مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs2981582 ژن *FGFR2* و خطر ابتلا به سرطان پستان

*احمد همتا[1]، سحر عدل[1]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۰۶ بهمن ۱۳۹۷
تاریخ پذیرش: ۱۸ شهریور ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان و علت اصلی مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است. گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (FGFR2) یک گیرنده تیروزین کینازی است که نقش مهمی در رشد، تهاجم، حرکت و آنژیوژنز سلول‌های توموری دارد. چندین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه اینترون ۲ ژن FGFR2 یافت شده است که همراهی معناداری با خطر ابتلا به سرطان پستان نشان می‌دهند. تنوع ژنتیکی در این گیرنده یک عامل خطر جدید برای سرطان پستان است. هدف از این مطالعه، بررسی همراهی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2981582C/T در جمعیت زنان استان مرکزی با سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها هشتاد زن مبتلا به سرطان پستان و هشتاد زن سالم (کنترل) از جمعیت زنان استان مرکزی انتخاب شدند. پلی‌مورفیسم rs2981582 جهت بررسی همراهی با سرطان پستان تجزیه و تحلیل شد. استخراج DNA از نمونه‌های خونی افراد از طریق کیت انجام شد. حضور این چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی از طریق تکنیک RFLP-PCR مشخص شد. آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (آزمون آماری کای‌اسکوئر) انجام شد و مقادیر P≤ ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شدند.

ملاحظات اخلاقی این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.۱۳۹۵/۲۸۸ در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده است.

یافته‌ها تفاوت آماری معناداری در فراوانی پلی‌مورفیسم rs2981582 در ژن FGFR2 بین گروه کنترل و بیمار مشاهده شد (p=۰/۰۰۰). در گروه بیمار ژنوتیپ TT به میزان قابل توجهی با خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط بود (or=566/3 ;P=۰/۰۰۰). از طرفی آلل C یک نقش حفاظتی در برابر ابتلا به بیماری از خود نشان داد (P=۰/۰۰۰)

نتیجه‌گیری مطالعه ما ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم rs2981582C/T و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داد و پیشنهاد می‌کند که این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی می‌تواند به عنوان یک بیومارکر جهت پیشگویی سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها:
پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، سرطان پستان، *FGFR2*، RFLP-PCR

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین نوع سرطان و علت اصلی مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است که ۲۳ درصد از سرطان‌ها و چهارصد هزار مرگ‌ومیر سالانه را تشکیل می‌دهد [۱]. شیوع سرطان پستان حدود یک‌سوم از تمامی سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد و دومین سرطان شایع بعد از سرطان ریه و شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در بین زنان است [۲].

طبق آمار مرکز ملی سرطان ایران طی یک بررسی در بازه زمانی ۲۰۱۰-۲۰۰۰ تعداد ۵۲،۱۶۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان شناسایی شد که ۹۱/۷ درصد آن‌ها مربوط به خانم‌ها بوده است [۳]. بر اساس پژوهش انجام‌شده در استان مرکزی بین سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۰ از بین سرطان‌های شایع استان، سرطان پستان در رتبه اول و سپس سرطان پوست، ازجمله شایع‌ترین سرطان‌ها بوده است [۴].

سرطان گروهی از بیماری‌ها را شامل می‌شود که ویژگی اصلی آنها رشد سلولی تنظیم‌نشده، تهاجم و انتشار سلول‌ها از جایگاه اصلی خود به نقاط دیگر بدن است [۵]. سرطان پستان درنتیجه تجمع آسیب‌های ژنتیکی در سلول‌های اپیتلیال بافت سازنده شیر و کسب فنوتیپ‌های بدخیم توسط این سلول‌ها بروز می‌کند [۶].

سن، فاکتورهای تولیدمثلی، سابقه شخصی یا خانوادگی بیماری‌های سینه، زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط هستند [۷]. در بیش از نیمی

* نویسنده مسئول:
دکتر احمد همتا
نشانی: اراک، دانشگاه اراک، دانشکده علوم پایه، زیست شناسی.
تلفن: ۳۴۸۰۶۴۶ (۹۱۸) ۹۸+
پست الکترونیکی: a-hamta@araku.ac.ir

از موارد سرطان پستان، شیوه زندگی و نقش فاکتورهای محیطی در ایجاد بیماری مهم هستند [۸]. عوامل رشد فیبروبلاستی مختلف و رسپتورهای مرتبط با آنها بیان ویژه بافتی دارند. الگوی بیان ویژه بافتی و تمایز در اتصال، میان‌کنش اختصاصی رسپتور لیگاند را نشان می‌دهد. این ویژگی همچنین توسط پیرایش تنظیم می‌شود [۹].

