیز هیچ ارتباطی بین $(CA)_n$ و سطح IGF-I وجود نداشت(۱۷-۱۹).

در این مطالعه پلی‌مورفیسم ژن IGF-I در یک جمعیت ساکن اصفهان بررسی و با دیگر جمعیت‌ها مقایسه شد. همچنین ارتباط این پلی‌مورفیسم با سر طان پستان در این جمعیت مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی مورد شاهدی بود که بر روی ۱۰۰ زن ۲۶-۷۴ ساله‌ی مبتلا به سرطان پستان انجام شد. زنان مورد مطالعه در بیمارستان سیدالشهدای اصفهان تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی بودند. گروه کنترل از بین زنانی که برای بررسی سلامتی خود به این بیمارستان مراجعه کرده بودند و به صورت متناسب با گروه مورد انتخاب شد . از افراد گروه مورد و شاهد جهت بررسی ژن مورد مطالعه خون تام گرفته شد. اطلاعات مربوط به سن شروع بیماری و سابقه‌ی فامیلی ابتلا به سرطان پستان (در خویشاوندان درجه‌ی یک و دو) از پرونده‌ی افراد مورد مطالعه استخراج گردید. از نمونه‌ی خون افراد مورد مطالعه DNA به روش رسوب‌دهی نمکی (Salting out) استخراج گردید و ناحیه پروموتوری ژن IGF-I توسط پرایمرهای پیشین (پرایمر پیشرو: 5'GCTAGCCAGCTGGTGTTATT-3' و پرایمر پیرو: 5'-ACCACTCTGGGAGAAGGGTA-3') تکثیر شد (۲۰). واکنش‌زنجیر پلیمراز در حجم نهایی ۵۰ میکرولیتر حاوی ۱۰۰-۵۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ ماکرومولار dNTPs، ۱۰۰ نانومولار از هر یک از پرایمرهای پیشرو و پیرو، ۱/۵ میلی‌مولار Mgcl2، ۲/۵ میکرولیتر از ۱۰x بافر PCR و ۲ واحد آنزیم SmarTag DNA Polymerase در دستگاه Mastercycler شرکت Eppendorf انجام شد. بعد از

www.mui.ac.ir

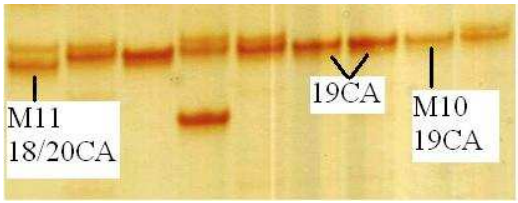
واسرشت شدن اولیه در ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۳ سیکل PCR با دمای ۹۴ درجه به مدت ۱ دقیقه برای واسرشت شدن رشته‌ها، ۵۳ درجه به مدت ۱ دقیقه جهت اتصال پرایمرها و ۷۲ درجه به مدت ۱ دقیقه برای گسترش پرایمرها انجام شد. یک سیکل انتهایی ۱۰ دقیقه‌ای در دمای ۷۲ درجه نیز جهت تکثیر توالی‌های ناقص در نظر گرفته شد. محصولات حاصل از واکنش زنجیر پلیمراز بعد از بهینه سازی توسط ژل آگارز ۱ درصد تایید و جهت بررسی پلی‌مورفیسم ژن IGF-I از الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید ۱۰ درصد معمولی (non-denaturing PAGE) استفاده شد. ژل توسط روش نیترات نقره رنگ‌آمیزی و نتایج توسط اسکنر ثبت شد. بعد از مشاهده‌ی پلی‌مورفیسم، فراوان‌ترین آلل هموزیگوت در ژل‌های رنگ‌آمیزی شده (نمونه‌ی۱۰) به همراه یک نمونه‌ی هتروزیگوت (شماره‌ی ۱۱) توسط کیت استخراج DNA از ژل آگارز شرکت فرمنتاز خالص‌سازی شدند. سپس جهت تعیین توالی به شرکت سیناژن (www.cinnagen.com) ارسال تا به عنوان مارکر آللی مورد استفاده قرار گیرند. به کمک این مارکرها طول تکرار آلل‌های بیمار و شاهد، تعیین و فراوانی آللی ژن IGF-I محاسبه گردید.

