Archive of SID



# ارتباط پلی‌مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات دوکتاز با خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم

موگه حاجی اسمعیل[۱](M.Sc)، فرزانه تفویضی[*۱](Ph.D)، سهیلا سرمدی[۲](M.D)

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران

۲- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان دهانه رحم یکی از سرطان‌های شایع زنان می‌باشد. فاکتورهای متعددی در ابتلا به این بیماری نقش دارند که می‌توانند به حفظ پاپیلوما ویروس (HPV)، تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون غیر طبیعی پروموتر ژن متیلن تتراهیدروفولات دوکتاز (MTHFR) و برخی پلی‌مورفیسم‌ها از جمله پلی‌مورفیسم MTHFR C677T اشاره کرد. MTHFR آنزیمی است که در تنظیم متابولیسم فولات و متیونین نقش دارد. هدف از این تحقیق بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم C677T ژن MTHFR و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطانی دهانه رحم و ۱۰۰ نمونه سیتولوژی سالم دارای پاپ اسمیر طبیعی و عدم آلودگی به ویروس HPV انجام گرفت. هر دو گروه از نظر سنی (۴۸-۲۰ سال) همسان انتخاب شدند. DNA ژنومی از نمونه‌ها استخراج شد و از نظر پلی‌مورفیسم C677T MTHFR بررسی شدند. جهت شناسایی پلی‌مورفیسم C677T از روش PCR-RFLP استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج تحقیق، حاکی از عدم ارتباط معنی‌داری ژنوتیپ‌های CT و TT با کاهش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشد. جهت تعادل هاردی-وینبرگ مشاهده شد که اختلاف معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های مشاهده شده و پیش‌بینی شده وجود ندارد (P>۰/۰۵). توزیع جمعیت‌های افراد بیمار و سالم برای هر دو جایگاه ژنی در تعادل می‌باشند.

**نتیجه‌گیری:** افراد دارای ژنوتیپ CC افزایش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم مشاهده شد. الل C به عنوان یک الل خطرساز عمل کرده و ریسک ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهد. الل T به عنوان یک الل محافظتی عمل کرده و ریسک ابتلا به بیماری را کاهش می‌دهد (OR=۰/۵، ۹۵٪ CI:۰/۲۸-۰/۸۹، P=۰/۰۲۸).

**واژه‌های کلیدی:** سرطان دهانه رحم، پلی‌مورفیسم C677T MTHFR.

## مقدمه

سرطان دهانه رحم پنجمین سرطان شایع زنان در ایران است و چهارمین سرطان شایع بین (۴۵-۱۵) سال در زنان ایرانی است [۱]. فاکتورهای متعددی در ابتلا به این بیماری نقش دارند که از بین آن‌ها عفونت ویروسی Human Papilloma Virus (HPV) نقش برجسته‌ای دارد و یک عامل ضروری در تکوین سرطان دهانه رحم می‌باشد [۲]. HPV از طریق بیان ۲ پروتئین اولیه E6/E7 منجر به سرطان می‌شود. این پروتئین‌ها به پروتئین‌های سرکوب‌کننده سرطان از جمله P53 و رتینوبلاستوما متصل و آن‌ها را غیر فعال می‌کنند [۳]. متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون در یک شبکه اپی‌ژنتیک پیچیده، تنظیم ساختار کروماتین و رونویسی ژن را به عهده

