



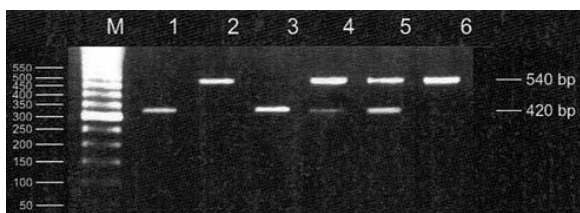
می‌توان فاکتورهای سن، نژاد و سابقه خانوادگی را نام برد [۱۷]. مطالعات اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که تغذیه و شیوه زندگی نیز نقش بسیار مهمی در ایجاد این بیماری دارد، به طوری که بسیاری از مواد مغذی و مکمل‌های غذایی باعث کاهش سرعت پیشرفت بیماری شده و باعث بهبود کیفیت زندگی می‌گردد [۱۸]. از آن جایی که کمپلکس هورمون‌های استروئیدی - گیرنده به عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند، در نتیجه در تقسیم و تمایز سلولی نقش موثری دارند، بنابراین میتوان گفت هورمون‌های استروئیدی مانند استروژن و پروستروژن نقش بسزایی در پیشرفت روند سرطان دارند [۲۰، ۱۹]. تاثیرات عمیق هورمون‌های استروئیدی بر پیشرفت روند سرطان از طریق گیرنده‌های این هورمون‌ها در بافت پروستات اعمال می‌گردد [۲۰]. هدف از این تحقیق، بررسی پلی‌مورفیسم در ژن کدکننده گیرنده‌های استروژن آلفا، بتا و پروژسترون و ارتباط آن در ابتلای مردان شمال هندوستان به سرطان پروستات می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

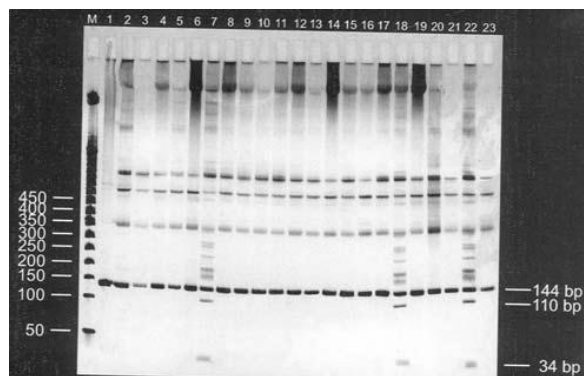
۱. **تخراج DNA** در جستجوی یافتن رابطه بین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتید در ژن کدکننده گیرنده استروژن و پروژسترون و خطر ابتلا به سرطان پروستات، در این مطالعه Case-control، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات پذیرش شده در مرکز تحقیقاتی - پزشکی Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER) در شهر چندیگر، هندوستان، مورد تحقیق قرار گرفتند. بافت‌های تازه در لوله‌های کوچک حاوی آب مقطر توسط جعبه یخ به آزمایشگاه دانشگاه انتقال داده شد. نوع موتاسیون و پلی‌مورفیسم مربوطه بررسی و با ۱۰۰ نمونه خون که از افراد سالم به عنوان کنترل جمع‌آوری گردید مورد مقایسه قرار گرفت. استخراج DNA از نمونه‌های بافتی و خون افراد سالم توسط کیت استخراج (Bioneer, Germany) صورت گرفت. **PCR-RFLP** واکنش PCR شامل آب مقطر، dNTP با غلظت نهایی ۰/۲ mM،  $MgCl_2$  با غلظت نهایی ۱/۵ mM

