

Association of Variable Number Tandem Repeat Polymorphism of Intron 5 of the Sirtuin-3 Gene with the Risk of Breast Cancer

Savari Kh: Department of Biology, Islamic Azad University of Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran

Mohamadynejad P: Department of Biology, Islamic Azad University of Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran

Moghanibashi M: Department of Genetics, Islamic Azad University of Kazerun Branch, Kazerun, Iran

Corresponding Author: Parisa Mohamadynejad, parisa_mohamadynejad@yahoo.com

Abstract

Introduction: Several studies have reported the lack or down regulation of sirtuin-3 gene expression in various tumors, including breast cancer. A variable number tandem repeat polymorphism has recently been observed in the intron 5 of sirtuin-3 gene, which influences its transcriptional activity. We investigated the association of this polymorphism with the risk of breast cancer.

Methods: After extracting DNA from venous blood of 207 patients with breast cancer and 195 healthy individuals, the samples were genotyped using PCR method by primer pairs flanking the 72 bp repeat region in intron 5 of sirtuin-3 gene. The association of genotypes with risk of breast cancer was analyzed in SPSS 21 using logistic regression test.

Results: The allele and genotype frequencies were separately calculated in the patients and controls. Among the patients and controls, the most frequent allele pertained to one repeat alleles. Statistical analysis indicated that 5- and 6- repeat alleles decrease the risk of breast cancer ($P < 0.0001$). In addition, individuals who had a total of more than 6 repeats enjoyed a decreased risk of breast cancer ($P = 0.044$).

Conclusion: Results of the present study indicate that 72-bp variable number tandem repeat polymorphism in the intron 5 of sirtuin-3 gene may be a significant risk factor for susceptibility to breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, Variable Number Tandem Repeat, Intron 5, Sirtuin-3 Gene

فصلنامه بیماری‌های پستان ایران، سال یازدهم، شماره اول، بهار ۱۳۹۷؛ (۲۴-۱۸)

تاریخ ارسال: ۹۶/۱۲/۲۰ | تاریخ پذیرش: ۹۷/۲/۲۳

ارتباط چندشکلی تعداد تکرارهای متغیر اینترون ۵ ژن سیرتوئین ۳ با خطر ابتلا به سرطان پستان

خدیدجه سواری: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران
 پریسا محمدی نژاد*: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران
 مهدی مغنی باشی: گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران

چکیده

مقدمه: مطالعات متعددی نشان داده‌اند که عدم بیان ژن سیرتوئین ۳ یا کاهش آن در انواع تومورها از جمله سرطان پستان دیده شده است. اخیراً گزارش شده است که در اینترون ۵ ژن سیرتوئین ۳ یک توالی تکراری ۷۲ جفت بازی وجود دارد که فعالیت رونویسی این ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در این مطالعه ارتباط این چندشکلی با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی گردیده است.

روش بررسی: پس از استخراج DNA از خون وریدی ۲۰۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۹۵ فرد سالم، با استفاده از تکنیک PCR و یک جفت پرایمر که برای دو طرف قطعه ۷۲bp طراحی شده بود، ژنوتیپ افراد تعیین شد و در نهایت، با نرم‌افزار آماری SPSS 21 و آزمون آماری رگرسیون لجستیک ارتباط ژنوتیپ‌ها با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی شد.

یافته‌ها: فراوانی آللی و ژنوتیپی در جمعیت مورد بررسی به طور مجزا در افراد بیمار و کنترل محاسبه شد و نشان داده شد که بیشترین فراوانی آللی در جمعیت مورد مطالعه مربوط به آلل یک تکرار می‌باشد. آنالیز آماری مشخص کرد آلل‌های ۵ و ۶ تکرار خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهند ($P < 0/0001$). علاوه بر این نتایج نشان داد که در افرادی که مجموع تعداد تکرارهای آنها بیش از ۶ تکرار است، احتمال خطر ابتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد ($P = 0/044$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که چندشکلی با تعداد تکرارهای متغیر در اینترون ۵ ژن سیرتوئین ۳ ممکن است فاکتور خطر مهمی برای استعداد ابتلا به سرطان پستان باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، تعداد تکرارهای متغیر، اینترون ۵، ژن سیرتوئین ۳

* نشانی نویسنده مسئول: شهرکرد، رحمتیه، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، پریسا محمدی نژاد.
 نشانی الکترونیک: parisa_mohamadynejad@yahoo.com

مقدمه

علی‌رغم پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص زود هنگام و درمان مناسب سرطان پستان صورت گرفته است، این سرطان کماکان یکی از مهمترین علل مرگ در بین زنان به شمار می‌آید (۱، ۲).