رسپتورها در حالت عادی در بافت‌ها بیان می‌شوند و در رشد سلولی، تمایز و تکامل تعدادی از بافت‌ها، ازجمله پستان و کلیه نقش دارند [۱۰]. این خانواده رسپتوری دارای چهار عضو است. چهار ژن در موقعیت‌های مختلف کروموزومی شناسایی می‌شوند که پروتئین‌های مشابه خانواده گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی را کد می‌کنند [۱۱].

گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاستی در سرطان‌زایی نقش دارند و در تحقیقات اخیر برای اهداف دارویی در سرطان پستان بررسی شده‌اند و از طریق چندین مکانیسم باعث ایجاد بدخیمی‌ها و تکثیر تومور می‌شوند. در بیشتر موارد تکثیر ژن‌ها، افزایش بیان یا موتاسیون رسپتورهای تیروزین کیناز باعث سرطانی شدن می‌شوند.

با تغییر در سطح گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاستی در اثر موتاسیون نقطه‌ای، بیان افزایش می‌یابد و یا پیرایش متفاوت باعث تغییر سیگنال گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی می‌شود و در تومورهای متنوعی از انسان شناسایی شده است. برای مثال، افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی در تعدادی از بافت‌ها شامل پستان، پروستات، ملانوما و تیروئید مشاهده شده است [۶].

گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲، یک گیرنده تیروزین کینازی است که نقش مهمی در رشد و تمایز سلول‌ها بر عهده دارد. ساختار این رسپتورها دارای یک دومین متصل‌شونده به لیگاند خارج سلولی، یک دومین عبوری از غشا و یک دومین درون‌سلولی تیروزین کینازی است. با اتصال عوامل رشد فیبروبلاستی به رسپتور و دایمریزاسیون رسپتور، چندین مسیر سیگنالی در پایین‌دست فعال می‌شوند.مهم‌ترین مسیرهای فعال‌شده، RAS-MAPK (RAS- mitogen activated protein kinase) و PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) هستند که با انتقال سیگنال باعث فعال شدن عوامل رونویسی می‌شوند.

ترکیب گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی، فاکتور رشد فیبروبلاستی و پروتئین‌های آداپتور یک شبکه سیگنالینگ پیچیده را ایجاد می‌کنند که نقش‌های اساسی در تکامل، ارگان‌زایی، تمایز سلول، رگ‌زایی و پیشرفت تومور دارند [۶]. بر اساس مطالعات GWA، ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ به عنوان ژن مستعد در سرطان پستان پیشنهاد شده است [۸]. چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی نقش مهمی در ژنتیک پزشکی دارند و به طور عمده در زمینه مطالعات ارتباطی در مورد بسیاری از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱]. چندین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه اینترون ۲، ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ یافت شده است که همراهی معناداری با خطر ابتلا به سرطان پستان نشان می‌دهند [۸]. توالی اینترون ۲ در ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲، یک ناحیه تنظیمی است. چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی سایت‌های اتصال فاکتورهای رونویسی را تغییر می‌دهند و در نتیجه سطح بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ را تنظیم می‌کنند. تفاوت در تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی باعث افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ با آلل‌هایی با ریسک بالا می‌شود [۹، ۱۰].

افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ باعث افزایش سیگنال پایین‌دست می‌شود؛ بنابراین مسیرهایی که در تکثیر سلولی، تمایز، مهار آپاپتوز و مهاجرت نقش دارند، فعال می‌گردند [۹]. در این پژوهش ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2981582 ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ و ارتباط آن با سرطان پستان در جمعیت زنان استان مرکزی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

درمطالعه‌آزمایشی‌کنترلی‌حاضر،نمونه‌خون‌ازهشتادفردبیمارکه‌به بیمارستان‌آیت‌الله‌خوانساری‌شهراراک‌مراجعه‌کرده‌بودندوهمچنین هشتادفردسالم(کنترل)باتکمیل‌رضایت‌نامه‌کتبی‌افرادگرفته‌شد.پنج سی‌سی‌خون‌محیطی‌درلوله‌های‌EDTAجمع‌آوری‌شد.نمونه‌هابه‌فریزر ۲۰-انتقال‌داده‌شدندوتازمان‌استخراج‌DNAدراین‌دمانگهداری‌شدند.

پس از تکمیل فرم پرسش‌نامه توسط این افراد اطلاعاتی مثل سن، وضعیت تأهل، شغل، رژیم غذایی، تعداد فرزندان، سن اولین قاعدگی، وضعیت یائسگی و... جمع‌آوری شد. تمام بیماران حاضر در این مطالعه زن بودند و میانگین سنی آن‌ها پنجاه سال بود.

استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ rs2981582

برای‌استخراج‌DNAدراین‌مطالعه‌ازکیت‌Iriazol(زیست‌فناوران رنا)استفاده‌شد.استخراج‌براساس‌پروتکل‌مربوط‌به‌کیت‌انجام‌شد. تعیین‌کیفیت‌وهمچنین‌غلظت‌DNAاستخراج‌شده‌ازطریق‌دستگاه اسپکتروفتومتر(ژن‌وی‌آمریکا)وهمچنین‌الکتروفورزنمونه‌هاروی‌ژل آگارز یک درصد انجام شد.

نمونه‌ها به روش RFLP-PCR و به واسطه آنزیم محدودکننده AciI در جایگاه C/T rs۲۹۸۱۵۸۲ تعیین ژنوتایپ شدند. در این تکنیک جهت تکثیر قطعه حاوی پلی‌مورفیسم مورد نظر از یک جفت پرایمر فوروارد و ریورس استفاده شد. در جدول شماره ۱ مشخصات این پرایمرها نشان داده شده است.

قبل از انجام واکنش زنجیره‌ای پلی مراز، پرایمرها در حجم

جدول ۱. توالی پرایمرهای استفاده‌شده در تکثیر FGFR2

اندازه قطعه تکثیری	توالی آغازگر ’۳ – ’۵	جایگاه	پلی‌مورفیسم
۲۵۱ جفت باز	F: 5′- CCCTTTGGAGACAACGTGAGC R: 5′- GCACGAGATGTGTTCCCAGAG	اینترون۲	rs2981582

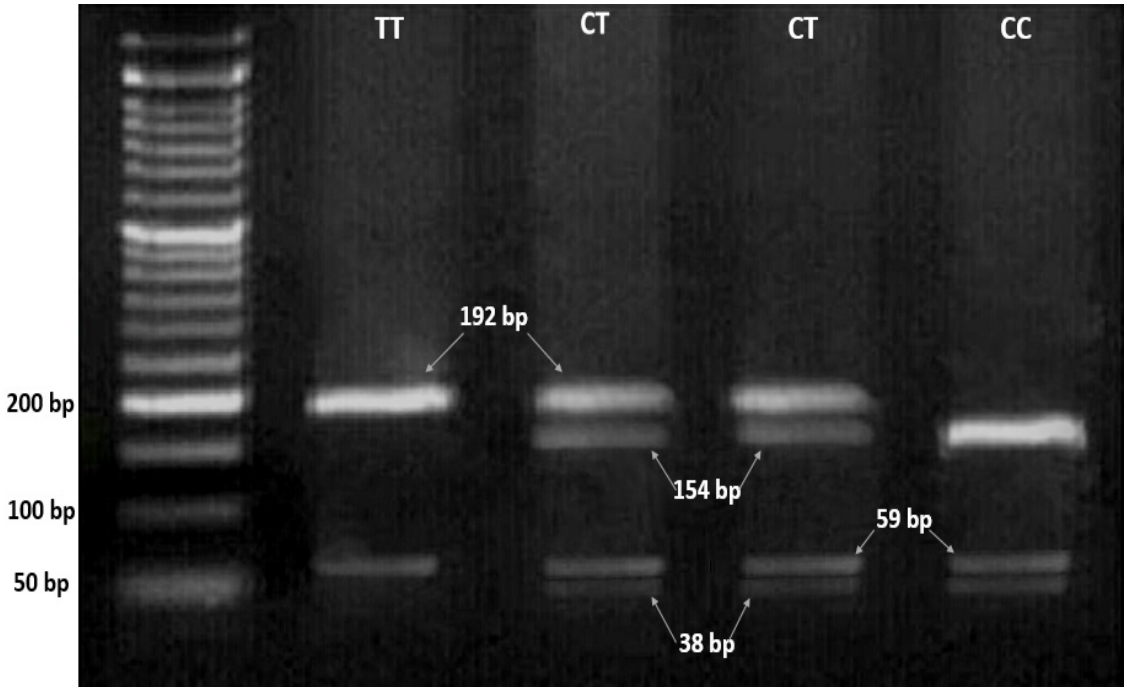
معینی از آب دو بار تقطیر اتوکلاو شده، حل شده و به نسبت یک به ده در آب دو بار تقطیر رقیق شدند. در این واکنش بسته به تعداد نمونه مخلوطی از اجزای واکنش PCR، شامل ۱۵/۶ میکرولیتر آب مقطر، ۰/۴ میکرولیتر پرایمر F و R، ۰/۵ میکرولیتر Mgcl۲، ۰/۴ میکرولیتر dntp، ۲/۵ میکرولیتر بافر و ۰/۲ میکرولیتر آنزیم Taq در یک میکروتیوب ۱/۵ تهیه شد.