۱۰۰۰۰۰ در ایران تا شیوع بالا ۲۰ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ فیلیپین متغیر است [۴]. افزایش مداوم ابتلا به سرطان پروستات در برخی از کشورهای آسیایی به ویژه سنگاپور، چین، مالزی و ژاپن در ۲۵ سال گذشته، منعکس‌کننده تغییراتی در رژیم غذایی، سبک زندگی و تغییر در دیگر عوامل محیطی می‌باشد [۵]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که در کشورهای در حال توسعه مانند هند، میزان ابتلا به سرطان پروستات نسبت به کشورهای غربی کم‌تر می‌باشد اما رواج سبک زندگی جدید، شیوع این نوع سرطان را افزایش داده است، به طوری که در سال ۲۰۰۸ شیوع سرطان پروستات در این کشور، ۷،۳ از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است [۶]. سرطان پروستات یک بیماری پیچیده‌ای است که عوامل ژنتیکی و محیطی بسیاری در ایجاد و پیشرفت این بیماری دخیل هستند [۷]. با وجود این واقعیت که علت سرطان پروستات مبهم باقی مانده است ولی عوامل متعددی مانند افزایش سن، تغییرات زیست محیطی و تغییرات فرهنگی در ایجاد این بیماری نقش دارند [۸، ۹]. با این حال توسعه سرطان پروستات در افرادی که در معرض این ریسک فاکتورها قرار نمی‌گیرند نشان‌دهنده این است که عوامل ژنتیکی متعددی در ابتلا افراد به این نوع سرطان نقش دارند. شیوع سرطان پروستات با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد، به طوری که خطر ابتلا به این نوع بیماری در ۳/۴ مردان بالای ۶۴ سال افزایش چشمگیری نشان می‌دهد [۱۰، ۲۰]. سرطان پروستات همانند سرطان سینه و تخمدان، وابسته به هورمون می‌باشد [۱۱]، بنابراین، عدم تعادل هورمونی می‌تواند در تومورزایی و توسعه آن نقش بسزایی داشته باشد [۱۲]. سرطان پروستات یکی از علل اصلی مرگ و میر در بین مردان ایرانی گزارش شده است [۱۳]. اطلاعات نسبتاً کمی در مورد اپیدمیولوژی سرطان پروستات در ایران بیان شده است، ولی گزارشات حاکی از آن است که سرطان پروستات دومین سرطان شایع در میان مردان پس از سرطان معده محسوب می‌گردد و این شیوع با مهاجرت آن‌ها به کشورهای غربی افزایش می‌یابد [۱۴-۱۶]. از مهم‌ترین عوامل محیطی در ابتلا افراد به سرطان پروستات

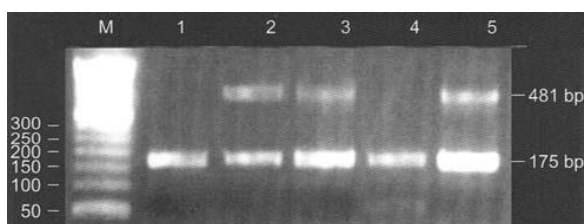
شامل یک قطعه با طول ۱۷۵ bp نشان‌دهنده عدم وجود Insertion و Alu insertion که به هاپلوتایپ PROGINs یا آل A2 معروف می‌باشد به صورت قطعه ۴۸۱ bp مشاهده گردید (شکل ۳). برای اطمینان بیش‌تر از عمل‌کرد صحیح آنزیم، ۱۰ درصد از محصولات PCR برای Sequencing ارسال گردید. نتایج خوانش توالی توسط نرم‌افزار Finch TV خوانده و با توالی مرجع در سایت EBI.UK.ir، تطبیق داده شد.



شکل ۱. آنالیز RFLP ژن ERα با استفاده از آنزیم PvuI. ستون M، ۵۰ bp مارکر (Invitrogene)، ستون ۱، +/+ (۴۲۰ bp)، ستون ۲ و ۳، -/+ (۵۴۰ bp)، ستون ۴ و ۵، -/- (۴۲۰ و ۵۴۰ bp)



شکل ۲. آنالیز RFLP ژن ERβ با استفاده از آنزیم Rsa-I. ستون M، ۵۰ bp مارکر، ستون های ۱-۶، ۱-۱۷، ۸-۲۱، ۲۳، RR (۱۴۴ bp)، ستون های ۷، ۲۲، ۱۸، ۷، Rr (۲۲، ۱۸، ۷، ۳۴، ۱۱۰، ۱۴۴ bp)



شکل ۳. نتایج حاصل از PCR اینترون ۷ ژن ERα. ستون M، ۵۰ bp مارکر، ستون های ۱ و ۴، A1/A1 (۱۷۵ bp)، ستون های ۲، ۳، ۵، A1/A2 (۱۷۵-۴۸۱ bp)

بافر ۱۰X، پرایمرهای پیشرو و پیرو با غلظت نهایی ۰/۴ pM و آنزیم‌های محدودالایتر به هر Strip حاوی ۱ میکرولیتر نمونه DNA اضافه گردید. پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر ژن ERα عبارتست از