در ایران نیز افزایش میزان بروز سرطان پستان در سال‌های اخیر، این بیماری را به عنوان رایج‌ترین نوع سرطان در میان زنان ایرانی معرفی کرده است (۳-۵).

اگرچه استراتژی‌هایی مثل هورمون درمانی و تشخیص اولیه سرطان پستان از طریق غربالگری می‌تواند منجر به کاهش بروز بیماری گردد، اما این استراتژی‌ها معایبی مثل عوارض جانبی، تشخیص اشتباه و افزایش هزینه‌ها در پی دارد. غربالگری سرطان پستان بر اساس فاکتورهای ژنتیکی می‌تواند باعث بهبود معایب فوق شده و به صورت هدفمند غربالگری انجام شود (۶). عوامل ژنتیکی در کنش با فاکتورهای محیطی در بیماری‌زایی سرطان پستان نقش دارند از جمله چندشکلی‌هایی عملکردی می‌تواند از طریق تاثیر بر تنظیم بیان ژن‌ها و یا تغییر در ساختار پروتئین‌ها، منجر به تفاوت در استعداد ابتلا به سرطان پستان و حتی شدت آن در افراد مختلف گردد. همچنین چندشکلی‌های ژنتیکی می‌توانند با بقای بیماران سرطان پستان ارتباط داشته باشد (۷).

ابتلا خوشاوندان درجه یک به سرطان پستان، خطر ابتلا به این بیماری را نسبت به افراد بدون سابقه خانوادگی تا دو برابر افزایش می‌دهد که ۲۰٪ از این موارد، به دلیل جهش‌های نادری (به خصوص در ژن‌های BRCA1 و BRCA2) است که خطر ابتلا را به میزان چشمگیری افزایش می‌دهد. همچنین ۲ تا ۵ درصد این موارد به دلیل واریانت‌هایی با فراوانی کم (مثل جهش در ژن‌های ATM، CHK2 و PALB2) می‌باشد که خطر ابتلا را به میزان متوسطی افزایش می‌دهند. مطالعات با تعداد نمونه زیاد نیز منجر به شناسایی چندین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی شایع شده است که خطر ابتلا به سرطان پستان را به میزان کمی افزایش می‌دهد (۶).

کاهش یا فقدان بیان ژن سیرتوئین ۳ (SIRT3) احتمال ابتلا به انواع تومورها از جمله سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۸، ۹). ژن STRT3 دارای ۷ اگزون بوده و بر روی کروموزوم 11p15.5 قرار دارد و یک آنزیم داستیلاز وابسته به NAD را کد می‌کند. که وارد میتوکندری

می‌شود و در تنظیم ROS سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و سیگنالینگ درون سلولی نقش مهمی دارد (۱۰). این آنزیم در سرطان پستان به عنوان یک مهارکننده تومور شناخته شده است و یک بیومارکر مولکولی در تشخیص بیماران در معرض سرطان پستان محسوب می‌شود (۱۱).