پس از تهیه مسترمیکس مادر، مقدار بیست میکرولیتر از آن، به هریک از تیوپ‌های حاوی پنج میکرولیتر DNA افزوده شده تا حجم کل مخلوط واکنش در هر تیوپ به ۲۵ میکرولیتر برسد. قطعه مورد نظر طی مراحل واسرشته‌سازی اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت پنج دقیقه، واسرشته‌سازی در دمای ۹۴ درجه به مدت سی ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۵۶ درجه به مدت سی ثانیه، گسترش یا تکثیر در دمای ۷۲ درجه به مدت سی ثانیه و مرحله گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه به مدت ده دقیقه انجام شد. محصول تکثیری مورد نظر قطعه‌ای به طول ۲۵۱ جفت باز بود.

بعد از تأیید صحت اندازه باند تکثیری مورد نظر توسط الکتروفورز روی ژل آگارز ۲ درصد، محصولات PCR توسط آنزیم AciI تحت عمل هضم آنزیمی قرار گرفتند. این واکنش در حجم نهایی پانزده میکرولیتر شامل ۰/۲ میکرولیتر از آنزیم محدودکننده، ۱/۵ میکرولیتر بافر همراه آنزیم، ۸/۳ میکرولیتر آب مقطر و پنج میکرولیتر از محصول PCR در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت هشت ساعت انجام شد. سپس محصولات حاصل روی ژل الکتروفورز ۳ درصد الکتروفورز شدند (تصویر شماره ۱).

قطعه تکثیری دارای دو جایگاه برش برای آنزیم مورد نظر بوده که فقط یکی از آن‌ها مربوط به پلی‌مورفیسم مورد نظر است. در صورت وجود آلل C (وحشی) برش انجام‌شده، اما در صورت وجود آلل T (موتانت) برش صورت نمی‌گیرد. در جدول شماره ۲ اندازه و تعداد قطعات مربوط به هر ژنوتیپ نشان داده شده است.

در این مطالعه آزمایشی کنترلی از آزمون کای‌اسکوئر با فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ استفاده



تصویر ۱. تصویر ژل محصول PCR پس از هضم آنزیمی

CC: برش‌خورده با طول‌های ۱۵۴، ۵۹ و ۳۸ جفت باز؛ CT: به صورت هتروزیگوت برش‌خورده با طول‌های ۱۹۲، ۱۵۴، ۵۹ و ۳۸ جفت باز؛ TT: برش‌نخورده با طول‌های ۱۹۲ و ۵۹ جفت باز.

جدول ۲. قطعات حاصل از هضم محصول پلی‌مورفیسم rs2981582 توسط آنزیم AciI

نوع ژنوتیپ	اندازه و تعداد قطعات حاصل
CC	۵۹-۳۸-۱۵۴
CT	۵۹-۳۸-۱۵۴-۱۹۲
TT	۵۹-۱۹۲

شد. همچنین همراهی بین بیماری و ژنوتیپ‌ها با استفاده از نسبت شانس (OR) محاسبه شد. سطح معناداری (P-value) کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

همان‌طور که در جدول شماره ۳ نشان داده شده است، انجام آزمون حدود اطمینان P=۰/۰۰۰ را نشان داد و مشخص شد ارتباط آماری معناداری بین rs۲۹۸۱۵۸۲ و سرطان پستان وجود دارد. طبق جدول شماره ۴، آلل T این پلی‌مورفیسم با خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است (P=۰/۰۰۰؛ ۱/۸۶۴-۴/۶۳۳؛ CI ۹۵ درصد؛ or=۲/۹۲۵). فراوانی آلل C در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۴۴/۳۷ و ۶۵/۶۲ درصد و فراوانی آلل T در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۵۵/۶۲ و ۳۴/۳۷ درصد محاسبه شد.

نتایج حاصل از توزیع ژنوتیپی rs2981582 در جدول شماره ۴ ارائه شده است. بر اساس محاسبات انجام شده ارتباط معناداری بین ژنوتیپ TT و ابتلا به بیماری وجود دارد (۱/۵۸۹-۸/۰۰۵؛ CI ۹۵ درصد؛ or=۳/۵۶۶؛ P=۰/۰۰۱). از طرفی، به علت فراوانی بیشتر ژنوتیپ CC در گروه کنترل این ژنوتیپ احتمالاً اثر محافظتی بر ابتلا به بیماری دارد. همچنین خطر ابتلا به سرطان پستان در بیماران حامل ژنوتیپ‌های CT+TT حدود سه برابر بود (۱/۹۲۱-۷/۵۴۵؛ CI ۹۵ درصد؛ or=۳/۸۰۷؛ P=۰/۰۰۰).