ACCCTGGCGTCGATTATCTGA-3'R-5  
F-5'-ATCCAGGGTTATGTGGCAATGAC-3'

آنالیز ژن ERβ بر اساس تکثیر این ژن با استفاده از توالی

R-5'-CAGGCTTTGTGGAGCTCAG-3

F-5'-ACCTGTCCAGAACAAGATCT-3' و

صورت گرفت. پرایمرهای اختصاصی جهت تکثیر ژن PR عبارت بود از:

R-5'-GCCTCTAAAATGAAAGGCAGAAAGC-3' و

[۱۲] F-5'-GCGCGTATTTTCTTGCTAAATGTCTG-3

برنامه دستگاه ترموسیکلر شامل دمای اولیه C ۹۵° برای ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل سه مرحله‌ای دناتوره شدن در C ۹۵°، واسرشت شدن در دمای C ۵۷° برای ژن ERα، C ۶۲° برای ژن ERβ و C ۶۰° برای ژن PR، گسترش یافتن در دمای C ۷۲° هر کدام به مدت یک دقیقه و دمای نهایی C ۷۲° برای ۵ دقیقه می‌باشد. محصولات PCR پس از انجام الکتروفورز در ژل ۲٪ با رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید مشاهده شد. سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR ژن ERα توسط پنچ واحد از آنزیم محدودالایتر PvuII (New England, Biolabs, USA) به مدت دو ساعت در دمای C ۳۷° مورد برش آنزیمی قرار گرفت. سپس برش آنزیمی (Rs2234693) PvuII در اینترون ۱ ژن ERα مورد بررسی قرار گرفت. وجود جایگاه برش با (+) و عدم وجود این جایگاه با (-) دیده می‌شود (شکل ۱). محصول PCR ژن ERβ توسط آنزیم RsaI (Takara Shuzou, Kyoto, Japan) به مدت یک شبانه روز در دمای C ۳۷° مورد برش آنزیمی قرار گرفت و پلی مورفیسم (RS1256049) مورد بررسی قرار گرفت. وجود موتاسیون نقطه‌ای در کدون ۳۲۸ این ژن باعث ایجاد برش در محصول PCR با طول ۱۴۴ bp و ایجاد قطعات ۱۱۰ bp و ۳۴ bp گردید (شکل ۲). محصول ۳۰۶ bp از ژن PR با وجود پلی مورفیسم در اینترون ۷ مورد بررسی قرار گرفت. آل A1

بیماری نشان داده نشده است ( $P=0/09$ )،  $CI$ ،  $0/91-3/12$ ،  $Rr$  در  $ER\beta$  در افراد مبتلا به سرطان پروستات (۸٪) در مقایسه با افراد سالم (۵٪) بالاتر است اما ارتباط مستقیمی بین این ژنوتیپ و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده نشده است ( $P=0/39$ )،  $CI$ ،  $0/52-5/23$ ،  $OR$ ،  $1/65$ ، در میان بیماران مبتلا به سرطان پروستات، فراوانی ژنوتیپ  $A1/A2$  در ژن  $PR$  ۱۶٪ می باشد که در مقایسه با گروه کنترل (۱۰٪) بالاتر است. خطر ابتلا به سرطان پروستات در حاملین این ژنوتیپ تا دو برابر افزایش نشان می دهد، اما این رابطه از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد ( $P=0/21$ )،  $CI$ ،  $0/73-3/98$ ،  $OR$ ،  $1/71$  (جدول ۲).

جدول ۱. اطلاعات مربوط به بیماران و افراد سالم

متغیرها	بیماران (%)	کنترل (%)
Age	۴۲-۸۵	۴۵-۸۳
Mean ( $\pm$ SD)	۶۶/۲۱ ( $\pm$ ۱۰/۸۶)	۶۰/۷۱ ( $\pm$ ۱۱/۵۱)
Stage <sup>۱</sup>		
A	۲۲(۲۲)	
B	۱۵(۱۵)	
C	۲۳(۲۳)	
D	۴۰(۴۰)	
Grade <sup>۲</sup>		
Well differentiated	۹(۹)	
Moderate differentiated	۵۴(۵۴)	
Poor differentiated	۳۷(۳۷)	
Cigarette smoking		
Nonsmokers	۴۹(۴۹٪)	۵۵(۵۵٪)
Light smokers	۱۷(۱۷٪)	۲۷(۲۷٪)
Heavy smokers	۳۴(۳۴٪)	۱۸(۱۸٪)
Alcohol consumption		
Alcoholic	۵۸(۵۸٪)	۶۸(۶۸٪)
Non-alcoholic	۴۲(۴۲٪)	۳۲(۳۲٪)
Family history		
Positive family history	۱۱(۱۱٪)	۱(۱٪)

<sup>۱</sup>Localized (A, B and C) and Advanced (D) status.