در اینترون ۵ ژن SIRT3 یک چندشکلی با تعداد تکرار متغیر (VNTR) گزارش شده است که حاوی توالی bp ۷۲ با شش آلل (یک تا شش تکرار) می‌باشد. این VNTR حاوی توالی تنظیمی رونویسی می‌باشد و مطالعات نشان می‌دهد که با افزایش تعداد تکرارها، بیان ژن SIRT3 افزایش می‌یابد و بعضی از واریانت‌های SIRT3 در فرایند پیری نیز نقش دارند (۱۰). با توجه به کاهش بیان این ژن در سرطان پستان (۱۱)، نقش عملکردی چندشکلی VNTR در اینترون ۵ ژن SIRT3 (۱۰)، در این مطالعه ارتباط این چندشکلی با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امید اصفهان، ۲۰۷ نفر به صورت تصادفی انتخاب شده و در گروه بیمار قرار گرفتند. همچنین ۱۹۵ فرد سالم (بدون سابقه سرطان سینه در خود و بستگان درجه یک) از جمعیت عمومی که با هدف اهدا خون، به پایگاه انتقال خون اصفهان مراجعه کرده و از نظر سن (۵±سال) با گروه بیمار مشابه بودند، به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. از تمام افراد شرکت کننده در این بررسی میزان ۲/۵ سی‌سی خون وریدی گرفته شده و در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد جمع‌آوری گردید. لوله‌های حاوی خون جهت استخراج DNA در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. فرم پرسشنامه اطلاعات فردی و رضایت‌نامه نیز توسط بیماران و افراد سالم تکمیل گردید. سپس با استفاده از کیت Genet Bio از تمامی نمونه‌ها DNA ژنومی استخراج شد و کمیت و کیفیت ژنوم استخراجی توسط اسپکتروفتومتر و الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد بررسی شد. سپس با طراحی پرایمرهای مناسب با نرم‌افزار Oligo نسخه ۲۱ و BLAST کردن در سایت NCBI، ناحیه‌ای که حاوی VNTR مورد نظر بود با تکنیک

جدول ۱: مشخصات کلینیکی - پاتولوژیکی بیماران مورد

مطالعه	
مشخصات	فراوانی آلی در گروه بیمار
دامنه سنی	۲۳-۸۴
میانگین سنی \pm انحراف معیار	۵۰/۹۶-۱۱/۹۵
درجه بافت شناسی	
کاملاً تمایز یافته	۲۸
تمایز متوسط	۴۱
تمایز ضعیف	۳۵
نامشخص	۱۰۳
مرحله بیماری	
یک	۲۶
دو	۲۷
سه	۳۵
چهار	۶
وضعیت متاستاز	
مثبت	۵۳
منفی	۶۷
گیرنده استروژن	
مثبت	۱۱۳
منفی	۷۴
گیرنده HER2	
مثبت	۱۱۱
منفی	۶۶
گیرنده پروژسترون	
مثبت	۱۰۸
منفی	۷۴

تجزیه و تحلیل داده‌های این مطالعه نشان داد که بیشترین فراوانی آلی در جمعیت به ترتیب مربوط به آلل یک تکرار $۳۰/۹\%$ ، آلل سه تکرار $۳۰/۷\%$ و آلل چهار تکرار $۲۶/۴\%$ می‌باشد. بررسی ارتباط آلی این چندشکلی و خطر ابتلا به سرطان پستان (با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک) نشان داد که آلل‌های ۵ تکرار ($P < ۰/۰۰۰۱$)، ۶ تکرار ($OR = ۰/۰۸$) و ۷ تکرار ($P < ۰/۰۰۰۱$) خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهند (جدول ۴). با توجه به نتایج بررسی آلی، افرادی که مجموع تعداد تکرارهای دو آلل بیش از ۶ و کمتر از ۶ تکرار بود در دو گروه جداگانه قرار گرفته و مقایسه شدند. نتایج نشان داد که در افرادی که مجموع تعداد تکرارهای دو آلل آنها بیش از ۶ تکرار است در مقایسه با آن‌هایی که کمتر از ۶ تکرار بود، احتمال خطر ابتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد ($P = ۰/۰۴۴$, $OR = ۰/۰۶۴$) (جدول ۵).

PCR تکثیر شد. فرایند PCR با استفاده از پرایمرهای رفت ($5'-TTCCTGAAGCTGGGTACA-3'$) و برگشت ($5'-CATTCACCTTCCCAAAGTGG-3'$) با شرایط: مرحله واسرشت اولیه در دمای 95° سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، سپس 35 سیکل متوالی از مراحل واسرشت در دمای 95° سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه، دمای اتصال 58° سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه، دمای طول‌سازی اولیه 72° سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه و در نهایت طول‌سازی ثانویه در دمای 72° سانتی‌گراد به مدت ۷ دقیقه بهینه شد. پرایمرها در دو انتهای ناحیه چندشکلی مورد نظر طراحی شده‌اند به طوری که افراد واجد آلل یک تکرار باند 421 جفت بازی تکثیر می‌گردید و به ازای اضافه شدن هر تکرار، 72 جفت باز اضافه می‌شود. جهت مشاهده محصولات PCR از ژل آگارز $2/5\%$ استفاده شد.

