Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.40; No.2; 2016

Evaluation of the role of CYP1B1 gene in prostate cancer in Persian and Indian populations

Khadijeh Onsory *[1], Nastaran Vahabi Barzi [2], Elahe Jalilvand [3]

1. Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran
2. Department of Andrology at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.
3. Department of Biology, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

(Received:2015/12/15 Accept:2016/08/10)

Abstract

Background: *Prostate cancer (PCa) is the most common non-skin cancer and the second leading cause of cancer death among men in the world. Growth, maintenance and the expression of genes involved in the production of steroids, may alter the susceptibility of prostate cancer. One such gene, CYP1B1 (cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1) is involved in the activation of many carcinogens and in the metabolism of steroid hormones. It catalyzes the formation of 4-hydroxyestradiol, a carcinogenic metabolite that retains significant estrogenic activity. CYP1B1 is a member of the CYP1 gene family and one of the major enzymes involved in the hydroxylation of estrogens, a reaction of key relevance in hormonal carcinogenesis. The purpose of this study was to determine the association of CYP1B1 gene polymorphism with prostate cancer risk among Iranians and North Indian populations.*

Material and Methods: *PCR-RFLP analysis of this gene was performed on 150 prostate cancer patients admitted to the Department of Urology, Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER), Chandigarh, India, and 150 patients from Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran, compared with equal number of matching controls for each group visiting same centers for other reason. Then the data was analyzed with the computer software SPSS for windows (version 19), using logistic regression.*

Results: *We found an increased association between Leu/Val genotype and prostate cancer risk among Iranians (OR, 2.95; 95% CI, 1.22-7.13, p=0.016) and Indian populations (OR, 2.52; 95% CI, 1.14-5.54, p=0.022). There was no significant association for risk of prostate cancer in individuals carrying the CYP1B1 Val/Val genotype in both groups.*

Conclusion: *An increased risk of prostate cancer in people carrying heterozygosity of Leu/432 has been found in theses populations.*

Key words: *CYP1B1 gene, genetic polymorphisms, Prostate cancer, PCR-RFLP.*

* *Corresponding Author: Khadijeh Onsory*
Email: onsory@gmail.com

Archive of SID

www.SID.ir

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دوره ۴۰، شماره ۲، ۱۳۹۵، صفحات ۴۹ تا ۵۳

بررسی نقش ژن CYP1B1 در سرطان پروستات در دو جمعیت ایرانی و هندی

خدیجه عنصری[1*]، نسترن وهابی برزی[2]، الهه جلیلوند[3]

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران
۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه اندرولوژی، تهران، ایران
۳- گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۹/۲۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۵/۲۰

چکیده:

مقدمه: سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان غیر پوستی و دومین علت مرگ و میر حاصل از سرطان در مردان جهان است. رشد، حفظ و بیان ژن‌های درگیر در تولید استروئید، می‌تواند یکی از عوامل ایجاد سرطان پروستات باشد. *CYP1B1 (cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1)* در فعال سازی تعدادی از عوامل سرطان زا و در متابولیسم هورمون‌های استروئیدی نقش دارد. این پروتئین باعث تشکیل ۴-هیدروکسی استرادیول که ماده‌ای سرطان‌زا بوده و فعالیت استروژنی چشمگیری دارد می‌شود. *CYP1B1* عضوی از خانواده ژنی *CYP1* و یکی از آنزیم‌های مهم درگیر در هیدروکسیلاسیون استروژن‌ها است و این واکنش نقش کلیدی در سرطان بافت‌های وابسته به هورمون را دارد. هدف از انجام این مطالعه تعیین ارتباط بین پلی مورفیسم ژن *CYP1B1* در بیماران مبتلا به سرطان پروستات در جمعیت ایرانی و مردان شمال هندوستان بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش موردی شاهدی انجام گرفت. پلی مورفیسم در ژن *CYP1B1* با استفاده از آنالیز *PCR-RFLP* در ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات مراجعه کننده به بخش اورولوژی، انستیتوی علوم پزشکی و تحقیقاتی واقع در چندیگر، هندوستان و همچنین ۱۵۰ بیمار از بیمارستان امام خمینی، تهران، بررسی و با همان تعداد فرد سالم از هر گروه مراجعه کننده به مراکز فوق به عنوان کنترل مقایسه شد. اطلاعات توسط نرم افزار *SPSS (version 19)* و آزمون رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتیجه: افزایش ارتباط معناداری بین حاملین ژنوتیپ *Leu/Val* در ژن *CYP1B1* و سرطان پروستات در بین بیماران ایرانی *(OR, 2.95; 95% CI, 1.22-7.13, P=0.016)* و جمعیت هندی *(OR, 2.52; 95% CI, 1.14-5.54, P=0.022)* مشاهده شد. در حالیکه ارتباط معناداری بین خطر ابتلا به سرطان پروستات بین حاملین ژنوتیپ *Val/Val* دراین دو گروه مشاهده نشده است.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد احتمال ابتلا به سرطان پروستات در افراد هترویگوت *Leu432* در ژن *CYP1B1* در این دو جمعیت وجود دارد.