<sup>۲</sup> Well and moderate differentiated (low grade; <7) and poor differentiated (high grade;  $\geq 7$ ).

تجزیه - تحلیل داده ها اطلاعات توسط نرم افزار SPSS (version 19) مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. توصیف داده ها با میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد صورت گرفت و برای تحلیل داده ها از آزمون کای دو، رگرسیون لجستیک، Odds Ratio (CI)، Confidence Interval استفاده شد.  $P < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

پرسش نامه ای در مورد سن، سابقه خانوادگی، مصرف الکل و سیگار در اختیار افراد دو گروه قرار گرفت. سن بیماران ۸۵-۴۲ و در گروه کنترل ۸۳-۴۵ سال می باشد. میانگین سنی در بیماران ( $\pm 10/86$ ) ( $\pm 66/21$  SD) و در افراد کنترل ( $\pm 11/51$ ) ( $\pm 60/71$  SD) به دست آمده است. بیشترین درصد (۴۰٪) مبتلایان به سرطان پروستات در Stage D بیماری قرار داشتند و بیشترین تعداد مبتلایان (۵۴٪) به صورت Moderate differentiated، ۳۷٪ به صورت Poor differentiated و تنها ۹٪ بیماران در گروه Well differentiated قرار داشتند. تعداد سیگاری های سنگین در بین بیماران ۳۴٪ در مقایسه با گروه کنترل بیش تر می باشد. ۵۸٪ بیماران از گروه مصرف کنندگان الکل بودند. سابقه خانوادگی مثبت ۱۱٪ در بین بیماران و ۱٪ در گروه کنترل بود (جدول ۱).

فراوانی ژنوتیپ -/- از ژن  $ER\alpha$  در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بالاتر (۱۸٪) از گروه کنترل (۱۰٪) می باشد. خطر ابتلا به سرطان پروستات در حاملین این ژنوتیپ در مقایسه با ژنوتیپ ++ سه برابر افزایش نشان می دهد ( $P=0/03$ )،  $CI$ ،  $1/08-6/70$ ،  $OR$ ،  $2/70$  با توجه به ژنوتیپ +/-، تفاوت زیادی بین گروه بیماران مبتلا به سرطان پروستات (۵۴٪) در مقایسه با گروه کنترل (۴۸٪) مشاهده نشد و از نظر آماری هم رابطه معناداری بین این ژنوتیپ با گسترش

جدول ۲. توزیع آلل‌ها بین افراد سالم و بیمار

ژنوتیپ	بیماران (%)	کنترل (%)	*OR (95% CI)	P-Value
ER $\alpha$ +/+	۲۸ (۲۸٪)	۴۲ (۴۲٪)	۱	
ER $\alpha$ +/-	۵۴ (۵۴٪)	۴۸ (۴۸٪)	۱/۶۸ (۰/۹۱-۳/۱۲)	۰/۰۹
ER $\alpha$ -/-	۱۸ (۱۸٪)	۱۰ (۱۰٪)	۲/۷۰ (۱/۰۸-۶/۷۰)	۰/۰۳
ER $\beta$ RR	۹۲ (۹۲٪)	۹۵ (۹۵٪)	۱	
ER $\beta$ Rr	۸ (۸٪)	۵ (۵٪)	۱/۶۵ (۰/۵۲-۵/۲۳)	۰/۳۹
PR A1/A1	۸۴ (۸۴٪)	۹۰ (۹۰٪)	۱	
PR A1/A2	۱۶ (۱۶٪)	۱۰ (۱۰٪)	۱/۷۱ (۰/۷۳-۳/۹۸)	۰/۲۱

P < ۰/۰۵ از نظر آماری معنا دار است.