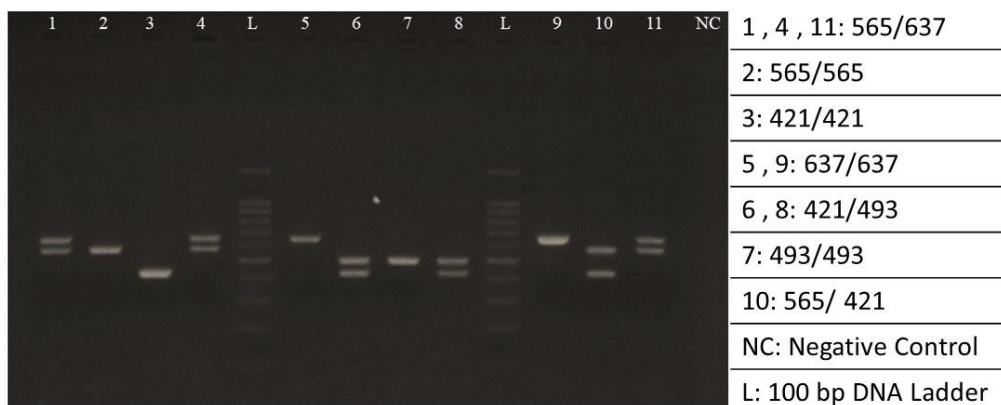
در این مطالعه تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و برای بررسی ارتباط چندشکلی مورد نظر با خطر ابتلا به سرطان پستان و تعیین نسبت شانس ابتلا، از آزمون رگرسیون لجستیک استفاده شد. سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه میانگین سنی افراد گروه کنترل $50/84 \pm 12/79$ با دامنه سنی $26-89$ سال بوده و مشخصات کلینیکی - پاتولوژیکی افراد گروه بیمار مبتلا به سرطان پستان در جدول ۱ آورده شده است.

پس از مشخص شدن ژنوتیپ تمامی نمونه‌ها (شکل ۱)، تنوع و فراوانی آلی (جدول ۲) و ژنوتیپی (جدول ۳) در جمعیت مورد مطالعه به طور مجزا در افراد بیمار و کنترل محاسبه شد.

در این مطالعه ژنوتیپ‌های متنوعی در جمعیت مورد بررسی مشاهده گردید. در گروه کنترل ژنوتیپ $4/3$ بیشترین فراوانی ($16/41\%$) و ژنوتیپ‌های $6/4$ و $5/3$ کمترین فراوانی ($0/51\%$) را داشتند. در گروه بیمار بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ $3/1$ ($35/18\%$) و کمترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ‌های $6/6$ و $6/3$ ($0/48\%$) می‌باشد. لازم به ذکر است که ژنوتیپ‌های $6/3$ و $5/2$ در گروه کنترل و ژنوتیپ‌های $4/5$ و $5/3$ در گروه بیمار مشاهده نشد (جدول ۳).



شکل ۱: الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲/۵٪. در چاهک‌های ۱، ۴ و ۱۱، حضور باندهای ۵۶۵ bp و ۶۳۷ bp به ترتیب نشان‌دهنده آلل با تکرارهای ۳ و ۴ (ژنوتیپ ۴/۳) می‌باشد. در چاهک ۲ تک باند ۵۶۵ bp نشان‌دهنده آلل ۳ تکرار به صورت هموزیگوت (ژنوتیپ ۳/۳) - چاهک ۳، تک باند ۴۲۱ bp نشان‌دهنده آلل‌های ۱ تکرار (ژنوتیپ ۱/۱) - چاهک ۵ و ۹، تک باند ۶۳۷ bp نشان‌دهنده آلل ۴ تکرار (ژنوتیپ ۴/۴) چاهک ۶ و ۸، دو باند ۴۹۳ bp و ۴۲۱ bp نشان‌دهنده آلل‌های ۱ و ۲ تکرار (ژنوتیپ ۱/۲)، - چاهک ۷، تک باند ۴۹۳ bp نشان‌دهنده آلل ۲ تکرار (ژنوتیپ ۲/۲) - چاهک ۱۰، دو باند ۴۲۱ bp و ۵۶۵ bp نشان‌دهنده آلل‌های ۱ و ۳ تکرار (ژنوتیپ ۳/۱) - چاهک NC، کنترل منفی است. L نشان‌دهنده مارکر ۱۰۰ bp است.