بر اساس اطلاعات جمعیت‌شناختی افراد این مطالعه، متوسط سن افراد بیمار پنجاه و متوسط سن افراد گروه کنترل چهل سال بود. نتایج حاصل از بررسی فاکتور سن دو گروه نشان داد که ارتباط معناداری بین سن و ابتلا به سرطان پستان وجود دارد (P=۰/۰۰۰) بررسی وضعیت سابقه فامیلی سرطان پستان بین دو گروه نیز ارتباط معناداری بین این فاکتور و ابتلا به بیماری نشان داد (P=۰/۰۰۷)، اما بررسی فاکتورهایی مثل وضعیت تأهل و یا مصرف قرص ضدبارداری در دو گروه هیچ ارتباط معناداری با سرطان پستان نشان ندادند. نتایج حاصل از آزمون آماری کای‌اسکوئر برای بررسی معناداری برخی از متغیرهای مربوط به سرطان پستان در جدول شماره ۵ آمده است.

جدول ۳. محاسبه آزمون کای‌اسکوئر پلی‌مورفیسم rs2981582

	بیمار	کنترل	P
Rs2981582	۸۰	۸۰	۰/۰۰۰

بحث

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است [۱۲]. در ایران نیز این نوع از سرطان در میان زنان از شیوع بالایی برخوردار است [۶]. عوامل ژنتیکی و شیوه زندگی افراد در خطر ابتلا به سرطان پستان نقش دارند [۱۳].

نقش عوامل ژنتیکی در توسعه سرطان پستان به خوبی اثبات شده است. در میان این ژن‌ها، ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲، متعلق به خانواده گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست و درگیر در رشد و نمو غده پستانی، به عنوان یک نامزد برجسته در سرطان پستان شناخته شده است [۱۴].

این گیرنده در چندین فرایند شامل تکثیر، رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌ها نقش دارد [۱۵]. حدود ۱۰-۵ درصد از موارد تومورهای پستان به بیان بیش‌ازحد و یا تقویت ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ مرتبط است. واریانت‌های ژنتیکی این ژن نیز یک عامل خطر برای سرطان پستان محسوب می‌شوند [۱۶].

در مطالعه حاضر که اثر پلی‌مورفیسم rs2981582 در هشتاد بیمار و به همین تعداد، کنترل روی خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی شده است، محاسبات آماری انجام‌شده ارتباط معناداری بین این پلی‌مورفیسم و بیماری نشان داد (P=۰/۰۰۰) در این بررسی مشخص شد که آلل T، این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در افراد بیمار با فرکانس بیشتری نسبت به افراد سالم وجود دارد

جدول ۴. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم rs2981582 ژن FGFR2 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد کنترل

متغیرها	بیمار	کنترل	p	OR
آلل rs2981582				
C	۷۱	۱۱۲		
T	۸۹	۴۸	۰/۰۰۰	۲/۹۲۵
ژنوتیپ				
CC	۱۸	۴۲		
CT	۳۵	۲۸	۰/۲۵۷	۱/۴۴۴
TT	۲۷	۱۰	۰/۰۰۱	۳/۵۶۶
CT+TT	۶۲	۳۸	۰/۰۰۰	۳/۸۰۷

و ژنوتیپ هتروزیگوت مینور (TT) با بیماری همراهی نشان داد.

از طرفی آلل C اثر محافظتی بر ابتلا به بیماری دارد. همچنین افراد دارای حداقل یک آلل T در ژنوتیپ خود (CT+TT) تقریباً سه برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان هستند (P=۰/۰۰۰ ؛or=۳/۸۰۷).

در مقایسه این نتایج با مطالعات پیشین باید گفت که سال ۲۰۱۲ Fangmeng با مطالعه‌ای که روی ۱۱۸ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۱۰۴ فرد سالم برای بررسی اثر پلی‌مورفیسم rs2981582 در جنوب کشور چین انجام داد، مشخص شد که ژنوتیپ هتروزیگوت مینور (TT) از این پلی‌مورفیسم با ابتلا به سرطان پستان ارتباط دارد [۱۷].

مطالعه صدیقی و همکاران در سال ۲۰۱۴ نیز این ارتباط را تأیید کرد [۱۸]. همچنین در مطالعه زامورا و همکاران در سال ۲۰۱۶ که روی جمعی از زنان مکزیک انجام شد، ارتباط معناداری بین آلل T این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان مشاهده شد [۱۹]. بویارشیخ و همکاران در سال ۲۰۰۹ مطالعه‌ای جهت بررسی پلی‌مورفیسم rs۲۹۸۱۵۸۲ انجام دادند و پس از حصول نتایج متوجه شدند که بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط وجود دارد [۱۰].