واژگان کلیدی: ژن *CYP1B1*، پلی مورفیسم ژنتیکی، سرطان پروستات، *PCR-RFLP*.

مقدمه:

سرطان پروستات اولین سرطان رایج (پس از سرطان پوست) و دومین سرطان مرگ آفرین (پس از سرطان ریه) در مردان در کشورهای توسعه یافته است (۱). از هر ۶ مرد یک نفر به این بیماری مبتلا می‌شود. در بین مردان ایرانی، سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان پس از سرطان معده گزارش شده است (۱) و بیشترین شیوع به ترتیب در تهران (۴۱/۲ درصد)، استان‌های بزرگ و صنعتی (۳۶/۸ درصد) و شهرهای کوچک و روستاها (۲۲/۱ درصد) است (۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که شیوع این نوع سرطان در مناطق مختلف جغرافیایی و نژادی متفاوت است. به‌طوری که شیوع پایین این سرطان در آسیا (۳ تا ۸ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ مرد در سال)، شیوع متوسط آن در آفریقا و شرق اروپا و شیوع بالای آن در غرب اروپا و شمال آمریکا گزارش شده است (۴،۳). افزایش مداوم سرطان پروستات در برخی از کشور های آسیایی به ویژه سنگاپور، چین، مالزی و ژاپن در ۲۵ سال گذشته، منعکس کننده تغییراتی در رژیم غذایی، سبک زندگی و تغییر در دیگر عوامل محیطی است (۵). از مهم‌ترین عوامل محیطی در ابتلا افراد به سرطان پروستات فاکتورهای سن، نژاد و سابقه خانوادگی است (۶). شیوع این نوع سرطان با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد، به طوری که خطر ابتلا به این نوع بیماری در ۴/۳ درصد مردان بالای ۶۴ سال دیده می‌شود (۷،۳). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که در کشورهای در حال توسعه مانند هند، میزان ابتلا به سرطان پروستات نسبت به کشورهای غربی کمتر است اما رواج سبک زندگی جدید، شیوع این نوع سرطان را افزایش داده است، بطوری‌که در سال۲۰۰۸ شیوع سرطان پروستات در این کشور، از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۳/۷ گزارش شده است (۸). گزارش‌ها حاکی از آن است که در ۱۰ درصد موارد، عوامل وراثتی در بروز این بیماری تاثیر دارند.

