مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۵۰/هفته چهارم مهر ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۴/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۶/۱۲

پلی‌مورفیسم تکرار سه نوکلئوتیدی در گیرنده‌ی نوع یک فاکتور رشد ترانسفورم‌کننده‌ی بتا و خطر ابتلا به سرطان پستان

الهه کمالی[۱]، دکتر منوچهر توسلی[۲]، دکتر سیمین همتی[۳]، پدیده کریمی[۱]، پریسا خردمند[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گیرنده‌ی نوع یک فاکتور رشد ترانسفورم‌کننده‌ی بتا (Transforming growth factor beta receptor type 1 یا TGFβR1) یک سرین- ترئونین پروتئین کیناز است که از طریق ایجاد کمپلکس با TGFβR2، سیگنال‌های مهارکننده‌ی رشد TGFβ را به سیتوپلاسم منتقل می‌کند. مطالعات اپیدمیولوژیک بسیاری در زمینه‌ی بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن TGFBR1 و خطر ابتلا به سرطان صورت گرفته است. هدف از این پژوهش، بررسی پلی‌مورفیسم تکرار سه‌نوکلئوتیدی GCG واقع در اگزون شماره‌ی یک ژن TGFβR1 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان بود.

روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی مورد- شاهد بود که بر روی ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۰۰ زن سالم در شهر اصفهان صورت گرفت. پس از استخراج DNA از نمونه‌ی خون محیطی افراد مورد مطالعه، توالی مورد نظر توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase Chain Reaction یا PCR) تکثیر گردید. سپس، تعداد تکرارهای GCG توسط الکتروفورز قطعات تکثیر شده بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید و در نهایت، توالی ژنی مشخص شد.

یافته‌ها: پراکندگی اللی تکرار GCG ژن TGFβR1 در جمعیت زنان اصفهان بین ۶ تا ۹ تکرار متغیر بود و بیشترین فراوانی اللی در هر دو گروه افراد بیمار و شاهد، به الل ۸(GCG) تعلق داشت، به علاوه، فراوانی اللی ۶(GCG) و فراوانی افراد هموزیگوت برای این الل، در افراد بیمار به شکل قابل توجهی کمتر از افراد شاهد به دست آمد.

نتیجه‌گیری: برخلاف نتایج پیشین، یافته‌های ما نشان می‌دهد که زنان حامل الل ۶(GCG) ژن TGFBR1 در معرض خطر پایین‌تری برای ابتلا به سرطان پستان قرار دارند و نتایج ما پیشنهادکننده‌ی نقش حفاظتی این الل در برابر سرطان پستان است.

واژگان کلیدی: پلی‌مورفیسم، سرطان پستان، گیرنده‌ی نوع ۱ فاکتور رشد ترانسفورم‌کننده‌ی بتا، تکرار GCG

ارجاع: کمالی الهه، توسلی منوچهر، همتی سیمین، کریمی پدیده، خردمند پریسا. **پلی‌مورفیسم تکرار سه نوکلئوتیدی در گیرنده‌ی نوع یک فاکتور رشد ترانسفورم‌کننده‌ی بتا و خطر ابتلا به سرطان پستان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۵۰): ۱۳۷۷-۱۳۶۹

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان (بعد از سرطان ریه) در زنان محسوب می‌شود (۱). با وجود این که شیوع سرطان پستان در کشورهای آسیایی پایین است؛ اما شیوع آن در این کشورها به ویژه در دهه‌های اخیر، بسیار بیشتر از کشورهای غربی بوده است که بخشی از آن، ممکن است به خاطر افزایش امید به زندگی و

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: الهه کمالی
Email: e.kamali67@gmail.com

تغییرات در الگوهای رفتاری و تولید مثلی باشد (۲). در ایران، سرطان پستان در بین سرطان‌های تشخیص داده شده در زنان، در رتبه‌ی اول قرار دارد و شیوع آن حدود ۲۲ از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است و زنان ایرانی (با میانگین سنی ۴۸/۸-۴۷/۱ سال) حداقل یک دهه زودتر از زنان کشورهای توسعه یافته به سرطان پستان مبتلا می‌شوند (۴-۳).