\*OR, odds ratio; CI, confidence interval

بوده و شامل ۸ آگزون می‌باشد [۳۱،۳۰]. پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده ER $\alpha$  و ER $\beta$  و ارتباط آن‌ها با سرطان پروستات در مطالعات متعددی گزارش شده است [۳۳،۳۲]. از طرفی ژن PR بر روی کروموزوم 11q22-23 قرار گرفته، بیش از 90kb طول داشته و دارای ۸ آگزون ۷ اینترون می‌باشد [۳۴]. در سال ۱۹۹۵، پلی‌مورفیسم در ژن گیرنده پروسترون انسان شناسایی و PROGIN نامیده شد [۳۶،۳۵]. این پلی‌مورفیسم شامل ۳ نوع پلی‌مورفیسم افزایشی، جهش نقطه‌ای (Silent mutation) در آگزون ۵ و جهش عمل‌کردی در آگزون ۴ این ژن می‌باشد [۳۷]. در مطالعه درج‌شدگی (Insertion) ۳۶۰ جفت بازی توالی Alu در اینترون G ژن PR گزارش شده است [۳۶]. این درج‌شدگی PROGIN نامیده می‌شود که با یک جهش خاموش در آگزون ۵ (کدون ۷۷۰) و یک جهش در آگزون ۴ (کدون ۶۶۰) ترکیب شده است که باعث تغییر اسید آمینه والین به لوسین در hing rigion در ژن کدکننده PR می‌شود. مطالعات بسیاری ارتباط این PROGIN و خطر ابتلا به سرطان تخمدان یا سینه را در جمعیت‌های مختلف نشان می‌دهد [۳۵]. PR همانند سایر فاکتورهای رونویسی می‌تواند به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی (Transactivator) و سرکوبگر رونویسی (Silencer) عمل کند [۳۸]. PR دو ایزو فرم دارد: PRA و PAB که هر دو ایزو فرم توسط همان ژن کدگذاری می‌شود و در پروسه بیان ژنی همکاری می‌کنند [۳۹]. PRB شامل ۹۹۳

## بحث و نتیجه‌گیری

هورمون‌های استروئیدی استروژن نقش اساسی در بروز سرطان پروستات و همچنین بیماری‌های مربوط به پروستات دارند و تاثیر خود را از طریق رسپتورهای  $\alpha$  و  $\beta$  بر روی این بافت اعمال می‌کنند [۲۱]. بنابراین هرگونه تغییر ژنتیکی در گیرنده‌های استروژن می‌تواند خطر بروز این بیماری را افزایش دهد [۲۲]. در مطالعات متعددی ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و سرطان پروستات گزارش شده است [۲۴،۲۳]. در ابتدا تصور می‌شد که هورمون استروژن تنها با واسطه گیرنده استروژن آلفا (ER $\alpha$ ) عمل می‌کند ولی بعدها مشخص گردید که گیرنده استروژن بتا (ER $\beta$ ) نیز در این پروسه نقش دارد [۲۶،۲۵]. اگر چه این دو گیرنده ۴۷٪ شباهت ساختاری دارند ولی با توجه به خواص فیزیولوژیکی می‌توان آن‌ها را از هم تفکیک نمود [۲۷،۲۵]. ER $\alpha$  عمدتاً در استرومای پروستات متمرکز می‌شود در حالی که ER $\beta$  اغلب در اپیتلیوم پروستات قرار دارند. ER $\alpha$  در توسعه پروستات نقش اساسی دارد [۲۸] و از طرف دیگر ER $\beta$  یک تنظیم‌کننده مهم عمل‌کرد پروستات به شمار می‌رود [۲۹]. ژن کدکننده ER $\alpha$  در انسان بر روی کروموزوم 6p24-27 قرار گرفته، 140kb طول داشته و شامل ۸ آگزون، ۷ اینترون، ۲ ناحیه پرموتوری و ۵ دومین عمل‌کردی است [۲۱]. پروتئین گیرنده استروژن دارای ۵۹۵ آمینواسید با وزن مولکولی ۶۶،۱۸۲ دالتون است [۳۰]. جایگاه ژن کدکننده ER $\beta$  در انسان بر روی کروموزوم ۱۴ q23-24