همچنین در سال ۲۰۱۳ لیو و همکاران پلی‌مورفیسم rs۲۹۸۱۵۸۲ به همراه سه پلی‌مورفیسم دیگر از ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ را بررسی کردند و نتیجه گرفتند که ارتباط معناداری بین rs۲۹۸۱۵۸۲ و خطر ابتلا به سرطان پستان وجود دارد [۱].

در واقع پلی‌مورفیسم rs2981582 که در بالادست اینترون ۲، ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ قرار گرفته با سرطان پستان ارتباط قوی نشان می‌دهد و آلل مینور این پلی‌مورفیسم (T) در سلول‌های سرطانی و تومورها موجب افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ می‌شود [۱۰].

همچنین طبق مطالعه مِیر و همکاران در سال ۲۰۰۸ پلی‌مورفیسم rs2981582 در سرطان پستان مهم است. مِیر و همکاران نشان دادند که هاپلوتایپ آلل مینور rs2981582 باعث رونویسی بیشتری از ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ در رده‌های توموری و سلولی می‌شود و این افزایش بیان، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد.

ناحیه پلی‌مورفیک rs2981582 در محل اتصال گیرنده استروژن واقع شده است و احتمال می‌رود که سرطان پستان در ER+ نسبت به ER- بیشتر تظاهر پیدا کند [۲۰].

تمامی این نتایج با نتایج حاصل در مطالعه هم‌خوانی دارند و این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی را به عنوان یک نشانگر حساس ژنتیکی برای سرطان پستان پیشنهاد می‌کنند.

درواقع مطالعات روی بیان ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ نشان دادند که در سلول‌هایی با هاپلوتیپ‌های مینور میزان بیان ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ افزایش می‌یابد به دلیل اینکه عوامل رونویسی oct1/runx2 و C/EBPβ (proteinβCCAAT/enhancer binding) با تمایل بالاتری به آلل هموزیگوت مینور در ناحیه اینترون ۲ متصل می‌شوند و باعث بیان ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ می‌شوند. افزایش بیان ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد [۲۰].

مطالعات دیگری نیز وجود دارند که در جمعیت مورد مطالعه ارتباط معناداری میان این چندشکلی تک نوکلئوتیدی و ریسک ابتلا به سرطان پستان پیدا نشد، مانند مطالعه اوزگوز و همکاران در سال ۲۰۱۳ پلی‌مورفیسم rs2981582 را مورد بررسی قراردادند.

جدول ۵. نتایج حاصل از ارتباط متغیرها با سرطان پستان در گروه بیمار و کنترل

فاکتورهای خطر	فراوانی	P
سن	میانگین سن گروه بیماران: ۵۴ میانگین سن گروه کنترل: ۴۲	۰/۰۰۰
وضعیت تأهل	متأهل گروه بیمار: ۷۵ متأهل گروه کنترل: ۷۰	۰/۵۳۴
سابقه فامیلی	گروه بیمار: ۹ نفر گروه کنترل: ۱ نفر	۰/۰۰۷
تحصیلات	تحصیلات دیپلم و بالاتر گروه بیمار: ۱۶ نفر گروه کنترل: ۳۱ نفر	۰/۰۱۴
مصرف دخانیات	گروه بیمار: ۵ نفر گروه کنترل: ۱ نفر	۰/۰۴۲
مصرف قرص ضدبارداری	گروه بیمار: ۳۸ نفر گروه کنترل: ۳۵ نفر	۰/۰۷۸
سن شروع قاعدگی	قاعدگی زیر ۱۳ سال گروه بیمار: ۳۳ نفر گروه کنترل: ۱۵ نفر	۰/۰۱۸
تغذیه	داشتن رژیم غذایی نامناسب: گروه بیمار: ۲۶ نفر گروه کنترل: ۱۵ نفر	۰/۰۲۵
تعداد فرزندان	داشتن بیش از ۲ فرزند گروه بیمار: ۶۸ نفر گروه کنترل: ۴۵ نفر	۰/۰۰۰

در این مطالعه ۶۱ فرد مبتلا به سرطان پستان و پنجاه فرد سالم با تکنیک توالی یابی تعیین ژنوتایپ شدند. بر اساس محاسبات انجام‌شده ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم rs2981582 و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نشد (P>۰/۰۵). گرچه در این مطالعه مشخص شد که فرکانس ژنوتایپ CT و همچنین آلل T در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بیشتر است و نویسندگان این‌طور بیان کردند که ژنوتیپ CT و آلل T می‌توانند با سرطان پستان مرتبط باشند [۲۱].