سرطان در نتیجه‌ی اینترکشن‌های پیچیده بین عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود. موتاسیون‌های زایای برخی از ژن‌ها تنها حدود ۱۰ درصد از موارد ابتلا به سرطان پستان را تشکیل می‌دهد؛ بنابراین، اساس ژنتیکی سرطان پستان، در اکثر بیمارانی که سابقه‌ی خانوادگی اختلالات بدخیم ندارند، همچنان نامعلوم است (۶-۵).

در سال‌های اخیر، تأثیر بسیاری از تنوعات ژنتیکی رایج در ارتباط با خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش شده است (۷). شناسایی برخی از تنوعات ژنتیکی اخیر، نمایانگر علاقه و تلاش بسیار در این راستا است. این تلاش‌ها می‌تواند در غربالگری جمعیت در زمینه‌ی شناسایی افراد در معرض خطر مؤثر باشد. از جمله‌ی این تنوعات، می‌توان به میکروستلایتی در ناحیه‌ی کد کننده‌ی رسپتور نوع یک فاکتور رشد ترانسفورم کننده‌ی بتا (TGFBR۱ یا Transforming growth factor beta receptor type ۱) اشاره کرد که با گسترش متغیر یک توالی پلی‌آلانینی در اگزون شماره‌ی ۱ این ژن در ارتباط است. توالی سیگنال پپتید (Signal peptide) TGFBR۱ حاوی یک دنباله‌ی پلی‌آلانینی است که توسط یک ناحیه‌ی تکراری $(GCG)_n$ در اگزون شماره‌ی ۱ این ژن کد می‌شود (۸).

مسیر سیگنالینگ (Transforming growth factor beta) TGFβ از زمان کشف اولیه‌ی آن در سال ۱۹۸۱، مورد تمرکز تحقیقات گسترده‌ی ژنتیکی قرار گرفته است و یکی از تنظیم کننده‌های مهم فرایندهای بیولوژیکی مهم از جمله تکثیر سلولی، تمایز، مهاجرت و آپوپتوز است و به خاطر دارا بودن عملکردهای سرکوب کنندگی و القای رشد تومور، نقش پیچیده‌ای در ایجاد سرطان دارد (۹).

TGFβ از یک طرف، یکی از قوی‌ترین مهار کننده‌های طبیعی تکثیر سلولی است و از طرف دیگر، دارای فعالیت آنکوژنیک است. در سلول‌های طبیعی اپیتلیال پستان و در مراحل ابتدایی پیشرفت سرطان، TGFβ با خاصیت سرکوب کنندگی خود، بر رشد تومور و از طریق مهار تکثیر سلولی، به عنوان یک مهار کننده‌ی رشد، عمل می‌کند. اما با پیشرفت سرطان، عملکرد آنکوژنیک و القا کنندگی تومور پیدا می‌کند و باعث افزایش پتانسیل تهاجم و متاستاز می‌گردد. سلول‌های سرطانی به خاطر محتوای ژنتیکی ناپایدار خود، می‌توانند از اثرات سرکوبی TGFβ فرار کنند و از این فاکتور، به نفع خود و در جهت فرار از سیستم ایمنی، تولید فاکتورهای رشد، تهاجم و متاستاز استفاده نمایند (۱۱-۱۰).