پس از ورود اطلاعات جمع‌آوری شده بررسی‌های آماری به کمک نرم افزار SISA انجام شد. ابتدا فراوانی ترکیبات آللی و آلل‌های ژن IGF-I در جمعیت مورد مطالعه، تعیین شد. در نهایت ارتباط این تکرارها با بروز سرطان در جمعیت به کمک آزمون χ^2 و Ratio Odd (OR) توسط آزمون رگرسیون محاسبه شد.

با توجه به تعدد ترکیبات آللی، آلل‌ها در دو گروه کوتاه‌تر یا مساوی ۱۹ تکرار (S) و بلندتر از ۱۹ تکرار (L) و ترکیبات آللی در سه گروه ژنوتیپی SS، LL و SL تقسیم شدند.

یافته‌ها

با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی، برای اندازه‌گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی CA واقع در پروموتور ژن IGF-I، بررسی‌های بعدی محصول PCR بر روی ژل پلی‌اکریل آمید ۱۰ درصد انجام شد (شکل۱).



شکل۱- تصویر ژل پلی اکریل‌آمید ۱۰ درصد جهت بررسی پلی مورفیسم ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I.

در اینجا علاوه بر مارکر ۱۰۰ جفت باز (M)، از محصول PCR نمونه‌های شماره‌ی ۱۰ (M10) و ۱۱ (M11) بعد از تعیین توالی، به عنوان مارکر مخصوص آلل استفاده شد. نمونه‌ی شماره‌ی ۱۰ آلل رایج در جمعیت بود.

پراکندگی تکرار آللی ژن IGF-I در جمعیت اصفهان بین ۱۱ تا ۲۳ بود (جدول شماره‌ی۱). بیشترین فراوانی آللی در بین بیماران و افراد شاهد متعلق به آلل $(CA)_{19}$ به ترتیب با فراوانی ۶۵/۶ درصد و ۷۶/۳ درصد، بود. به این ترتیب آلل $(CA)_{19}$ با فراوانی ۷۰/۹ درصد و آلل $(CA)_{20}$ با فراوانی ۱۴/۰۵ درصد رایج‌ترین آلل‌ها در میان کل افراد مورد بررسی بودند. کمیاب‌ترین آلل‌ها در میان کل افراد مورد بررسی، آلل‌های $(CA)_{23}$ با فراوانی ۰/۲ درصد و $(CA)_{16}$ با فراوانی ۰/۴ درصد بودند. آلل‌های LL در

www.mui.ac.ir

جدول ۱. فراوانی آلل های مختلف در بین بیماران، افراد شاهد و کل افراد مورد آزمایش

آلل	بیماران (درصد)	افراد شاهد (درصد)	کل افراد مورد بررسی (درصد)
۱۱	۳/۹	۲/۸	۳/۴
۱۶	۰/۲	۰/۵	۰/۴
۱۷	۱/۲	۱/۲	۱/۲
۱۸	۱/۴	۶/۶	۴/۰
۱۹	۶۵/۵	۷۶/۳	۷۰/۹
۲۰	۱۹/۶	۸/۵	۱۴/۰۵
۲۱	۵/۸	۳/۳	۴/۶
۲۲	۲/۲	۰/۵	۱/۴
۲۳	۰/۲	۰/۲	۰/۲
جمع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

افراد بیمار ۲/۲ برابر بیشتر از افراد سالم و آلل‌های SS در افراد سالم ۱/۵ برابر بیماران بودند. در نتیجه، فراوانی آلل $(CA)_{19}$ در افراد شاهد بیشتر از بیماران و فراوانی آلل $(CA)_{20}$ در بیماران بیشتر از افراد شاهد بود. بنابراین، احتمالا آلل $(CA)_{20}$ به همراه آلل‌های بزرگ‌تر در ایجاد استعداد افراد نسبت به ابتلا به سرطان پستان نقش بیشتری دارند.