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۵۷۰۹۵۳۲

Email: farzanehtafvizi54@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۹



www.SID.ir

Archive of SID



دارنـد. در بسـیاری از سـرطان‌هـا، الگوهـای غیرطبیعـی متیلاسـیون، نقـش‌هـای متفـاوتی را در مراحـل مختلـف سرطان‌زایی بازی می‌کنند. مهم‌تـرین ایـن مکانیسـم‌هـا، غیـر فعال‌سازی ژن سرکوب‌کننده تومور از طریـق هایپرمتیلاسـیون پرومـوتر اسـت [۴]. متـیلن تتراهیـدروفولات ردوکتـاز (MTHFR)، آنزیمی کلیدی در متابولیسم فولات، سنتز بازهای DNA و واکنش‌های رمتیلاسیون (متیلاسیون مجدد) است کـه در تبـدیل ۵ و ۱۰- متـیلن تتراهیـدروفولات بـه ۵- متیـل تتراهیدروفولات نقش حیاتی دارد. متیل تتراهیـدروفولات بـه عنوان دهنده گـروه متیـل بـه هوموسیسـتئین و S- آدنوزیـل هموسیستئین پلاسما می‌باشد و سبب تبدیل هموسیسـتئین بـه متیونین می‌شود. متیونین به نوبه خود به S- آدنوزیل متیـونین که به عنوان دهنده گروه متیل در واکنش‌هـای متعـددی عمـل می‌کند، تبدیل شـده و سوبسـتراهایی از جملـه RNA، DNA، هورمون‌ها و لیپیدها را متیله می‌نماید [۵]. لذا این آنزیم دارای نقش حیاتی در متعادل کردن ذخیره گروه‌های متیل بین سـنتز DNA و متیلاسیون آن می‌باشد [۶]. تغییـرات اپـی‌ژنتیکـی از جملـه متیلاسـیون غیرطبیعـی پرومـوتر ژن MTHFR، موتاسیون‌ها و برخی پلی‌مورفیسم‌ها از جملـه، پلـی‌مورفیسـم C677T باعـث کـاهش فعالیـت ایـن آنـزیم مـی‌شـوند [۷]. پلی‌مورفیسم C677T با خطر ابتلا به بیماری‌های بیماری های قلبی-عروقی، نقص لوله عصبی در دوران جنینی و هـم‌چنـین سرطان در ارتباط مـی‌باشـد [۸]. نقـص شـدید MTHFR بـا افزایش هموسیستئین خون و ورود آن بـه ادرار هـم‌راه اسـت [۹]. در مطالعه‌ای، ارتباط بین سـطح هموسیسـتئین و سـرطان دهانه رحم مستقل از ژن متیلن تتراهیـدرو فـولات در بـانوان هندی، توسط Kohaar و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. ایـن مطالعـه بـر روی افـراد مبـتلا بـه نئـوپلازی داخـل اپـی‌تیلیـومی دهانـه رحمـی (Cervical CINII- CINIII Intraepithelial Neoplasia) در مقایسه با گروه کنترل انجـام شد. ارتباط معنی‌داری بین سطح هموسیستئین و سرطان دهانه رحم حاصل نشد [۱۰]. در مطالعه دیگری، ارتباط متیلاسـیون PBMC L1 (Peripheral Blood Mononuclear Cell L1) با پلی‌مورفیسم C677T و خطر ابتلا به نئوپلازی دهانـه رحـم و مصرف فولیک اسید بعد از ابتلا به نئوپلازی دهانه رحم مـورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق، افراد مبتلا بـه CIN II بـه عنوان گروه کنترل و CIN I به عنـوان شـاهد در نظـر گرفتـه شدند و ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم CT/TT و ابتلا به CIN II حاصل شد [۱۱]. در مطالعه Tomita و همکارانش بر روی پلی‌مورفیسم‌های متابولیسم فولات و ارتباط آن با رژیـم غذایی فولات و ویتامین B6 و سرطان دهانـه رحـم، ارتبـاط معنی‌داری بین تجویز فولات و کـاهش عفونـت بـه ویـروس پاپیلومای انسانی و سرطان دهانه رحم حاصل شـد [۱۲]. بـر اساس مطالعات ارتباط مثبتی بین غلظت فولات سرم با میـزان پیشرفت CIN وجود دارد، بنابراین احتمالاً مسـیر فـولات در پیشرفت این بیماری مهم می‌باشد [۱۳]. هدف از تحقیق حاضر بررسی ارتباط بین پلـی‌مورفیسـم C677T MTHFR و خطـر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشد. تحقیقات صورت گرفته در این زمینه در سراسر جهان به نتایج بسیار متفاوتی دست یافتند و هم‌چنین نتایجی در این خصوص در ایران منتشر نشده است. نتایج این تحقیق می‌تواند نتایج مثبت و ارزشـمندی در زمینـه تنوع ژنتیکی این ژن و فراوانی ژنوتیپ‌ها و درمان بیمـاران در اختیار پزشکان قرار دهد.