عملکردهای TGFβ از طریق اتصال به رسپتورهای نوع I (TGFβR۱) و نوع II (TGFβR۲) آن رخ می‌دهد که از نوع رسپتورهای ترانسممبران سرین/ترئونین کینازی هستند. TGFβR۱ به تنهایی قادر به اتصال به لیگاند TGFβ نیست و از طریق تشکیل کمپلکس با TGFβR۲، موجب انتقال سیگنال مهار کنندگی رشد TGFβ به هسته می‌گردد (۱۲). مقاومت سلول‌های سرطانی به اثرات سرکوب

کنندگی رشد مسیر سیگنالینگ TGFβ، از طریق مکانیزم‌های مختلفی رخ می‌دهد؛ از جمله تغییراتی در سطوح بیانی TGFβ یا غیر فعال شدن رسپتورهای نوع I و II و سایر اجزای پایین‌دستی این مسیر سیگنالینگ. غیر فعال شدن یا تغییر در بیان رسپتورهای TGFβ یا سایر اجزای مسیر سیگنالینگ TGFβ، در بسیاری از انواع سرطان‌ها از جمله سرطان‌های پستان، پروستات، تخمدان، کولون و پانکراس مشاهده شده است (۸). مطالعات بسیاری در زمینه‌ی بررسی تأثیر واریانت‌های ژنی مسیر TGFβ بر خطر ابتلا به سرطان انجام شده است و TGFBR1 به عنوان جزء اصلی این مسیر، مرکز توجه این مطالعات است (۱۳).

در این پژوهش، ارتباط پلی‌مورفیسم GCG واقع در ناحیه‌ی کدینگ ژن TGFBR1 با خطر ابتلا به سرطان پستان در میان زنان ایرانی مورد بررسی قرار گرفت و با سایر جمعیت‌های مورد مطالعه مقایسه شد.

روش‌ها

طی این مطالعه‌ی مورد- شاهد، نمونه‌گیری خون از ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان در محدوده‌ی سنی ۸۰-۲۵ سال با مراجعه به واحد نمونه‌گیری بیمارستان سیدالشهدا (ع) و ۲۰۰ زن سالم در سنین بالاتر از ۴۵ سال و از بین مراجعین آزمایشگاه کلینیکال بیمارستان الزهرا (س) و آزمایشگاه مهدیه، که فاقد سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به سرطان به خصوص سرطان پستان بودند، صورت گرفت.

DNA ژنومی به روش رسوب نمکی (Salting out) از نمونه‌های خون افراد مورد آزمایش استخراج گردید (۱۴). سپس ناحیه‌ی حاوی پلی‌مورفیسم مورد نظر توسط پرایمرهای پیشرو (۵'-AGGTTTGCTGGGGTGAGGCAG-۳') و پیرو (۵'-ATGTTTGAGAAAGAGCAGGAG-۳') تکثیر شد.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۰۰ تا ۲۵۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲/۵ میکرولیتر بافر (۱۰X) AMS^{TM}، ۲/۵ میکرولیتر DMSO، ۵ میکرولیتر بتائین (۵ مولار)، ۲/۵ میکرولیتر $Mgcl_2$، ۰/۵ میکرولیتر از هرکدام از پرایمرهای پیشرو و پیرو و ۰/۲ میکرولیتر آنزیم *SmarTaq* DNA polymerase در دستگاه ترموسایکلر انجام شد.

به طور معمول، تکثیر توالی‌هایی از DNA که محتوای GC در آن‌ها بیشتر از ۵۰ درصد باشد (مانند توالی تکراری $(GCG)_n$ در پژوهش حاضر)، با مشکل مواجه می‌شود و (Polymerase chain reaction) PCR عادی این نواحی ممکن است با ایجاد باندهای فرعی و قطعات نامطلوب همراه باشد؛ بنابراین، برای حل این مشکل، به ترکیبات اضافه‌ای از جمله DMSO و بتائین در واکنش PCR نیاز است.

صحت محصولات حاصل از واکنش PCR بعد از بهینه‌سازی دما و غلظت $Mgcl_2$، توسط ژل آگارز ۱ درصد تأیید شد و به خاطر درصد تفکیک پایین ژل آگارز و به منظور تعیین دقیق طول محصولات، از روش الکتروفورز عمودی ژل پلی‌اکریل‌آمید ۱۰ درصد استفاده گردید. بعد از اتمام مدت زمان ران شدن، ژل به روش نیترات نقره رنگ‌آمیزی و پس از ظهور باندهای DNA، نتایج توسط اسکنر ثبت شد.