همچنین پان و همکاران در سال ۲۰۱۶ مطالعه‌ای را برای بررسی اسنیپ rs2981582 روی ۳۴۰ بیمار و ۴۰۰ فرد سالم از جمعیت چین انجام دادند و نتایج حاصل بیانگر عدم ارتباط معنادار بین این پلی‌مورفیسم و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان بود (P=۰/۲۹; OR=۰/۷۹). طبق این پژوهش اسنیپ یادشده نمی‌تواند مارکر مناسبی جهت پیشگویی و پیش‌بینی سرطان پستان باشد [۲۲].

در این مطالعه، همچنین متغیرهایی مثل سن، سابقه فامیلی، تحصیلات، پایین بودن سن شروع قاعدگی نیز با سرطان پستان همراهی نشان دادند. با افزایش سن احتمال ابتلا به بیماری افزایش یافته و داشتن سابقه فامیلی سرطان پستان در ابتلا به بیماری مؤثر است. از طرفی بالا رفتن میزان تحصیلات افراد در سطح جامعه موجب آگاهی بیشتر افراد نسبت به وضعیت سلامت خود شده و افراد با تحصیلات دانشگاهی برای پیدا کردن علائم سرطان پستان، عوامل خطر، خودآزمایی پستان و روش‌های تشخیصی زودرس در خودآگاهی و تمایل بیشتری نسبت به سایرین دارند.

نتیجه‌گیری

بدخیمی‌های اپی‌تلیالی سینه از شایع‌ترین علل سرطان در زنان به شمار می‌روند. به دلیل بهبود روش‌های درمان و تشخیص در مراحل ابتدایی‌تر، مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان به میزان زیادی رو به کاهش گذاشته است.

علاوه بر عوامل محیطی عوامل ژنتیکی نیز از اهمیت زیادی برخوردار هستند. تغییرات ژنتیکی در برخی از ژن‌ها می‌توانند موجب افزایش حساسیت نسبت به این بیماری شوند.

مطالعه حاضر بر پایه مطالعه آزمایشی کنترلی جهت بررسی دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی از ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ روی هشتاد بیمار مبتلا به سرطان پستان و هشتاد فرد سالم در جمعیت زنان استان مرکزی انجام شد. در حال حاضر تلاش‌های زیادی روی هدف قرار دادن تغییرات ژنتیکی اضافی که موجب سرطان پستان می‌شوند، متمرکز شده است و ژن گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲ که در انواع مختلف بدخیمی‌های انسانی، ازجمله سرطان پستان دخیل است، یک کاندیدای احتمالی در نظر گرفته می‌شود. با توجه به معنادار بودن پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2981582 در ارتباط با سرطان پستان، این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی می‌تواند به عنوان یک بیومارکر جهت پیشگویی سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1395/288 در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسیده است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد نویسنده دوم در دانشگاه علوم پزشکی اراک است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی براساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی (ICMJE) را دارا بودند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی توسط نویسندگان بیان نشده است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از کادر درمانی بیمارستان شهید خوانساری اراک و کادر محترم آزمایشگاه تحقیقات نوین زیست‌شناسی دانشگاه ابراز می‌دارند.

Reference

[1] Liu CL, Hu XP, Guo WD, Yang L, Dang J, Jiao HY. Case-control study on the fibroblast growth factor receptor 2 gene polymorphisms associated with breast cancer in Chinese Han women. J Breast Cancer. 2013; 16(4):366-71. [DOI:10.4048/jbc.2013.16.4.366] [PMID] [PMCID]

[2] Asgarian F, Mirzaei M, Asgarian S, Jazayeri M. [Epidemiologic study of breast cancer and age distribution of patients in a ten-year interval (Persian)]. Iran J Breast Dis. 2016; 9(1):31-6. http://ijbd.ir/article-1-507-fa.html

[3] Jazayeri SB, Saadat S, Ramezani R, Kaviani A. Incidence of primary breast cancer in Iran: Ten-year national cancer registry data report. Cancer Epidemiol. 2015; 39(4):519-27. [DOI:10.1016/j.canep.2015.04.016] [PMID]

[4] Mohaghegh F, Hamta A. [The study of cancer incidence and cancer registration in Markazi province between 2001-2006 and comparison with national statistics, Iran (Persian)]. Arak Med Univ J. 2008; 11(2):84-93. https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?ID=118837

[5] Pecorino L. Molecular biology of cancer: Mechanisms, targets, and therapeutics. 3th ed. United Kingdom: Oxford university press; 2012. https://www.amazon.com/Molecular-Biology-Cancer-Mechanisms-Therapeutics/dp/019957717X

[6] Motovali Bashi M, Gholampur M. [The association of A/G Polymorphism in Intronic region of FGFR2 gene and breast cancer (Persian)]. J Isfahan Med Sch . 2014; 32(279). https://www.sid.ir/fA/Journal/ViewPaper.aspx?id=221808

[7] Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. World J Clin Oncol. 2014; 5(3):283-98. [DOI:10.5306/wjco.v5.i3.283] [PMID] [PMCID]