پلی مورفیسم ژن PR در احتمال بروز سرطان سینه ( $P=0/73$ ) و سرطان تخمدان ( $P=0/86$ ) تأثیری ندارد [47]. در مطالعه‌ای که در سال 2013 توسط Li و همکارانش در تیاچین کشور چین انجام گرفت، گزارش کردند که بین پلی مورفیسم در ژن گیرنده ERα و وقوع سرطان پروستات ارتباط معنی‌داری وجود دارد  $P<0/05$  [48] Thellenberg و همکارانش در آزمایشی که در سال 2006 بر روی مردان مبتلا به سرطان پروستات در کشور سوئد انجام دادند، به ارتباطی با این SNP در ناحیه پروموتور ژن ERβ و خطر ابتلا به سرطان پروستات پی بردند ( $P=0/03$ ). البته اهمیت بیولوژیکی این یافته نامشخص است اما از فرضیه تنوع توالی در منطقه پروموتور ژن ERβ و خطر ابتلا به سرطان پروستات حمایت می‌کند [49]. تحقیقات انجام شده برای یافتن رابطه بین پلی مورفیسم در ژن‌های ERα، ERβ و PR و ابتلا افراد به انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات در جمعیت‌های مختلف با یکدیگر تفاوت داشته و نشان‌دهنده اهمیت این ژن‌ها می‌باشد. یکی از محدودیت‌های تحقیق حجم کم نمونه‌ها می‌باشد که در مطالعات بعدی بررسی این نوع پلی مورفیسم با انواع سرطان‌ها با استفاده از تعداد نمونه‌های بیش‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

نتایج به‌دست آمده از این تحقیق که بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات شمال هندوستان صورت گرفته است، نشان می‌دهد که در بیماران دارای ژنوتیپ -/- از ژن ERα احتمال بروز سرطان پروستات افزایش یافته است در حالی که ارتباط مستقیمی بین هیچ یک از آلل‌های ژن‌های ERβ و PR با خطر ابتلا به این بیماری مشاهده نگردید.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای دکتر شارما در بخش اورولوژی مرکز PGI، چندیگر، هندوستان که با در اختیار قرار دادن نمونه‌ها ما را در انجام این پروژه یاری نمودند نهایت امتنان و تشکر را داریم.

و PRA شامل 796 اسید آمینه است. نقش ایزوفرم‌های PR هنوز به طور کامل مشخص نشده است [40]. گیرنده پروژسترون عضوی از گروه‌های گیرنده‌های استروئیدی و نیز یک عضو از خانواده بزرگ گیرنده‌های داخل هسته‌ای به شمار می‌آید [41]. وقتی پروژسترون در فضای خارج سلولی ترشح می‌شود، با پروتئینی به نام Steroid binding protein (SBP) باند شده و به داخل سیتوپلاسم سلول هدف منتقل می‌شود. زمانی که گیرنده با لیگاند باند می‌شود، تغییر شکل فضایی گیرنده تغییر می‌کند و اجازه می‌دهد که دایمر Hsp90 که یک چپرون است به کمپلکس گیرنده-لیگاند متصل شود و در نهایت در داخل هسته Hsp-90 از کمپلکس جدا می‌شود. حال گیرنده-لیگاند با Hormone response element (HRE) در پروموتور ژن هدف باند شده و رونویسی فعال می‌گردد [42]. گزارشات حاکی از آن است که پلی مورفیسم ژنتیکی در ژن‌های کدکننده گیرنده‌های استروژن α، β و پروژسترون با خطر ابتلا به سرطان پروستات همراه بوده است [43,44]. در مطالعه انجام شده بر روی 100 بیمار مبتلا به سرطان پروستات در بین جمعیت مورد مطالعه، رابطه معناداری بین پلی مورفیسم در ژن‌های ERβ و PR مشاهده نشده است که با بررسی تعدادی از محققین مشابه می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده توسط Chae در سال 2009 که بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات در واشنگتن صورت گرفته نشان دهنده این است که پلی مورفیسم ژنتیکی ERα و ERβ به طور کلی با خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط نیست ( $P>0/05$ ) [44]. هم‌چنین پروفیسور Hagan و همکارانش در آلمان با بررسی اثر پلی مورفیسم گیرنده پروژسترون بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم این ژن و خطر ابتلا به سرطان پروستات وجود ندارد  $P=0/226$  [45]. در حالی که Fukatsu و همکارانش در کشور ژاپن پس از انجام آزمایشات به ارتباط بین پلی مورفیسم ژن PR و احتمال خطر ابتلا به سرطان پروستات پی بردند  $P=0/02$  [46]. Manalitsas و همکاران پس از بررسی‌های به عمل آمده مشاهده کردند که