بعد از تفکیک اللی و بررسی نمونه‌ها بر روی ژل

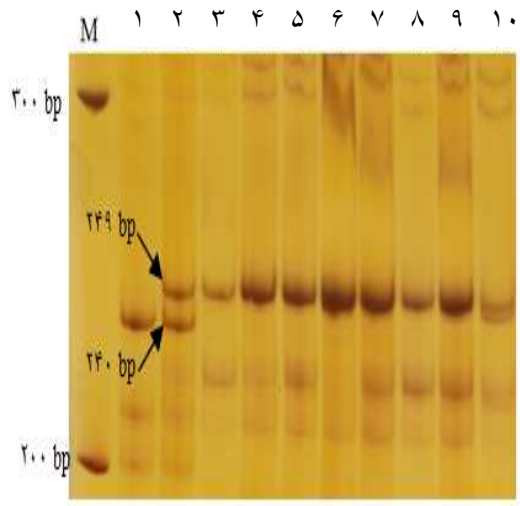
پلی‌آکریل آمید ۱۰ درصد و با توجه به محدود بودن تعداد الل‌ها، نمونه‌ی هتروزیگوت واجد بلندترین (GCG)۹ و کوتاه‌ترین (GCG)۶ طول تکرار (الل) جهت تعیین توالی انتخاب و به شرکت سیناکلون تهران ارسال گردید تا در مراحل بعدی از آن به عنوان مارکر ویژه جهت تعیین طول دقیق تکرارهای GCG در سایر نمونه‌ها استفاده شود.

بررسی‌های آماری این پژوهش با سرویس اینترنتی SISA (http://home.clera.net/sisa/) و نیز نرم‌افزار SPSS (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) و انجام گردید؛ ابتدا ترکیبات اللی و میزان فراوانی الل‌ها در جمعیت مورد مطالعه تعیین شد و در نهایت، ارتباط این تکرارها با بروز سرطان پستان در جمعیت به کمک آزمون χ^2 و نسبت افزاینده‌ی Odds ratio (OR) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی قطعات DNA با اختلاف طول کم، برای اندازه‌گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی GCG واقع در اگزون شماره‌ی ۱ ژن TGFBR1، بررسی‌های بعدی محصولات PCR بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید ۱۰ درصد انجام شد (شکل ۱). در میان افراد مورد و شاهد مورد بررسی در این پژوهش، ۳ الل متفاوت در محدوده‌ی بین ۶ تا ۹ تکرار GCG مشاهده شد. بیشترین فراوانی اللی میان دو گروه مورد و شاهد متعلق به الل (GCG)۹ به ترتیب با مقادیر ۹۱/۲۵ و ۸۷/۲۵ درصد بود.

الل دیگر تکرار GCG در کل افراد مورد بررسی، الل (GCG)۶ در بین افراد مورد (۵/۲۵ درصد) و افراد شاهد (۱۲/۷۵ درصد) بود. کمترین فراوانی اللی تکرار GCG در هر دو گروه مورد (۰/۵ درصد) و شاهد (۰ درصد) به الل (GCG)۸ تعلق داشت (جدول ۱).



شکل ۱. تصویر ژل پلی‌اکریل‌آمید ۱۰ درصد جهت بررسی پلی‌مورفیسم ناحیه‌ی اگزونی ژن TGFBR1. در این جا علاوه بر مارکر ۱۰۰ جفت باز (M)، از نمونه‌ی M_2 بعد از تعیین توالی به عنوان مارکر مخصوص الل استفاده شد. ردیف ۱ هموزیگوت ۶/۶، ردیف ۲ هتروزیگوت ۶/۹، ردیف‌های ۹-۳ هموزیگوت‌های ۹/۹، ردیف ۱۰ هتروزیگوت ۸/۹

در کل افراد مورد بررسی، ۴ ترکیب اللی (ژنوتیپ) مختلف مشاهده شد (جدول ۲). شایع‌ترین ژنوتیپ در میان هر دو گروه مورد و شاهد به صورت هموزیگوت ۹ (۹/۹) و به ترتیب با فراوانی ۸۴/۵ و ۸۰/۵ درصد بود. با مقایسه‌ی فراوانی الل ۶ تکرار GCG ژن TGFBR1 در دو گروه مورد و شاهد و با توجه به فراوانی بیشتر این الل در گروه شاهد، احتمال می‌رود حاملین این الل، کمتر از سایر افراد به سرطان پستان مبتلا شوند. نتایج آزمون‌های آماری χ^2 و OR (OR = ۰/۶۱ و P = ۰/۰۳) این مطلب را تأیید می‌نماید (جدول ۱).