نویسنده مسئول: خدیجه عنصری*

پست الکترونیک: *onsory@gmail.com*

Archive of SID
www.SID.ir

ژن‌های بسیاری در ایجاد سرطان پروستات نقش دارند و Cytochrome(CYP۴۵۰) P۴۵۰ یک خانواده منحصر به فرد از پروتئین‌ها است که دارای واحد Heme بوده و باعث کاتالیز انواع مختلفی از ترکیبات با ساختار گوناگون می‌شود. در واقع آنزیم‌های CYP۴۵۰ در هیدروکسیلاسیون استروژن‌ها نقش دارند. CYP۴۵۰ در متابولیسم داروها، آلودگی‌های محیطی و دیگر زنوبیوتیک‌ها، بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی و اکسیداسیون اسیدهای چرب به پیام آوران سلولی نقش دارند. پاکسازی زنوبیوتیک‌ها از بدن جهت حذف کارسینوژن‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است (۹). CYP1B1 یکی از آنزیم‌های اصلی خانواده Cytochrome P۴۵۰ است که روی کروموزوم شماره ۲ (۲P۲۱-۲۲) واقع شده و دارای سه اگزون و دو اینترون بوده که تنها دو اگزون آن رمزگردان می باشند (۱۱،۱۰). تنظیم بیان ژن CYP1B1 در سطوح رونویسی و پس از رونویسی صورت می گیرد. این ژن توسط ترکیباتی مانند ۸، ۷، ۳ ، ۲-تترا کلرودی بنزو-p-دیوکسین (دیوکسین) القا می شود و توسط فاکتورهای نسخه برداری مانند گیرنده های استروژن و گیرنده هیدروکربن آریل تنظیم می شود. همچنین این ژن آنزیم خارج کبدی p۴۵۰ را کد می‌کند که سبب فعال شدن ساختارهای زیست محیطی و مواد سرطانزا از جمله هیدروکربن های آروماتیک چند حلقه‌ای مانند آمین‌های چند حلقه‌ای، آریل آمین‌ها، هیدروکربن‌های نیترو آروماتیک می‌شود. هنگامی که این ساختارها فعال شوند، واسطه‌های واکنش پذیر را تولید می‌کنند که در نهایت به آسیب DNA منجر می‌شود (۱۴-۱۲).

ژن CYP1B1 انسانی در سلول‌های توموری به مقدار زیادی بیان می‌شود بنابراین اهمیت این آنزیم در گسترش تومور و اثر بخشی و سمیت داروهای ضد سرطانی که به طور اختصاصی توسط CYP1B1 متابولیز می شود قابل ملاحظه است. تحقیقات بخوبی نشان داده‌اند که علاوه بر فاکتورهای فیزیولوژیکی و عوامل محیطی، آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها نیز تاثیر بسزایی در ایجاد سرطان پروستات دارند. ژن‌های مهم کدکننده این آنزیم‌ها، نقش مهمی در دفع مواد ناشی از متابولیت داروها در کبد دارند، به همین دلیل هر گونه تغییر در توالی این ژن‌ها به عنوان یک عامل مهم در روند ایجاد سرطان در افراد مستعد تلقی می‌شود. ژن‌های کد کننده‌ی خانواده CYP شامل، آنزیم‌های متابولیزه کننده زنوبیوتیک‌ها، هورمون‌های استروئیدی، ویتامین‌ها و هورمون‌های جنسی است. آنزیم‌های Cytochrome P۴۵۰ انسانی نقش مهمی در متابولیسم داروها و مواد شیمیائی محیطی ایفا میکنند و هر گونه تغییر در ساختار این ژن‌ها مانع انجام عملکرد صحیح آنها شده و خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها را افزایش میدهد. چهار پلی مورفیسم ژنتیکی CYP1B1 در موقعیت‌های Asn ۴۵۳، Ala ۴۳۲ Ser، Lue ۱۱۹ Ser، Val ۴۳۲ و Arg ۴۸ Glyگزارش شده اند که همگی در نتیجه جانشینی اسیدآمینه‌ای منجر به تغییر در فعالیت آنزیم می شوند (۱۵). با وجود اینکه CYP1B1 در بسیاری از بافت‌ها بیان می‌شود، بیان بالای آن بیشتر در بافت‌های پروستات، پستان و رحم گزارش شده است که حاکی از نقش مهم آن در سرطان‌های وابسته به هورمون می‌باشد. افزایش احتمال ابتلا به سرطان پروستات در بیماران هموزیگوت برای پلی مورفیسم Leu ۴۳۲ Val این ژن در سال ۲۰۰۰ و ۲۰۰۴ در جمعیت‌های قفقازی و ژاپنی مشاهده شده است (۱۶،۱۷). هدف از این مطالعه تعیین ارتباط پلی مورفیسم Leu ۴۳۲ Val در بیماران مبتلا به سرطان پروستات در جمعیت شمال هند و گروه های شاهد آن‌ها بود.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعهCase-control ، ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات که به بخش اورولوژی مرکز تحقیقاتی- پزشکی Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER) در شهر چندیگر، هندوستان و ۱۵۰ بیمار پذیرش شده به بیمارستان امام خمینی به همراه ۱۵۰ فرد سالم از هر گروه به عنوان کنترل مراجعه کننده به همان مراکز درمانی برای دلایلی غیر از بیماری‌های پروستاتی مورد تحقیق قرار گرفتند. نمونه‌های خون در ویال‌های EDTA و نمونه‌های بافت نیز در محلول سالین جمع آوری شد و سپس تا مرحله آنالیز در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. افراد گروه بیمار و کنترل مربوط به یک قومیت بوده و از تمامی آن‌ها پرسشنامه‌ای شامل موارد سن، میزان مصرف الکل و سیگار و نوع رژیم غذایی تهیه شد.