جدول ۲: تنوع و فراوانی آللی چندشکلی VNTR در اینترون ۵ ژن SIRT3 در جمعیت مورد مطالعه

نوع آلل	فراوانی آللی در گروه کنترل	فراوانی آللی در گروه بیمار
آلل یک تکرار	٪۲۷/۲	٪۳۰/۹
آلل دو تکرار	٪۱۲/۶	٪۱۰/۶
آلل سه تکرار	٪۲۵/۶	٪۳۰/۷
آلل چهار تکرار	٪۲۶/۴	٪۲۶/۴
آلل پنج تکرار	٪۳/۳	٪۰/۲
آلل شش تکرار	٪۴/۹	٪۱/۲

جدول ۳: تنوع و فراوانی ژنوتیپی چندشکلی VNTR اینترون ۵ ژن SIRT3 در جمعیت مورد مطالعه

ژنوتیپ	تعداد افراد کنترل (%)	تعداد افراد بیمار (%)
۱/۱	۲۲ (۱۱/۲۸)	۲۷ (۱۳/۰۴)
۲/۲	۸ (۴/۱۰)	۵ (۲/۴۱)
۳/۳	۱۵ (۷/۶۹)	۲۲ (۱۰/۶۲)
۴/۴	۲۰ (۱۰/۲۵)	۲۲ (۱۰/۶۲)
۵/۵	۵ (۲/۵۶)	۰
۶/۶	۹ (۴/۶۱)	۱ (۰/۴۸)
۱/۲	۱۵ (۷/۶۹)	۹ (۴/۳۴)
۱/۳	۲۸ (۱۴/۳۵)	۳۸ (۳۵/۱۸)
۱/۴	۱۹ (۹/۷۴)	۲۷ (۱۳/۰۴)
۲/۳	۹ (۴/۶۱)	۱۶ (۷/۷۲)
۲/۴	۹ (۴/۶۱)	۸ (۳/۸۶)
۲/۵	۰	۲ (۰/۴۸)
۳/۴	۳۲ (۱۶/۴۱)	۲۸ (۱۳/۵۲)
۳/۵	۱ (۰/۵۱)	۰
۳/۶	۰	۱ (۰/۴۸)
۴/۵	۲ (۱/۰۲)	۰
۴/۶	۱ (۰/۵۱)	۲ (۰/۹۶)

جدول ۴: ارتباط آللی چندشکلی VNTR اینترون ۵ ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان پستان

آل	P	OR	95% CI
یک تکرار	-	۱	-
دو تکرار	۰/۰۵	۰/۷۴	۰/۵۴-۰/۰۱
سه تکرار	۰/۷۱	۱/۰۴	۰/۸۲-۱/۳۱
چهار تکرار	۰/۲۶	۰/۸۷	۰/۶۹-۱۰
پنج تکرار	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۸	۰/۲۴-۰/۲۶
شش تکرار	<۰/۰۰۰۱	۰/۲۱	۰/۱۱-۰/۴۱

جدول ۵: ارتباط ژنوتیپی چندشکلی VNTR اینترون ۵ ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان پستان

ژنوتیپ‌ها	افراد کنترل	افراد بیمار	P	OR	95%CI
۱/۱-۲/۲-۳/۳-۱/۲-۱/۳-	۱۲۵	۱۵۲	-	۱	-
۲/۴-۲/۳-۱/۴	۷۰	۵۵	۰/۰۴۴	۰/۰۶۴	۰/۰۴۴-۰/۰۶۴

بحث

مسیرهای متابولیسمی تغییر می‌کند به طوری که حتی در حضور اکسیژن، گلیکولیز افزایش می‌یابد (اثر Warburg) (۱۵، ۱۶).