بنابراین، احتمال ابتلای افراد حامل این الل به سرطان پستان در مقایسه با سایر افراد حدود ۱/۶ برابر کمتر است و الل ۶ تکرار GCG می‌تواند با خطر کمتر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط باشد.

به علاوه، با توجه به جدول ۲ و فراوانی بیشتر ترکیب اللی ۶/۶ در میان افراد شاهد نسبت به افراد مورد، این فرضیه مطرح می‌شود که افراد با این ژنوتیپ، کمتر از سایر افراد (فاقد این ژنوتیپ‌ها) به سرطان پستان مبتلا می‌شوند. صحت این مطلب با توجه به آزمون‌های آماری، یعنی نسبت افزاینده OR = ۰/۳۱ و سطح معنی‌داری P = ۰/۰۴ تأیید شد. به عبارت دیگر، احتمال ابتلای افراد دارای ژنوتیپ ۶/۶ به سرطان پستان، ۳ برابر کمتر از افراد دارای سایر ژنوتیپ‌ها است. این نتایج نشان می‌دهد که این ژنوتیپ ممکن است نقش محافظت کنندگی در ایجاد سرطان پستان داشته باشد.

بحث

در این مطالعه برای اولین بار در ایران، ارتباط بین پلی‌مورفیسم میکروستلایت تکرار سه نوکلئوتیدی GCG در اگزون شماره‌ی ۱ ژن رسپتور فاکتور رشد ترانسفورم کننده‌ی بتا (TGFBR۱) با سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. این پلی‌مورفیسم، در سیگنال پپتید رسپتور TGFBR۱ واقع شده و با گسترش متغیر یک دنباله‌ی پلی‌آلانینی همراه است. در این پژوهش، ۳ الل مختلف برای تکرار GCG در محدوده‌ی ۹-۶ تکرار و ۴ ژنوتیپ مختلف (۶/۶، ۶/۹، ۸/۹ و ۹/۹) در جمعیت اصفهان مشخص شد. پلی‌مورفیسم ۶ تکرار GCG با حذف ۳ آمینواسید آلانین از یک دنباله‌ی پلی‌آلانینی (۹ آلانین) در رسپتور و اختلال در عملکرد ضد تکثیری مسیر سیگنالینگ TGFβ و پاسخ کمتر نسبت به سیگنال‌های مهار کنندگی رشد TGFβ همراه است.

جدول ۱. فراوانی اللی و آنالیز Odds ratio الل‌های تکرار GCG واقع در ناحیه‌ی اگزونی ژن TGFBR۱ در گروه‌های مورد و شاهد

الل	P-value	OR	فراوانی اللی در گروه شاهد تعداد (درصد)	فراوانی اللی در گروه مورد تعداد (درصد)
۶	۰/۰۳	۰/۶۱	۵۱ (۱۲/۷۵)	۳۳ (۸/۲۵)
۸	۰/۳۰	> ۳۰	۰	۲ (۰/۵۰)
۹	۰/۰۶	۱/۵۰	۳۴۹ (۸۷/۲۵)	۳۶۵ (۹۱/۲۵)
جمع	–	–	۴۰۰ (۱۰۰)	۴۰۰ (۱۰۰)

جدول ۲. فراوانی و درصد ژنوتیپ‌های مختلف تکرار GCG واقع در ناحیه‌ی اگزونی ژن TGFBR۱ در گروه‌های مورد و شاهد