## منابع

- [21] Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. *EMBO J* 1988; 7: 3385-3388.
- [22] Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1879-1882.
- [23] Signoretti S, Loda M. Estrogen receptor beta in prostate cancer: brake pedal or accelerator? *Am J of pathol* 2001; 159: 13-16.
- [24] Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2003; 12: 665-668.
- [25] Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5925-5930.
- [26] Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS lett* 1996; 392: 49-53.
- [27] Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
- [28] Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 67-73.
- [29] Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 2005; 26: 465-478.
- [30] Ogawa S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Emi M, Muramatsu M, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphism with bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 537-541.
- [31] Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258-4265.
- [32] Low YL, Taylor JI, Grace PB, Mulligan AA, Welch AA, Scollen S, et al. Phytoestrogen exposure, polymorphisms in COMT, CYP19, ESR1, and SHBG genes, and their associations with prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2006; 56: 31-39.
- [33] Hedelin M, Balter KA, Chang ET, Bellocchio R, Klinton A, Johansson JE, et al. Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. *Prostate* 2006; 66: 1512-1520.
- [34] Williams SP, Sigler PB. Atomic structure of progesterone complexed with its receptor. *Nature* 1998; 393: 392-396.
- [35] McKenna NJ, Kieback DG, Carney DN, Fanning M, McLinden J, Headon DR. A germline TaqI restriction fragment length polymorphism in the progesterone receptor gene in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 71: 451-455.
- [36] Rowe SM, Coughlan SJ, McKenna NJ, Garrett E, Kieback DG, Carney DN, et al. Ovarian carcinoma-associated TaqI restriction fragment length polymorphism in intron G of the progesterone receptor gene is due to an Alu sequence insertion. *Cancer Res* 1995; 55: 2743-2745.
- [37] Runnebaum IB, Wang-Gohrke S, Vesprini D, Kreienberg R, Lynch H, Moslehi R, et al. Progesterone receptor variant increases ovarian cancer risk in BRCA1
- [1] Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 824-842.
- [2] Diokno AC. Epidemiology of prostate cancer. *West J Med* 1998; 169: 111-112.
- [3] Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, Al-Awadi KA, Daar AS, Al-Hunayan A, et al. Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men. *BJU Int* 2005; 96: 308-312.
- [4] Parkin DM VV. Cancer registration in Asia in the year 2000. Past, Present and Future. *Asian Pacific J Cancer Prevention* 2001; 5: 1-89.
- [5] Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer* 2005; 41: 834-845.
- [6] Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France). 2012.
- [7] Hemminki K. Genetic epidemiology--science and ethics on familial cancers. *Acta Oncol* 2001; 40: 439-444.
- [8] Zhang H, Ma H, Xu Y, Li L. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. *PLoS one* 2013; 8: e58170.
- [9] Zhang H, Xu Y, Zhang Z, Li L. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis of 2584 cases and 3234 controls. *BMC Cancer* 2011; 11: 391.
- [10] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- [11] Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232-3239.
- [12] Lee YT. Better prognosis of many cancers in female: a phenomenon not explained by study of steroid receptors. *J Surg Oncol* 1984; 25: 255-262.
- [13] Hosseini M, SeyedAlinaghi S, Mahmoudi M, McFarland W. A case-control study of risk factors for prostate cancer in Iran. *Acta Med Iran* 2010; 48: 61-66.
- [14] 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. *Arch Iran Med* 2009; 12: 15-23.
- [15] Sadjadi A, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi MJ, Darvish-Moghadam S, et al. The incidence of prostate cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Arch Iran Med* 2007; 10: 481-485.
- [16] Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, Sadjadi A, Nooraie M, Babai M, Malekzadeh R. Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 86-90.
- [17] Shavers VL, Underwood W, Moser RP. Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer. *Am J Prev Med* 2009; 37: 64-67.
- [18] Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. *Nutr Metab* 2014; 11: 30.
- [19] Key TJ. Hormones and cancer in humans. *Mutat Res* 1995; 333: 59-67.
- [20] Balducci L, Khansur T, Smith T, Hardy C. Prostate cancer: a model of cancer in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1989; 8: 165-187.