همچنین پیشنهاد شده است که نقش داستیلازی SIRT3 در میتوکندری، اثر تخریبی ROS تولید شده در میتوکندری را مهار می‌کند و فقدان عملکرد آن منجر به آسیب‌های اکسیداتیو و تشکیل تومور خواهد شد (۱۷، ۱۸). در همین راستا نشان داده شده است که در میتوکندری سلول‌های فیبروبلاست رویانی موش فاقد SIRT3 (SIRT3-/-) سطح رادیکال سوپراکسید بالا رفته و ناپایداری ژنومی در این سلول‌ها افزایش می‌یابد (۱۹). نتایج مطالعات اخیر در موش نیز نشان می‌دهد که عدم بیان SIRT3 یا کاهش بیان آن در موش، استعداد ابتلا به انواع تومورها از جمله سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۲۰، ۲۱).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ توسط Desouki و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد، نشان دادند که بیان ژن SIRT3 در سلول‌های سرطان پستان نسبت به سلول‌های نرمال کاهش می‌یابد و پیشنهاد کردند که SIRT3 در سرطان پستان به عنوان سرکوب کننده تومور عمل می‌کند و می‌تواند به عنوان یک بیومارکر در سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد (۱۱).

در این مطالعه ارتباط چندشکلی VNTR اینترون ۵ ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی آلل‌های یک تا چهار تکرار بیشتر از فراوانی آلل‌های ۵ و ۶ تکرار می‌باشد که با مطالعه Belizzi و همکاران در ایتالیا (۱۰) و محمدی و همکاران (۱۳) در ایران همخوانی دارد. بررسی آللی در جمعیت مورد مطالعه نشان داد که وجود آلل‌های پنج و شش تکرار در مقایسه با آلل یک تکرار به طور معنی‌داری خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهد درحالی‌که آلل‌های دو، سه و چهار تکرار با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباطی ندارد. همچنین در افرادی که مجموع تعداد تکرارهای دو آلل آنها بیش از ۶ تکرار است، استعداد ابتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد.

محصول ژن SIRT3 یک آنزیم داستیلاز میتوکندریایی است که در مراحل مختلف فرایند سرطان‌زایی از جمله تکثیر بدون نیاز به سیگنال رشد، فرار از مرگ برنامه ریزی سلول و نقش حیاتی دارد (۱۴). علاوه بر این SIRT3 یک تنظیم کننده اساسی اثر Warburg است به طوری که افزایش بیان SIRT3 با کاهش و مهار گلیکولیز، تکثیر سلول‌های سرطانی را کاهش می‌دهد و یک مکانیسم متابولیسمی برای مهار تومور محسوب می‌شود. قابل ذکر است که در سلول‌های توموری

با توجه به اهمیت ژن SIRT3 در مراحل مختلف سرطان‌زایی، نقش عملکردی تعداد تکرارهای اینترون ۵ این ژن در بیان آن، ارتباط بعضی از واریانت‌های این چندشکلی با خطر ابتلا به سرطان پستان در این مطالعه و خطر ابتلا به سرطان معده و فرایند پیری در مطالعات قبلی، به نظر می‌رسد واریانت‌های مختلف این ژن می‌تواند در استعداد ابتلا به انواع سرطان‌ها نقش داشته باشند.

پیشنهاد می‌گردد با توجه به محدودیت تعداد نمونه‌ها و اطلاعات پاتولوژیکی در این مطالعه از جمعیت بزرگتر با اطلاعات کامل‌تر و در سرطان‌های دیگر نیز این چندشکلی بررسی شود و در صورت تایید نتایج این مطالعه، این چندشکلی به عنوان یک مارکر مولکولی معرفی و در غربالگری استفاده گردد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد خدیجه سواری به شماره مصوب ۱۳۳۳۰۵۰۳۹۳۲۰۰۴ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد است. بر خود لازم می‌دانیم از حمایت‌های مسئولان محترم آزمایشگاه بیمارستان امید اصفهان، صمیمانه تشکر کنیم.