## مواد و روش‌ها

در این تحقیق، ۱۰۰ نمونه بلوک پـارافین سـرطان دهانـه رحم از بخـش پـاتولوژی بیمارستان زنان میرزاکوچک خـان با مطالعه پرونده‌های بیماران و بررسی لام‌های مربوطـه توسط متخصص پاتولوژی با تشخیص کارسینوم مهاجم یـا Invasive Carcinoma (IC) و Intraepithelial Neoplasia (CINIII) از سال (۱۳۹۴-۱۳۹۲) تهیه شد. هم‌چنین ۱۰۰ زن سـالم بـا سیتولوژی نرمال و عدم عفونت به ویروس HPV نیز به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفتنـد. هـر دو گـروه از نظـر عـدم مصرف سیگار، قرص‌های ضد بارداری، قرص فولیک اسـید و هم‌چنین عدم ابتلا به بیماری‌های سیستم ایمنی، یکسان‌سـازی شدند. از بلوک‌های فوق، برش‌های ۱۰ میکرونـی تهیـه شـد.



www.SID.ir

Archive of SID



پارافین‌زدایی از نمونه‌ها، طبق روش استاندارد انجام شد [۱۴]. سپس به منظور استخراج DNA از کیت (Product No:11796828001) High-pure PCR template preparation kit for Genomic DNA Roche استفاده شد. کیفیت و کمیت DNA استخراج شده و میزان خلوص آن، با اندازه‌گیری نسبت جذب نوری محلول در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر توسط نانودراپ DeNovix و الکتروفورز روی ژل آگارز تعیین گردید. به منظور تعیین پلی‌مورفیسم C677T از روش PCR-RFLP استفاده شد. واکنش PCR توسط پرایمرهای زیر انجام شد [۱۵].

Forward: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGG-3'
Reverse: 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGT-3'

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۲۰ پیکومول از هر پرایمر، ۱۲/۵ میکرولیتر از RealQ Plus Master mix for Probe high ROX و ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک انجام شد. برنامه حرارتی PCR در جدول ۱ نمایش داده شده است.

جدول ۱. پروفایل حرارتی PCR برای پلی مورفیسم MTHFR C677T

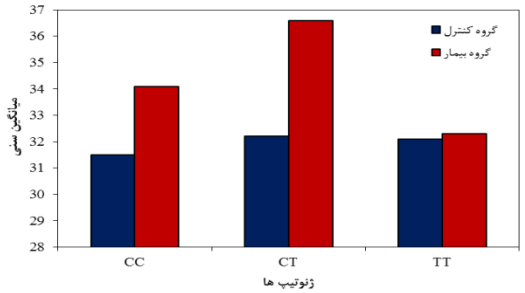
| شرایط آغازگر | دما و زمان | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ۳۰ چرخه | | | | طویل شدن نهایی |
| | واسرشت | واسرشت | اتصال | طویل شدن | |
| C677T | ۵ دقیقه ۹۴ °C | ۳۰ ثانیه ۹۴ °C | ۴۰ ثانیه ۶۷ °C | ۴۰ ثانیه ۷۲ °C | ۵ دقیقه ۷۲ °C |

سپس ۱۴ میکرولیتر از محصول PCR (۱۹۸bp) تحت اثر آنزیم Hinf I فرمنتاس، cat no: ER0801 قرار گرفت. نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای تاثیر آنزیم محدودکننده و ۲۰ دقیقه در انکوباتور ۷۰ درجه سانتی‌گراد برای غیر فعال کردن آنزیم قرار گرفتند. برای مشاهده نتایج کار ۱۸ میکرولیتر از محصول واکنش RFLP به همراه ۶ X Loading dye روی ژل آگارز ۳ درصد در کنار ۲ میکرولیتر مارکر ۱۰۰bp الکتروفورز شدند. در اثر جابه‌جایی C با T در نوکلئوتید شماره ۶۷۷ یک جایگاه برش برای این آنزیم محدودکننده ایجاد می‌گردد. در نتیجه قطعه فوق به دو قطعه ۱۷۵ و ۲۳ جفت بازی برش داده می‌شود.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار GraphPad Prisme 6 و POPGENE Version 1.32 انجام گرفت. از نظر آماری، P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

## نتایج

عوامل متعددی در ابتلا به سرطان دهانه رحم نقش دارد از جمله می‌توان به نژاد (ژنتیک)، مصرف سیگار، استفاده از داروهای ضد بارداری (کنتراسپتیو)، سهم شریک جنسی مرد، سرکوب سیستم ایمنی و ویروس پاپیلوما انسانی اشاره کرد. در این مطالعه ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان دهانه رحم و ۱۰۰ فرد نرمال به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه در هر دو گروه، انتخاب افراد در محدوده سنی بین ۲۰ تا ۴۵ سال بود که سابقه مصرف قرص‌های ضد بارداری (بیش از ۵ سال)، سیگار و همچنین مصرف قرص فولیک اسید و هیچ بیماری سیستم ایمنی نداشتند. همان‌طور که در شکل ۱ گزارش شده است. میانگین سنی افراد با ژنوتیپ CC در گروه کنترل ۶/۵۰±۳۱/۵ و در گروه بیمار ۶/۷۱±۳۴/۱۱ سال می‌باشد. میانگین سنی افراد با ژنوتیپ CT در گروه کنترل ۶/۷۶±۳۲/۲ و در گروه بیمار ۷/۲۳±۳۶/۶ سال می‌باشد. میانگین سنی افراد با ژنوتیپ TT در گروه کنترل ۶/۰۸±۳۲/۱ و در گروه بیمار ۷/۲۳±۳۲/۳ سال می‌باشد. نتایج مربوط به میانگین سن ژنوتیپ‌های ژن MTFHR 677 در شکل ۱ ارائه شده است.