استخراج DNA

استخراج DNA از نمونه های بافتی و خون افراد سالم و بیمار با پروتئیناز K و فنول-کلروفرم صورت گرفت (۱۶). بدین ترتیب که به قطعه نازکی از بافت ۵۰۰ میکرو لیتر از بافر TE اضافه و هموژنایز کرده، و یا به ۵۰۰ میکرو لیتر از خون، بافر لیز کننده گلبول قرمز اضافه نموده، پیپتاژ کرده تا گلبول های قرمز لیز شوند. پس از سانتریفیوژ به مدت ۲ دقیقه با دور rpm ۷۰۰۰، محتویات میکروتیوپ را خالی، ۴۰۰ میکرولیتر بافر لیز کننده غشای هسته را اضافه کرده، پیپتاژ می‌کنیم تا رسوب با بافر حل شده، غشا هسته لیز شده و DNA خارج شود. ۱۰۰میکرولیتر NaCl اشباع و ۶۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن اضافه کرده، به مدت ۲ دقیقه با دور rpm ۷۰۰۰ سانتریفیوژ می‌کنیم. دو فاز تشکیل می‌شود، مایع رویی که حاوی DNA می‌باشد را به میکروتیوپ تمیز انتقال داده و به آن ۸۰۰ میکرولیتر اتانول مطلق سرد اضافه کرده و پیپتاژ می‌نمائیم. یک دقیقه با دور rpm ۸۰۰۰ سانتریفیوژ کرده مایع رویی را دور می‌ریزیم و میکروتیوپ را خشک می‌کنیم. سپس ۵۰ میکرولیتر بافر TE به آن اضافه می‌کنیم و به مدت ۲۴ ساعت در ۴- سانتیگراد قرار می‌دهیم و با سانتریفیوژ برای مدت یک دقیقه DNA را آماده برای راندن روی ژل الکتروفورز می‌کنیم.