References

1. Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, Abrams SL, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer. possibilities for therapeutic intervention. *Onco target* 2014; 13: 4603-50.
2. Desantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *A Cancer of Journal Clinicians* 2014; 64: 52-62.
3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, et al. Breast Cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13: 383-91.
4. Karimi A, Homaei Shandiz F, Sharifzadeh R, Zoubin F, et al. Breast cancer in Iran. *Life Sci J* 2013; 10: 765-69.
5. Azizi F, Hatami H, Janghorbani M. *Epidemiology and control of common disease in Iran*, second edition. Tehran: Khosravi publisher; 2004.
6. Mavaddat N, Pharoah P, Michailidou K, Tyrer J, et al. Prediction of Breast Cancer Risk Based on Profiling With Common Genetic Variants. *JNCI* 2015; 107: 1-15.
7. Pirie A, Guo Q, Kraft P, Canisius S, et al. Common germline polymorphisms associated with breast cancer-specific survival. *Breast Can Res* 2015; 17: 58.
8. Lambrechts S, Decloedt J, Neven P, Breast cancer prevention: lifestyle changes and chemoprevention. *Inter J of Clin and Lab Med* 2011; 66: 283-92.
9. Yu W, Denu RA, krautkramer KA, Grindle KM, et al. Loss of SIRT3 provides growth advantage for B cell malignancies. *JBC* 2016; 291: 3268-79.
10. Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P, Covello G, et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with

همان‌طور که اشاره شد در اینترون ۵ ژن SIRT3 یک VNTR وجود دارد که با افزایش تعداد تکرارهای این جایگاه، بیان ژن SIRT3 افزایش می‌یابد (۱۰). با توجه به نقش SIRT3 به عنوان مهار کننده تومور در سرطان پستان (۸) و افزایش بیان این ژن با افزایش تعداد تکرارها (۱۰)، نتایج حاصل از این مطالعه منطقی به نظر می‌رسد زیرا آل‌های پنج و شش تکرار خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهد.

مشابه مطالعه حاضر، محمدی و همکاران در سال ۲۰۱۷ ارتباط چندشکلی VNTR اینترون ۵ ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان معده را بررسی کردند و نشان دادند که ژنوتیپ ۱/۴ و ۳/۴ در چندشکلی VNTR اینترون ۵ ژن SIRT3 خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد (۱۳). با توجه به نقش آنکوژنی ژن SIRT3 در بعضی از سرطان‌ها مثل کارسینومای مری (۲۲) و نقش سرکوبگر توموری در بعضی سرطان‌های دیگر مثل سرطان پستان (۱۱، ۱۲) تفاوت نتایج دو مطالعه قابل توجیه می‌باشد.

نتیجه‌گیری

- survival at oldest ages. *Genomics* 2005; 8: 258-63.
11. Desouki M, Doubinskaia I, Gius D, Sarki A. Decreased mitochondrial SIRT3 expression is a potential molecular biomarker associated with poor outcome in breast cancer. *Hum Path* 2014; 45: 1071-77.
 12. Smolkova K, Spackova J, Dvorak A, Vitek L, et al. Mitochondrial deacetylase SIRT3 regulates IDH2 function in breast cancer cells. *Free Radical Bio Med* 2017; 112: 102.
 13. Mohammadi S, Mohamadynejad P, Moghanibashi M. Increased Risk of Gastric Cancer with VNTR Polymorphism of SIRT3 Gene. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 27: 23-30.
 14. Chen Y, Fu LL, Wen X, Wang XY, et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. *Cell death and disease* 2014; 460: 587-91. 15- Finley LW, Carracedo A, Lee J, Souza A, et al. SIRT3 Opposes. *Cancer cell* 2011; 19: 416-28.
 15. Bell E, Emerling B, Ricoult S, Guarente L. SIRT3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production. *Oncogene* 2011; 30: 2986-96.
 16. Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature* 2009; 460: 587-91.
 17. Singh KK. Mitochondria damage checkpoint, aging, and cancer. *Annal New York Acad Sci* 2006; 1067: 182-90.
 18. Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, Bisht KS, et al. SIRT3 Is a Mitochondria-Localized Tumor Suppressor Required for Maintenance of Mitochondrial Integrity and Metabolism during Stress. *Cancer cell* 2010; 17: 41-52.
 19. Alhazzazi TY, Kamarajan P, Verdin E, Kapila YL. Sirtuin-3 (SIRT3) and the Hallmarks of Cancer. *Genes Cancer* 2013; 4:164-71.
 20. Zhang CZ, Liu L, Cai M, Pan Y, Fu J, Cao Y, et al. Low SIRT3 expression correlates with poor differentiation and unfavorable prognosis in primary hepatocellular carcinoma. *PloS One* 2012; 7:e51703.
 21. Yan SM1, Han X, Han PJ, Chen HM, Huang LY, Li Y. SIRT3 is a novel prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. *Med Oncology* 2014; 31: 103.