ژنوتیپ	P-value	OR	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)
۶/۶	۰/۰۴	۰/۳۱	۱۲ (۶/۰۰)	۴ (۲/۰۰)
۶/۹	۰/۷۰	۰/۹۱	۲۷ (۱۳/۵۰)	۲۵ (۱۲/۵۰)
۸/۹	۰/۳	> ۳۰	۰	۲ (۱/۰۰)
۹/۹	۰/۳	۱/۳۲	۱۶۱ (۸۰/۵۰)	۱۶۹ (۸۴/۵۰)
کل	–	–	۲۰۰ (۱۰۰)	۲۰۰ (۱۰۰)

مطالعات متعددی در جمعیت‌های مختلف در زمینه‌ی ارتباط این پلی‌مورفیسم با سرطان پستان انجام شده است که الل‌ها و ترکیبات اللی مشابهی با این پژوهش گزارش شده است. بر طبق نتایج این مطالعات، مشخص شده است که الل ۶ تکرار GCG میکروستلایت ژن TGFBR۱ می‌تواند با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط باشد (۱۵، ۸). هر چند در برخی از مطالعات انجام شده، ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش نشد (۱۸-۱۶).

در این مطالعه، با بررسی ارتباط بین ژنوتیپ و الل‌های مختلف با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان، پس از انجام مطالعات آماری، نتایج متضادی با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه مشاهده شد و ارتباط معنی‌داری بین الل ۶ تکرار GCG ژن TGFBR۱ با نسبت افزاینده (فاصله اطمینان ۰/۹۷۶-۰/۳۸۸ و OR = ۰/۶۱) و سطح معنی‌داری (P = ۰/۰۳) و خطر پایین ابتلا به سرطان پستان به دست آمد؛ به عبارت دیگر، احتمال ابتلای زنان با الل ۶ تکرار GCG به سرطان پستان در جمعیت مورد بررسی، ۱/۶ برابر کمتر از سایر زنان است و به نظر می‌رسد الل ۶ تکرار GCG نقش حفاظت کنندگی در ایجاد سرطان پستان داشته باشد.

به علاوه، مشخص شد که زنان با ژنوتیپ ۶/۶ (OR = ۰/۳۱ و P = ۰/۰۴)، ۳ برابر کمتر از افراد فاقد این ژنوتیپ به سرطان پستان مبتلا می‌شوند و این ژنوتیپ نقش محافظت کنندگی در ایجاد سرطان پستان دارد.

همانطور که اشاره شد، TGFβ نقش دوگانه و پیچیده‌ای را در ارتباط با سرطان پستان ایفا می‌کند؛ در سلول‌های طبیعی اپیتلیال پستان و در مراحل ابتدایی پیشرفت سرطان، TGFβ با خاصیت سرکوب کنندگی خود بر رشد تومور و از طریق مهار تکثیر سلولی، به عنوان یک مهار کننده‌ی رشد عمل می‌کند؛ اما با پیشرفت سرطان، عملکرد آنکوژنیک و القا کنندگی تومور پیدا می‌کند و باعث افزایش پتانسیل تهاجم و متاستاز می‌گردد. با توجه به نتایج متضاد مشاهده شده در این پژوهش مبنی بر ارتباط الل ۶ تکرار GCG با خطر پایین ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان در مقایسه با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه، ضمن این که پلی‌مورفیسم تکرار GCG در سیگنال پپتید رسپتور TGFBR۱ واقع شده است، ممکن است فرم کوتاه شده‌ی این رسپتور در افراد واجد الل ۶ تکرار GCG با حد واسط‌هایی اینترکشن برقرار کند که در نهایت، به ابقای تأثیر سرکوب کنندگی TGFβ در سلول‌های سرطانی پستان کمک می‌نماید؛ هرچند مکانیزم واقعی تأثیر این پلی‌مورفیسم هنوز ناشناخته و مورد بحث است.