همچنین، در افراد مورد بررسی ۱۶ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف مشاهده شد که در این میان ترکیب آللی ۱۹/۱۹ بیشترین فراوانی را در هر دو گروه بیمار (۵۶ درصد) و شاهد (۷۱ درصد) به خود اختصاص داده بود. ترکیبات آللی ۱۸/۱۸، ۲۰/۱۷، ۲۳/۱۹ فقط در افراد شاهد و ترکیبات آللی ۲۰/۱۱، ۲۱/۲۰، ۲۲/۲۰، ۲۲/۲۱، ۲۳/۲۱، و۲۲/۲۲ فقط در بیماران مشاهده شد. بنابراین، ژنوتیپ‌های SS بیشتر در افراد شاهد و ژنوتیپ‌های LL بیشتر در بیماران مشاهده گردید که با توجه به فراوانی‌های آللی جدول شماره‌ی ۱، قابل انتظار بود. در جدول شماره‌ی۲ توزیع فراوانی هر ترکیب آللی در بین بیماران و افراد شاهد خلاصه شده است.

آزمون رگرسیون لجستیک نشان داد که طول توالی تکراری CA به عنوان یک عامل موثر در بروز سرطان پستان در گروه بیماران نقش ایفا می‌کند (جدول شماره‌ی ۳)، به این ترتیب که هموزیگوت‌های LL استعداد بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان داشتند. به عبارت دیگر، در زنان اصفهان با افزایش تعداد تکرار توالی دو نوکلئوتیدی CA در پروموتور ژن IGF-I، خطر ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد. همانگونه که در جدول نشان داده شده است در میان افراد با آلل‌های بلند (LL)، OR ژنوتیپ ۲۰/۲۰ به طور بسیار واضحی نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها بیشتر بوده است که با توجه به فاصله‌ی اطمینان این تفاوت معنی‌دار نبود.

همچنین، نتایج مطالعات آماری جدول شماره‌ی ۳ نشان می‌دهد که آلل‌های کوتاه (ژنوتیپ‌های SS) یک عامل محافظتی برای ابتلا به سرطان پستان بودند که در میان افراد با ژنوتیپ SS، هموزیگوت‌های ۱۹/۱۹ نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها مقاومت بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان نشان دادند.

www.mui.ac.ir

جدول ۲. فراوانی و درصد انواع ترکیبات آللی مشاهده شده در بین بیماران و افراد شاهد

ژنوتیپ	تکرار CA		افراد بیمار	افراد شاهد
	آلل ۱	آلل ۲	تعداد	تعداد
	۱۱	۱۹	۳	۳
	۱۶	۱۹	۱	۱
SS	۱۷	۱۹	۲	۱
	۱۸	۱۸	۰	۵
	۱۹	۱۹	۵۶	۷۱
مجموع SS			۶۲	۸۱
	۱۱	۲۰	۱	۰
	۱۷	۲۰	۰	۱
	۱۸	۲۰	۲	۲
	۱۸	۲۱	۱	۱
SL	۱۹	۲۰	۹	۳
	۱۹	۲۱	۷	۴
	۱۹	۲۲	۱	۱
	۱۹	۲۳	۰	۱
مجموع SS			۱۹	۱۳
	۲۰	۲۰	۱۳	۵
	۲۰	۲۱	۱	۰
	۲۰	۲۲	۱	۰
LL	۲۱	۲۱	۱	۱
	۲۱	۲۲	۱	۰
	۲۱	۲۳	۱	۰
	۲۲	۲۲	۱	۰
مجموع LL			۱۹	۶
کل			۱۰۰	۱۰۰

S: آللهایی که تعداد تکرار آنها ۱۹ و کمتر از ۱۹ است.

L: آللهایی که تعداد تکرار آنها بیشتر از ۱۹است.

جدول ۳. بررسی ارتباط بین ژنوتیپهای مختلف و ریسک ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان

نوع ترکیب آللی	OR	فاصلهی اطمینان ۹۵ درصد	p-value
LL	۳/۷۵۳۱	۱/۴۳۰۸ – ۹/۸۴۴۳	۰/۰۰۴۶
SS	۰/۳۸۲۷	۰/۲۰۱۳ – ۰/۷۲۷۶	۰/۰۰۲۹
۲۰/۲۰	۲/۸۳۹۱	۰/۹۷۲۲ – ۸/۲۹۰۶	۰/۰۴۸
۲۹/۲۹	۰/۵۱۹۸	۰/۲۸۹۵ – ۰/۹۳۳۳	۰/۰۲۷

www.mui.ac.ir

جدول ۴. بررسی ارتباط بین طول توالی تکراری CA با دو فاکتور سابقه‌ی فامیلی و سن ابتلا به بیماری