PCR-RFLP

برای انجام PCR آب مقطر، dNTP (با غلظت نهایی ۰/۲ mM)، MgCl2 (با غلظت نهایی ۱،۵ mM)، بافر ۱۰X، پرایمرهای پیشرو و پیرو (با غلظت نهایی ۰/۴ pM) و آنزیم (با غلظت نهایی ۰/۰۶ Unit)، ۱ میکرولیتر نمونه DNA (۳۰ng)، ۴۹ میکرولیتر Master اضافه گردید. توالی پرایمر پیشرو عبارت است از: F-3′-CTGCCAACACCTCTGTCTTG-5′ و توالی پرایمر پیرو R-3′- CTGAAATCGCACTGGTGAGC-5′ است (۱۴). با توجه به دمای ذوب (Tm) پرایمرها، دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به عنوان دمای بهینه انتخاب شد. برنامه دستگاه PCR شامل ۵ دقیقه دناتوره شدن اولیه در ۹۴C°، ۳۵ چرخه ی ۳ مرحله ای (دناتوره شدن در ۹۴C°، واسرشت شدن در دمای ۶۰C° و گسترش یافتن در دمای ۷۲C° هر یک به مدت یک دقیقه) و دمای نهایی ۷۲ C° به مدت ۷ دقیقه صورت گرفت. طول محصول PCR ۲۷۱ bp بوده و محصولات PCR پس از انجام الکتروفورز در ژل ۲ درصد با رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید مشاهده گردید. سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR ژن CYP1B1 توسط پنج واحد از آنزیم محدوالاثر Eco ۵۷۱ (New England, Bio labs, USA) به مدت دو ساعت در دمای ۳۷ °C مورد برش آنزیمی قرار گرفت. وجود موتاسیون نقطه ای هموزیگوت (Val/Val) در کدون ۴۳۲ این ژن باعث عدم برش در محصول PCR می‌شود. طول قطعات ایجاد شده در حالت نرمال (Leu/Leu) شامل دو قطعه به طول‌های ۱۰۵bp و ۱۶۶bp بود. طول قطعات ایجاد شده در حالت هتروزیگوت (Val/Leu) نیز شامل سه قطعه ۲۷۱ bp، ۱۰۵ bp و ۱۶۶ bp بود. برای اطمینان بیشتر از عملکرد صحیح آنزیم ۱۰ درصد از محصولات PCR برای Sequencing فرستاده شدند. نتایج خوانش توالی توسط نرم افزار Finch TV خوانده و با توالی مرجع در سایت EBI.UK.ir، انطباق داده می‌شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

اطلاعات توسط نرم افزار SPSS (version19) مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. توصیف داده‌ها با میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد صورت گرفت و برای تحلیل انواع داده ها از آزمون مربع کای و t-TEST استفاده شد. علاوه بر این برای محاسبه Odds Ratio (OR) و Confidence Interval (95% CI) در بررسی ارتباط این پلی مورفیسم و احتمال ابتلا به سرطان پروستات از روش رگرسیون لجستیک (unconditional logistic regression) استفاده شد. P< ۰/۰۵ معنا دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

متغیرهای دموگرافی بیماران و گروه کنترل در جدول ۱ آورده شده است. توزیع سنی بیمارن ایرانی از ۴۲ تا ۸۵ سال در بین جمعیت هندی از ۴۶ تا ۸۷ سال و در گروه کنترل ایرانی از ۴۵ تا ۸۳ سال و در افراد سالم هندی از ۴۵ تا ۸۵ سال است. با وجود اینکه سابقه خانوادگی یکی از فاکتورهای احتمالی در سرطان پروستات است تنها ۲۳ درصد از بیماران در جمعیت ایرانی در مقایسه با افراد کنترل (۴/۶%)

Archive of SID
www.SID.ir

جدول شماره ۱: اطلاعات مربوط به بیماران و افراد سالم

	جمعیت ایرانی		جمعیت هندی	
متغیرها	بیماران (%)	کنترل (%)	بیماران (%)	کنترل (%)
Age	۴۲-۸۵	۴۵-۸۳	۴۶-۸۷	۴۵-۸۵
Mean (±SD)	۶۶/۲۲(±۱۲/۸۰)	۶۵/۹۲ (±۱۲/۷۷)	۶۳/۱۷(±۱۲/۹۸)	۶۴/۱۳(±۱۱/۱۹)
Stage [1]				
A	۹(۶)		۳۲ (۲۱/۳)	
B	۳۱ (۲۰/۶)		۲۹ (۱۹/۳)	
C	۴۲ (۲۸)		۳۴ (۲۲/۶)	
D	۶۸ (۴۵/۳)		۵۵ (۳۶/۶)	
[2] Grade				
Well differentiated	۳۰ (۲۰)		۲۱ (۱۴)	
Moderate differentiated	۶۹ (۴۶)		۷۴ (۴۹/۳)	
Poor differentiated	۵۱ (۳۴)		۵۵ (۳۶/۶)	
Cigarette smoking				
Nonsmokers	۶۸ (۴۵/۳)	۷۱ (۴۷/۳)	۶۳ (۴۲)	۸۷ (۵۸)
Light smokers	۲۹ (۱۹/۳)	۲۳ (۱۵/۳)	(۲۲) ۳۳	۳۵ (۲۳/۳)
Heavy smokers	۵۳ (۳۵/۳)	۵۶ (۳۷/۳)	(۳۶) ۵۴	۲۸ (۱۸/۶)
Alcohol consumption				
Alcoholic	۷۸ (۵۲)	۸۶ (۵۷/۳)	(۱۵/۳) ۲۳	۱۷(۱۱/۳)
Non-alcoholic	۷۲ (۴۸)	۴۴ (۲۹/۳)	(۸۴/۶) ۱۲۷	۱۳۳(۸۸/۶)
Family history				
Positive family history	۲۳ (۱۱)	۷ (۴/۶)	۴۴(۲۹/۳)	۱۱(۷/۳)

سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پروستات را داشتند این میزان در جمعیت هندی در دو گروه بیمار و کنترل افزایش نشان می‌دهد. بیشترین درصد مبتلایان در هر دو جمعیت، در Stage D بیماری و بیشترین تعداد مبتلایان بصورت Moderate differentiated بودند. ارتباط معناداری بین سن، مصرف الکل و سیگار با هیچ یک از ژنوتیپ‌ها مشاهده نشده است (P>۰/۰۵). همچنین ارتباط مستقیمی بین stage و grade بیماری با پلی مورفیسم در این ژن به چشم نمی خورد (P>۰/۰۵).

نتایج به دست آمده نشان داده است که رابطه معنا داری بین خطر ابتلا به سرطان پروستات در حاملین آلل هتروزیگوت جهش یافته (Leu/Val) در جمعیت ایرانی وجود دارد (P=۰/۰۱۶, ۱/۲۲-۷/۱۳ ,OR; ۲/۹۵,۹۵% CI). همچنین این رابطه در بین بیماران مبتلا به سرطان پروستات هم معنا دار گزارش شده است (P=۰/۰۲۲, OR; ۲/۵۲,۹۵% CI, ۱/۱۴-۵/۵۴).

در ژن CYP1B1 مورد مطالعه، ارتباط مستقیمی بین ژنوتیپ Val/Val و خطر ابتلا به بیماری در هر دو گروه مشاهده نشده است (جدول ۲و۳).

جدول۲- توزیع فراوانی تنوع آللی در گروه بیماران کنترل در جمعیت ایرانی

ژنوتیپ	بیماران (%)	کنترل (%)	OR (95%CI)	p-value
Leu/Leu	۸۰ (۵۳/۳)	۱۰۵ (۷۰)	۱/۰۰	
Leu/Val	۵۲ (۳۴/۷)	۳۷ (۲۴/۷)	۲/۹۵ (۱/۲۲-۷/۱۳)	۰/۰۱۶
Val/Val	۱۸ (۱۲)	۸ (۵/۳)	۱/۶۰ (۰/۶۳-۴/۰۷)	۰/۳۲۳

جدول۳- توزیع فراوانی تنوع آللی در گروه بیماران کنترل در جمعیت هندی

ژنوتیپ	بیماران (%)	کنترل (%)	OR (95%CI)	p-value
Leu/Leu	۷۵ (۵۰)	۹۹ (۶۶)	۱/۰۰	
Leu/Val	۵۴ (۳۶)	۴۰ (۲۶/۷)	۲/۵۲ (۱/۱۴-۵/۵۴)	۰/۰۲۲
Val/Val	۲۱ (۱۴)	۱۱ (۷/۳)	۱/۱۴ (۰/۶۱-۳/۲)	۰/۴۱۷

بحث:

تحقیق نشان می‌دهد که هم در بیماران سرطان پروستات ایرانی و هم در هندی، در مواجهه بیشتری با پلی مورفیسم ژن CYP1B1 بوده اند. وجود اطلاعات فراوان اپی ژنتیکی و ژنتیکی باعث سرعت بخشیدن به تحقیقات در زمینه بررسی تنوعات ژنتیکی در احتمال ابتلا به سرطان است. نقش پلی مورفیسم‌های ژنی به خصوص پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در حال بررسی در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان پروستات است. به تازگی بر روی پلی مورفیسم‌های ژن‌های وابسته به هورمون به ویژه رسپتورهای هورمون‌های استروئیدی و پلی مورفیسم‌های ژن‌های آنزیم‌های سیتوکرومی تحقیقات وسیعی صورت گرفته است (۱۸). مطالعات نشان داده‌اند که SNP های مختلف ژن CYP1B1 فعالیت کاتالیتیکی آنزیم را تغییر می‌دهند. فراوانی پلی مورفیسم Leu (CYP1B1*۳) Val ۴۳۲ در میان جمعیت اتیوپی نسبت به جمعیت سفیدپوستان و جمعیت ژاپن بیشتر بوده است. مطالعات نشان داده است که بیان ژن CYP1B1 در بافت رحم مسئول تبدیل داروی تاموکسیفین به متابولیت‌های ژنوتوکسیک آلفا-هیدروکسی تاموکسیفین است که

Archive of SID
www.SID.ir

تشکیل DNA adducts از عواقب کارسینوژنیسیته این ترکیب است و علت اصلی افزایش ریسک سرطان اندومتر ناشی از مصرف تاموکسیفن است (۲۰). تاکنون چندین مطالعه، بر روی ارتباط پلی مورفیسم‌های مختلف این ژن و ارتباط آن با انواع سرطان‌ها صورت گرفته است. در این مطالعه افزایش معناداری بین احتمال ابتلا به سرطان پروستات در افراد با ژنوتیپ هتروزیگوت (Leul/Val) در هر دو جمعیت مورد مطالعه مشاهده شده است که این رابطه در حاملان ژنوتیپ هموزیگوت بیمار /Val) (Val در مقایسه باLeu/Leu به عنوان رفرنس، کاهش چشمگیری نشان می‌دهد. در حالی که Tang و همکارانش در سال ۲۰۰۰ است که بین سرطان پروستات در جمعیت قفقازی و ابتلا به سرطان پروستات در افراد هموزیگوت (Val/Val) ارتباط معناداری وجود دارد (P=۰/۰۳) (۱۵). در مطالعه Case– control دیگری در ژاپن که روی ۱۴۷ بیمار سرطان پروستات و ۲۶۶ کنترل صورت گرفت، ارتباط معنا داری بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پروستات گزارش گردید (P=۰/۰۲) (۱). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت نیز مشاهده شد که بیشترین تعداد مبتلایان به سرطان پروستات، حامل ژنوتیپ (Val/Val) در موقعیت ۴۳۲ این ژن بودند. همچنین میزان پاسخ به درمان نیز پایین‌تر و با docetaxel بهبودی کمتری داشتند (۲۱،۲۰). نتایج منتشر شده در یک بررسی وسیع که در سال ۲۰۱۲ روی ۲۷۸۸ بیمار و ۲۹۶۸ کنترل صورت گرفت، حاکی از آن است که ارتباط معنا داری بین پلی مورفیسم Leu/Val و احتمال ابتلا به سرطان پروستات وجود ندارد (P>۰/۰۵) که با نتایج بدست آمده از دو جمعیت مورد مطالعه توافق دارد (۲۱). نتایج بدست نشان میدهد که در بیماران دارای آلل Leu/Val در ژن CYP1B1 احتمال بروز سرطان پروستات افزایش یافته است در نتیجه این پلی مورفیسم به عنوان یک مارکر برای پیشگویی پاسخ درمان می‌تواند قرار گیرد. یکی از محدودیت‌های تحقیق حجم کم نمونه‌ها است که در مطالعات بعدی بررسی این نوع پلی مورفیسم با انواع سرطان‌ها با استفاده از تعداد نمونه‌های بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد که ارتباط معناداری بین آلل Leu/Val در ژن CYP1B1 و احتمال ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد. بر اساس اطلاعات ما، این اولین مطالعه‌ای است که به بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن CYP1B1 و خطر ابتلا به سرطان پروستات در دو جمعیت ایرانی و هندی می‌پردازد. مطالعات بیشتری برای بررسی ارتباط جهش‌های این ژن و احتمال ابتلا به سرطان‌های متفاوت مورد نیاز است.