- [44] Chae YK, Huang HY, Strickland P, Hoffman SC, Helzlsouer K. Genetic polymorphisms of estrogen receptors alpha and beta and the risk of developing prostate cancer. *PloS one* 2009; 4: 6523.
- [45] Hagan CR, Lange CA. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer. *BMC medicine* 2014;12:32
- [46] 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: 2431-2437.
- [47] Manolitsas TP, Englefield P, Eccles DM, Campbell IG. No association of a 306-bp insertion polymorphism in the progesterone receptor gene with ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 1398-1399.
- [48] Li L, Zhang X, Xia Q, Ma H, Chen L, Hou W. Association between estrogen receptor alpha PvuII polymorphism and prostate cancer risk. *Tumour Biol* 2014; 35: 4629-4635.
- [49] Thellenberg-Karlsson C, Lindstrom S, Malmer B, Wiklund F, Augustsson-Balter K, Adami HO, et al. Estrogen receptor beta polymorphism is associated with prostate cancer risk. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1936-1941.
- and BRCA2 mutation carriers who were never exposed to oral contraceptives. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 635-638.
- [38] Renkawitz R. Repression mechanisms of v-ERBA and other members of the steroid receptor superfamily. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 684: 1-10.
- [39] Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBOJ* 1990; 9: 1603-1614.
- [40] Clemm DL, Macy BL, Santiso-Mere D, McDonnell DP. Definition of the critical cellular components which distinguish between hormone and antihormone activated progesterone receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 487-495.
- [41] Owen GI, Richer JK, Tung L, Takimoto G, Horwitz KB. Progesterone regulates transcription of the p21(WAF1) cyclin- dependent kinase inhibitor gene through Sp1 and CBP/p300. *J Biol Chem* 1998; 273: 10696-10701.
- [42] Tata JR. Signalling through nuclear receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 702-710.
- [43] Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer. *Mol Carcinog* 2003; 37: 202-208.



## Association between estrogen and progesterone receptors gene polymorphisms with prostate cancer

Khadijeh Onsory (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Mona Mousavi (M.Sc)<sup>2</sup>, Zahra Haji Mehdi Nouri (M.Sc)<sup>3</sup>, Nastaran Vahabi Barzi (M.Sc)<sup>4</sup>

1 – Dept. of Biology, Islamic Azad University, Parand Branch, Parand, Iran

2 - Dept. of Biology, Sistan-Bloochestan University, Zahedan, Iran

3 - Dept. of Microbiology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Ahar Branch, Ahar, Iran

4 - Dept. of Andrology at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

(Received: 11 Feb 2015; Accepted: 8 Aug 2015)

**Introduction:** Prostate cancer, the most prevalent cancer among men, is a steroid hormone receptor-dependent cancer. Mutations in estrogen receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) and progesterone receptor (PR) may cause steroid hormones to be involved as initiators or promoters in prostate carcinogenesis. The purpose of this study was to determine the association and frequency of incidence of the polymorphisms in the intron1 of ER $\alpha$ , exon 5 of ER $\beta$  and intron 7 of PR in the risk of prostate cancer.

**Materials and methods:** Prostate cancer patients admitted to the Department of Urology, Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER), Chandigarh, India (n=100) and an equal number of matching controls visiting same center underwent PCR-RFLP analysis for ERs and PR genes.

**Results:** In the present case-control study, the results show that those patients with the genotype ER $\alpha$  (-/-) had significantly higher risk for prostate cancer (OR, 2.70; 95% CI, 1.08–6.70, P= 0.03). But There was no association between the Rr genotype of ER $\beta$  (OR, 1.65; 95% CI, 0.52–5.23, P=0.21) and A1/A2 genotype of PR (OR, 1.90; 95% CI, 0.70-5.15; P=0.204) with the risk for prostate cancer.

**Conclusion:** It seems that in the studied population there was an increased risk of prostate cancer among patients carrying ER $\alpha$  (-/-), but not with other genotypes of ER $\beta$  and PR genes.

**Keywords:** Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Gene Polymorphism, Prostate Cancer

\* Corresponding author. Tel: +98 9191020809  
onsory@gmail.com