عوامل مورد نظر	OR	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	p-value
سابقه‌ی فامیلی مثبت	۰/۲۴۶۵-۱/۷۴۱۲	۰/۶۵۵۱	۰/۳۹۴۰
سن ابتلا	۰/۷۷۴۷-۳/۸۱۴۳	۱/۷۱۹	۰/۱۸۰۰

در مرحله‌ی بعد ارتباط بین طول تکرار CA در ژن IGF-I با دو فاکتور توارث و سن شروع بیماری بررسی شد (جدول شماره‌ی ۴). سپس، این اطلاعات توسط آزمون رگرسیون بررسی شدند. نتایج این بررسی آماری نشان داد که وجود یا عدم سابقه‌ی ابتلا به سرطان پستان در بستگان درجه‌ی یک و دو بر روی CA اثر معنی‌داری ندارد. همچنین، هیچ ارتباط معنی داری بین طول توالی تکراری CA و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که قبل یا بعد از سن ۵۰ سالگی به سرطان مبتلا شده‌اند وجود ندارد.

بحث

در این پژوهش الگوی پراکندگی و فراوانی آلل ها و ژنوتیپ‌های مختلف توالی تکراری CA ژن IGF-I در منطقه‌ی اصفهان مشخص گردید.نتایج این مطالعه نشان داد که آلل‌های LL یک عامل خطر برای بروز سرطان محسوب می‌شوند. این در حالی است که آلل‌های SS اثر محافظتی دارند.

نتایج مطالعه‌ی Figer و همکارانش نشان داد که ناحیه پروموتوری ژن IGF-I در زنان یهودی، دارای پلی‌مورفیسم توالی تکراری CA بوده و آلل رایج در بین هر دو گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم ۱۹۲ جفت باز ($(CA)_{19}$) طول دارد (۴). به علاوه نتایج این مطالعه نشان دادند که آلل‌های کوتاه‌تر از آلل ۱۹۲ جفت بازی در بیماران شایع‌تر از افراد سالم هستند. نتیجه‌ی مطالعه‌ی Figer با نتیجه این مطالعه مطابقت نداشت.یکی از تفاوت‌های عمده‌ی این دو مطالعه در نژاد زنان مورد بررسی است.

Fletcher و همکارانش در مقاله‌ی مروری با جمع آوری کلیه‌ی مقالات انگلیسی زبان منتشر شده بین سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۳، به بررسی نقش پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I، غلظت سرمی این پروتئین و خطر ابتلا به سرطان پستان، پرداختند. ایشان ابراز داشتند که مطالعات بیشتری برای اثبات ارتباط بین پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I و افزایش بروز سرطان پستان نیاز است(۵).

Cleveland و همکارانش با مطالعه ۳۰۰۰ نفر از افراد سالم و مبتلا به سرطان پستان نشان دادند که پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I، با سرطان پستان ارتباط دارد و زنان دارای توالی‌های تکراری کوچک‌تر از ۱۹ تکرار خطر فزاینده‌ای در ابتلا به سرطان پستان (OR=۳/۳۱، ۱/۴۷-۷/۴۸ :۹۵درصدCI) دارند (۲۱). ایشان نشان دادند که آلل رایج در بین بیماران و گروه شاهد دارای ۱۹ تکرار (۱۹۲ جفت باز) بوده و آلل رایج بعدی دارای ۲۰ تکرار است که با نتایج مطالعه‌ی ما مشابهت دارد. ایشان همچنین، نشان دادند که در افراد سالم آلل‌های بزرگتر از ۱۹ تکرار رایج‌تر از افراد بیمار است و بین طول توالی تکراری دو نوکلئوتیدی CA و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان رابطه‌ی معکوس وجود دارد که این ارتباط در مطالعه‌ی ما به صورت مستقیم بود.

www.mui.ac.ir

بر اساس نتایج این تحقیق و برای اولین بار نشان داده شد که بین طول توالی تکراری CA و افزایش رسیک ابتلا به سرطان رابطه‌ی مستقیم وجود دارد که با نتایج مطالعات قبلی متفاوت است.