منابع:

1. Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M. Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. Archives of Iranian medicine. 2009;12(1):15-23.
2. Pouresmaeili F, Hosseini SJ, Farzaneh F, Karimpour A, Azargashb E, Yaghoobi M, et al. Evaluation of environmental risk factors for prostate cancer in a population of Iranian patients. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(24):10603-5.
3. Diokno, A.C., Epidemiology of prostate cancer. West J Med, 1998. 169(2): 111-2.
4. Kehinde, E.O; et al; Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men. BJU Int. 2005; 96(3): 308-12.
5. Sim, H.G. and C.W. Cheng, Changing demography of prostate cancer in Asia. Eur J Cancer. 2005; 41(6): 834-45.
6. Shavers, V.L., W. Underwood, and R.P. Moser, Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer. Am J Prev Med, 2009. 37(1): 64-7.
7. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005; 55(2): 74-108.
8. Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France), 2012.
9. Bulun, S.E., et al., The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003; 86(3-5):. 219-24.
10. Sutter TR, Tang YM, Hayes CL, Wo YY, Jabs EW, Li X, et al. Complete cDNA sequence of a human dioxin-inducible mRNA identifies a new gene subfamily of cytochrome P450 that maps to chromosome 2. The Journal of biological chemistry. 1994;269(18):13092-9.
11. Tang YM, Wo YY, Stewart J, Hawkins AL, Griffin CA, Sutter TR, et al. Isolation and characterization of the human cytochrome P450 CYP1B1 gene. The Journal of biological chemistry. 1996;271(45):28324-30.
12. Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. Carcinogenesis. 1998;19(1):1-27.
13. Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, McKay JA, Greenlee WF, Burke MD, et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. Cancer research. 1997;57(14):3026-31.
14. Shimada T, Hayes CL, Yamazaki H, Amin S, Hecht SS, Guengerich FP, et al. Activation of chemically diverse procarcinogens by human cytochrome P-450 1B1. Cancer research. 1996;56(13):2979-84.
15. Watanabe M, Hirokawa Y, Shiraishi T. [Polymorphisms of hormone-related genes and prostate cancer risk in Japan]. Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine. 2005;63(2):219-24.
16. Yang J1, Xu DL, Lu Q, Han ZJ, Tao J, Lu P, Wang C, Di XK, Gu M. Prostate cancer risk and aggressiveness associated with the CYP1B1 4326C/G (Leu432Val) polymorphism: a meta-analysis of 2788 cases and 2968 controls. Asian J Androl. 2012;14(4):560-5.
17. Pastina I1, Giovannetti E, Chioni A, Sissung TM, Crea F, Orlandini C, Price DK, Cianci C, Figg WD, Ricci S, Danesi R. Cytochrome 450 1B1 (CYP1B1) polymorphisms associated with response to docetaxel in Castration-ResistantProstate Cancer (CRPC) patients. BMC Cancer. 2010 27;10:511.
18. Tang YM, Green BL, Chen GF, Thompson PA, Lang NP, Shinde A, et al. Human CYP1B1 Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradiol hydroxylase activity; and distribution in prostate cancer cases and controls. Pharmacogenetics. 2000;10(9):761-6.
19. Fukatsu T, Hirokawa Y, Araki T, Hioki T, Murata T, Suzuki H, et al. Genetic polymorphisms of hormone-related genes and prostate cancer risk in the Japanese population. Anticancer Res. 2004;24(4):2431-7.
20. Green MR, Sambrook J. Molecular cloning: a laboratory manual. 2012.
21. Cui L1, Dillehay K, Chen W, Shen D, Dong Z, Li W. Association of the CYP1B1 Leu432Val polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. Mol Biol Rep. 2012; 39(7):7465-71.

Archive of SID
www.SID.ir