[8] Schultz PN, Klein MJ, Beck ML, Stava C, Sellin RV. Breast cancer: Relationship between menopausal symptoms, physiologic health effects of cancer treatment and physical constraints on quality of life in long-term survivors. J Clin Nurs. 2005; 14(2):204-11. [DOI:10.1111/j.1365-2702.2004.01030.x] [PMID]

[9] Tenhagen M, van Diest PJ, Ivanova IA, van der Wall E, van der Groep P. Fibroblast growth factor receptors in breast cancer: Expression, downstream effects, and possible drug targets. Endocr Relat Cancer. 2012; 19(4):R115-29. [DOI:10.1530/ERC-12-0060] [PMID]

[10] Martin AJ, Grant A, Ashfield AM, Palmer CN, Baker L, Quinlan PR, et al. FGFR2 protein expression in breast cancer: Nuclear localisation and correlation with patient genotype. BMC Res Notes. 2011; 4:72. [DOI:10.1186/1756-0500-4-72] [PMID] [PMCID]

[11] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: From development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010; 10(2):116-29. [DOI:10.1038/nrc2780] [PMID]

[12] Sun C, Olopade OI, Di Rienzo A. rs2981582 is associated with FGFR2 expression in normal breast. Cancer Genet Cytogenet. 2010; 197(2):193-4. [DOI:10.1016/j.cancergencyto.2009.11.006] [PMID] [PMCID]

[13] Boyarskikh UA, Zarubina NA, Biltueva JA, Sinkina TV, Voronina EN, Lazarev AF, eta al. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia. Eur J Hum Genet. 2009; 17(12):1688-91. [DOI:10.1038/ejhg.2009.98] [PMID] [PMCID]

[14] Saadatian Z, Gharesouran J, Ghojazadeh M, Ghohari-Lasaki S, Tarkesh-Esfahani N, Ardebili SM. Association of rs1219648 in FGFR2and rs1042522 in TP53with premenopausal breast cancer in an Iranian Azeri population. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15(18):7955-8. [DOI:10.7314/APJCP.2014.15.18.7955] [PMID]

[15] Wolff MS, Weston A. Breast cancer risk and environmental exposures. Environ Health Perspect. 1997; 105(S 4):891-6. [DOI:10.1289/ehp.97105s4891] [PMID] [PMCID]

[16] Taskin II, Tekin MA, Pektanc G, Munzuroglu O, Kandemir SI. Polymorphism in the second intron of the FGFR2 gene rs1219648 associated with the early-onset breast cancer in Turkish population. Int J Clin Exp Med. 2017; 10(7):10989-94. http://www.ijcem.com/files/ijcem0045279.pdf

[17] Fu F, Wang C, Huang M, Song C, Lin S, Huang H. Polymorphisms in second intron of the FGFR2 gene are associated with the risk of early-onset breast cancer in Chinese Han women. Tohoku J Exp Med. 2012; 226(3):221-9. [DOI:10.1620/tjem.226.221] [PMID]

[18] Siddiqui S, Chattopadhyay S, Akhtar MS, Najm MZ, Deo SV, Shukla NK, et al. A study on genetic variants of Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) and the risk of breast cancer from North India. PLoS One. 2014; 9(10):e110426. [DOI:10.1371/journal.pone.0110426] [PMID] [PMCID]

[19] Murillo-Zamora E, Moreno-Macías H, Ziv E, Romieu I, Lazcano-Ponce E, Ángeles-Llerenas A, et al. Association between rs2981582 polymorphism in the FGFR2 gene and the risk of breast cancer in Mexican women. Arch Med Res. 2013; 44(6):459-66. [DOI:10.1016/j.arcmed.2013.08.006] [PMID] [PMCID]

[20] Meyer KB, Maia AT, O'Reilly M, Teschendorff AE, Chin SF, Caldas C, et al. Allele-specific up-regulation of FGFR2 increases susceptibility to breast cancer. PLoS Biol. 2008; 6(5):e108. [DOI:10.1371/journal.pbio.0060108] [PMID] [PMCID]

[21] Özgöz A, Şamlı H, Öztürk KH, Orhan B, Içduygu FM, Aktepe F, et al. An investigation of the effects of FGFR2 and B7-H4 polymorphisms in breast cancer. J Cancer Res Ther. 2013; 9(3):370-5. [DOI:10.4103/0973-1482.114434] [PMID]

[22] Pan Z, Bao Y, Zheng X, Cao W, Cheng W, Xu X. Association of polymorphisms in intron 2 of FGFR2 and breast cancer risk in Chinese women. Cytol Genet . 2016; 50:312-7. [DOI:10.3103/S009545271605008X]

This Page Intentionally Left Blank