لازم به ذکر است که بر طبق مطالعات جامی و همکاران (۱۹) و جوادی و همکاران (۲۰) نیز به ترتیب نتایج متناقضی از ارتباط پلی‌مورفیسم ژن فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal growth factor receptor یا EGFR) و ژن فاکتور رشد شبه انسولینی شماره‌ی ۱ انسانی (IGF-I یا Insulin-like growth factor۱) با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان گزارش شده بود.

به طور کلی، با توجه به تنوع نتایج مطالعات مختلف، به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم ژن TGFBR۱ به شیوه‌ی اختصاصی بافت، جمعیت، نژاد و حتی اندازه‌ی نمونه‌ی مورد مطالعه، با انواع خاصی از

سرطان‌ها در ارتباط باشد. یکسان نبودن مسیر سیگنالینگ TGFβ در بافت‌های مختلف، می‌تواند توضیحی بر نحوه‌ی ارتباط این پلی‌مورفیسم با سرطان به شیوه‌ی اختصاصی بافت باشد (۲۱). به علت تنوع در اندازه‌ی نمونه‌های مورد بررسی در جمعیت‌های مختلف نیز ممکن است نتایج متعددی گزارش شود. بنابراین، فهم بهتر مکانیزم مولکولی TGFBR۱ در سرطان پستان، می‌تواند بر ارزیابی خطر ابتلا به سرطان پستان تأثیر مهمی داشته باشد و بررسی‌های بیشتری به منظور تعیین مکانیزم‌های دقیق نحوه‌ی ارتباط این الل با خطر ابتلا به سرطان مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

الل ۶ تکرار GCG ژن TGFBR۱ ممکن است با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط باشد و احتمال ابتلای زنان حامل ژنوتیپ هموزیگوت ۶ تکرار GCG، ۳ برابر کمتر از سایر زنان است. بنابراین، الل ۶ تکرار GCG نقش محافظت کنندگی در برابر سرطان پستان دارد.

نتایج مربوط به طول تکرارها و ارتباط آن‌ها با خطر سرطان پستان، می‌تواند بر حسب نژاد و قومیت متفاوت باشد. به هر حال، انجام تحقیقات بیشتر با جمعیتی بزرگ‌تر برای تأیید ارتباط بین الل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف با سطح بیان ژن و خطر ابتلا به سرطان پستان مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

در پایان از حمایت معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان در راستای انجام این پروژه، از کلیه‌ی بیماران محترم، بیمارستان سیدالشهدا (ع) به خاطر در اختیار قرار دادن اطلاعات پزشکی و نمونه‌ی خون بیماران و خانم الهه جان نثاری به خاطر یاری ایشان در جمع‌آوری نمونه‌ها و کلیه‌ی افرادی که به صورت مادی و معنوی ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? J Cell Mol Med 2005; 9(1): 208-21.
2. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. BMC Cancer 2002; 2: 37.
3. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol 2009; 20(3): 556-63.
4. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health 2000; 114(2): 143-5.
5. Pharoah PD, Dunning AM, Ponder BA, Easton DF. Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants. Nat Rev Cancer 2004; 4(11): 850-60.
6. Rahman N, Stratton MR. The genetics of breast cancer susceptibility. Annu Rev Genet 1998; 32: 95-121.
7. Amundadottir LT, Thorvaldsson S, Gudbjartsson DF, Sulem P, Kristjansson K, Arnason S, et al. Cancer as a complex phenotype: pattern of cancer distribution within and beyond the nuclear family. PLoS Med 2004; 1(3): e65.
8. Baxter SW, Choong DY, Eccles DM, Campbell IG. Transforming growth factor beta receptor 1 polyalanine polymorphism and exon 5 mutation analysis in breast and ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(2): 211-4.
9. Gordon KJ, Blobe GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. Biochim Biophys Acta 2008; 1782(4): 197-228.