Rietveld و همکارانش نشان دادند که آلل‌های متفاوت ناحیه‌ی پروموتوری ژن IGF-I، در بین نژادهای مختلف، شیوع متفاوتی دارند؛ چنانچه، آلل $(CA)_{19}$ و $(CA)_{18}$ به ترتیب در بین سفیدپوستان و سیاه‌پوستان (آمریکایی‌های آفریقایی) رایج هستند و فراوانی آلل $(CA)_{19}$ در بین سفیدپوستان به صورت معنی‌داری بالاتر از سیاه‌پوستان است (۲۲). بر اساس نتایج این تحقیق، آلل رایج در بین زنان اصفهانی نیز $(CA)_{19}$ و مشابه سفیدپوستان است. توالی‌های تکراری ناحیه‌ی تنظیمی پروموتوری ژن IGF-I با اثر بر میزان رونویسی ژن IGF-I موجب افزایش سطح سرمی IGF-I می‌شود(۲۰). همچنین مشخص شده است که این فاکتور رشد، دارای اثرات میتوژنیک است و از طریق هورمون رشد موجب افزایش رشد سلول شده و شاید به این صورت موجب افزایش ریسک ابتلا به سرطان پستان می‌شود (۲۳). با مقایسه‌ی این مطالعه با سایر مطالعاتی که ذکر شد و ارتباط مستقیم سرطان پستان با آلل‌های بلند می‌توان گفت که با اینکه فراوانی کلی آلل‌ها در زنان اصفهانی مانند سایر زنان سفید پوست است اما شاید تفاوت‌های نژادی سبب بروز یک رابطه‌ی مستقیم با آلل‌های بلند می‌شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی مدیریت تحصیلات تکمیلی و مدیریت پژوهشی دانشگاه اصفهان برای انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Aronson K. Alcohol: a recently identified risk factor for breast cancer. CMAJ 2003 Apr 29;168(9):1147-8.
2. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2005 Jul;6(3):370-5.
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 Jul;13(4):383-91.
4. Figer A, Karasik YP, Baruch RG ,Chetrit A, Papa MZ, Sade RB, et al. Insulin-like growth factor I polymorphism and breast cancer risk in Jewish women. Isr Med Assoc J 2002 Oct;4(10):759-62.
5. Fletcher O, Gibson L, Johnson N, Altmann DR, Holly JM, Ashworth A, et al. Polymorphisms and circulating levels in the insulin-like growth factor system and risk of breast cancer: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005 Jan;14(1):2-19.
6. Pozios KC, Ding J, Degger B, Upton Z, Duan C. IGFs stimulate zebrafish cell proliferation by activating MAP kinase and PI3-kinase-signaling pathways. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001 Apr;280(4):R1230-R1239.
7. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocr Rev 1995 Feb;16(1):3-34.
8. Schlueter PJ, Peng G, Westerfield M, Duan C. Insulin-like growth factor signaling regulates zebrafish embryonic growth and development by promoting cell survival and cell cycle progression. Cell Death Differ 2007 Jun;14(6):1095-105.
9. Steele-Perkins G, Turner J, Edman JC, Hari J, Pierce SB, Stover C, et al. Expression and characterization of a functional human insulin-like growth factor I receptor. J Biol Chem 1988 Aug 15;263(23):11486-92.
10. Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. Endocr Rev 1997 Apr;18(2):157-79.
11. Vaessen N, Heutink P, Janssen JA, Witteman JC, Testers L, Hofman A, et al. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. Diabetes 2001 Mar;50(3):637-42.
12. Yu H, Li BD, Smith M, Shi R, Berkel HJ, Kato I. Polymorphic CA repeats in the IGF-I gene and breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001 Nov;70(2):117-22.

www.mui.ac.ir

13. Missmer SA, Haiman CA, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, et al. A sequence repeat in the insulin-like growth factor-1 gene and risk of breast cancer. Int J Cancer 2002 Jul 20;100(3):332-6.

14. Frayling TM, Hattersley AT, McCarthy A ,Holly J, Mitchell SM, Gloyn AL, et al. A putative functional polymorphism in the IGF-I gene: association studies with type 2 diabetes, adult height, glucose tolerance, and fetal growth in U.K. populations. Diabetes 2002 Jul;51(7):2313-6.

15. Fehringer G, Ozcelik H, Knight JA, Paterson AD, Boyd NF. Association between IGF1 CA microsatellites and mammographic density, anthropometric measures, and circulating IGF-I levels in premenopausal Caucasian women. Breast Cancer Res Treat 2009 Jul;116(2):413-23.

16. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, Adler RA, Rackoff PJ, Craig WY, et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 1998 Jul;83(7):2286-90.

17. DeLellis K, Ingles S, Kolonel L, McKean-Cowdin R, Henderson B, Stanczyk F, et al. IGF1 genotype, mean plasma level and breast cancer risk in the Hawaii/Los Angeles multiethnic cohort. Br J Cancer 2003 Jan 27;88(2):27.۸۲-۷

18. Wen W, Gao YT, Shu XO, Yu H, Cai Q, Smith JR, et al. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism and breast cancer risk in Chinese women. Int J Cancer 2005 Jan 10;113(2):307-11.

19. Allen NE, Davey GK, Key TJ, Zhang S, Narod SA. Serum insulin-like growth factor I (IGF-I) concentration in men is not associated with the cytosine-adenosine repeat polymorphism of the IGF-I gene. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002 Mar;11(3):319-20.

20. Tsuchiya N, Wang L, Suzuki H, Segawa T, Fukuda H ,Narita S, et al. Impact of IGF-I and CYP19 gene polymorphisms on the survival of patients with metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2006 May 1;24(13):1982-9.

21. Cleveland RJ, Gammon MD, Edmiston SN, Teitelbaum SL, Britton JA, Terry MB, et al. IGF1 CA repeat polymorphisms, lifestyle factors and breast cancer risk in the Long Island Breast Cancer Study Project. Carcinogenesis 2006 Apr;27(4):758-65.

22. Rietveld I, Janssen JA, van Duijn CM, Lamberts SW. A polymorphic CA repeat in the promoter region of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene. Eur J Epidemiol 2003;18(3):191-3.

23. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. J Natl Cancer Inst 2000 Sep 20;92(18):1472-89.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 28, No 119, 3rd week, Februry 2011 Received: 16.11.2010 Accepted: 24.1.2011

Association between Polymorphic Promoter Region in the IGF-I and Risk of Breast Cancer in Isfahan Area*

Sayed Morteza Javadirad [1], Manoochehr Tavasoli [2], Simin Hemati [3]

Abstract

Background: Insulin like growth factor I (IGF-I) is a member of large single-chain polypeptides, similar to proinsulin protein. This gene increases cell growth. The purpose of this study was to investigate polymorphism of Adenosine-Cytosine (CA) in IGF-I gene promoter among breast cancer patients and healthy individuals and its relation to risk of breast cancer.

Methods: This study was a case-control study on 100 patients and 100 controls women. DNA was extracted from the blood of study subjects, the sequence were amplified by the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR). Thereafter the number and sequence of CA was measured by gel electrophoresis on Polyacrilamid.

Finding: The results of this study shown that IGF-I gene allele distribution in Isfahan population varies between 11 and 23 repeats and $(CA)_{19}$ was the most common allele between patients and controls. Women with sequences larger than 19 were in a greater risk of breast cancer.

Conclusion: These findings indicate a direct relationship between the numbers of repetitive sequences of IGF-I gene promoter and increased risk of breast cancer. In other words, increasing the number of CA repeat (greater than 19) located in the promoter gene, increases the risk of breast cancer in women.

Keywords: breast cancer, IGF-1, CA repeat, polymorphism.

*This paper drived from a BS thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

[1] Student, Biology Department, Sciences school, Isafahan University, Isfahan, Iran.
[2] Associate Professor, Biology Department, Sciences school, Isafahan Uneversity, Isfahan, Iran.
[3] Assistant Professor, Radiotherapy Department, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Manoochehr Tavasoli, Email: Tavassoli@yahoo.com

www.mui.ac.ir