10. Reiss M, Barcellos-Hoff MH. Transforming growth factor-beta in breast cancer: a working hypothesis. Breast Cancer Res Treat 1997; 45(1): 81-95.
11. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. Nat Genet 2001; 29(2): 117-29.
12. Walker RA. Transforming growth factor beta and its receptors: their role in breast cancer. Histopathology 2000; 36(2): 178-80.
13. Wang YQ, Qi XW, Wang F, Jiang J, Guo QN. Association between TGFBR1 polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis of 35 case-control studies. PLoS One 2012; 7(8): e42899.
14. 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.
15. Pasche B, Kaklamani V, Hou N, Young T, Rademaker A, Peterlongo P, et al. TGFBR1*6A and cancer: a meta-analysis of 12 case-control studies. J Clin Oncol 2004; 22(4): 756-8.
16. Jin Q, Hemminki K, Grzybowska E, Klaes R, Soderberg M, Zientek H, et al. Polymorphisms and haplotype structures in genes for transforming growth factor beta1 and its receptors in familial and unselected breast cancers. Int J Cancer 2004; 112(1): 94-9.
17. Feigelson HS, Patel AV, Diver WR, Stevens VL, Thun MJ, Calle EE. Transforming growth factor beta receptor type I and transforming growth factor beta1 polymorphisms are not associated with postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(6): 1236-7.
18. Colleran G, McInerney N, Rowan A, Barclay E, Jones AM, Curran C, et al. The TGFBR1*6A/9A polymorphism is not associated with differential risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 119(2): 437-42.
19. Jami MS, Hemati S, Salehi Z, Tavassoli M. Association between the length of a CA dinucleotide repeat in the EGFR and risk of breast cancer. Cancer Invest 2008; 26(4): 434-7.
20. Javadi M, Hematti S, Tavassoli M. Polymorphic CA repeat length in insulin-like growth factor 1 and risk of breast cancer in Iranian women. Med Oncol 2012; 29(2): 516-20.
21. Hu YS, Pan Y, Li WH, Zhang Y, Li J, Ma BA. Association between TGFBR1*6A and osteosarcoma: a Chinese case-control study. BMC Cancer 2010; 10: 169.

Journal of Isfahan Medical School Received: 01.07.2013

Vol. 31, No. 250, 4th Week, October 2013 Accepted: 03.09.2013

Trinucleotide Repeat Polymorphism in Transforming Growth Factor Beta Receptor Type 1 Gene and Risk of Breast Cancer

Elahe Kamali[1], Manoochehr Tavassoli PhD[2], Simin Hematti PhD[3], Padideh Karimi[1], Parisa Kheradmand[1]

Original Article

Abstract

Background: Transforming growth factor beta receptor type 1 (TGFBR1) is a serine–threonine protein kinase which mediates the growth-inhibitory signals of TGFB1 through a complex with TGFBR2. Numerous epidemiological studies have evaluated the association of TGFBR1 polymorphisms and the risk of cancer. The purpose of this study was to investigate the tri-nucleotide polymorphism (GCG) in exon 1 of TGFBR1 gene and its association with risk of breast cancer in women.

Methods: This study was conducted on 200 women with breast cancer and 200 healthy women in Isfahan, Iran. After DNA extraction from peripheral blood samples, desired sequence was amplified by polymerase chain reaction (PCR). Finally, GCG repeat polymorphism was determined by polyacrylamide gel electrophoresis and direct sequencing.

Findings: The TGFBR1 gene allele distribution in studied women varied between 6 and 9. The most common allele in both controls and cases was $(GCG)_9$. The frequencies of $(GCG)_6$ allele or homozygote of $(GCG)_6$ in patients were significantly lower than controls.

Conclusion: Contrary to previous reports, our findings demonstrate that women who carry $(GCG)_6$ allele of TGFBR1 gene are at lower risk of developing breast cancer. Our results suggest a protective role of this allele against breast cancer.

Keywords: Polymorphism, Breast cancer, Transforming growth factor beta receptor type 1, GCG repeat

Citation: Kamali E, Tavassoli M, Hematti S, Karimi P, Kheradmand P. **Trinucleotide Repeat Polymorphism in Transforming Growth Factor Beta Receptor Type 1 Gene and Risk of Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(250): 1369-77

1- MSc Student, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Elahe Kamali, Email: e.kamali67@gmail.com