شکل ۱- میانگین سنی افراد دارای ژنوتیپ های CC،CT،TT ژن MTFHR C677

**تکثیر ژنی ناحیه C677T ژن MTHFR با روش PCR**

پس از استخراج DNA از بافت گروه بیمار و سلول‌های واژینال گروه کنترل با استفاده از جفت پرایمر برای

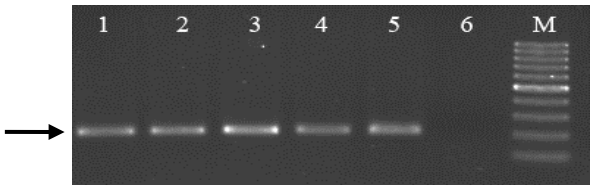


www.SID.ir

Archive of SID

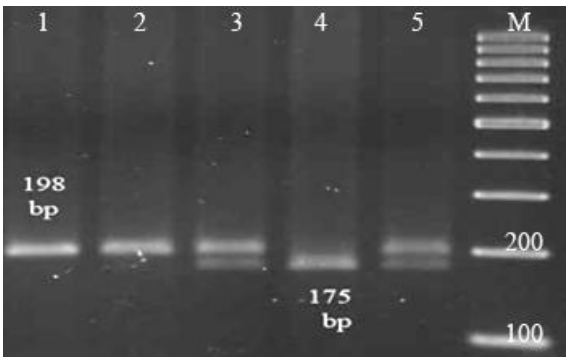


پلی‌مورفیسم C677T MTHFR، انجام شد. قطعه bp 198 حاصل از تکثیر ژن مذکور در شکل ۲ نمایش داده شده است.




شکل۲. ژل آگارز ۱/۳ درصد مربوط به الکتروفورز محصول PCR پلی مورفیسم MTHFR C677T. علامت پیکان در سمت چپ نشان دهنده قطعه تکثیر شده ۱۹۸ جفت بازی می باشد. نمونه های ۱-۴ قطعات ۱۹۸ جفت بازی ناحیه C677T در اگزون ۴ ژن MTHFR، در افراد مورد بررسی را نشان می دهند که با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی تکثیر شده اند. نمونه های ۵ و ۶ به ترتیب کنترل مثبت و کنترل منفی PCR می باشند. ردیف M نشان دهنده مارکر ۱۰۰ جفت بازی است. علامت پیکان در سمت چپ نشان دهنده قطعه تکثیر شده ۱۹۸ جفت بازی می باشد.

**RFLP محصول PCR هضم شده به پلی‌مورفیسم C677T MTHFR** از آن‌جایی که هدف بررسی موتاسیون C677T اگزون شماره ۴ ژن MTHFR بود و در این ناحیه، جایگاه برش برای آنزیم محدودکننده HinfI وجود دارد، از روش هضم آنزیمی برای تشخیص موتاسیون استفاده شد. جایگاه شناسایی این آنزیم توالی ۵'...GANTC...3' و محل برش بین نوکلئوتید A و G می‌باشد. محل شناسایی در ژنوتیپ C677C وجود ندارد، بنابراین برش توسط آنزیم صورت نمی‌گیرد. اما در اثر موتاسیون C677T و تغییر نوکلئوتید C به T محل شناسایی آنزیم محدودکننده HinfI ایجاد شده و پس از هضم آنزیمی برش صورت می‌گیرد. بنابراین در ژنوتیپ C677C، قطعه ۱۹۸ جفت بازی، در ژنوتیپ C677T، قطعات ۱۹۸، ۱۷۵ و ۲۳ جفت بازی و در ژنوتیپ T677T، قطعات ۱۷۵ و ۲۳ جفت باز حاصل شدند. قطعات حاصل از برش آنزیمی ژنوتیپ‌های مختلف در شکل ۳ نمایش داده شده است.




شکل ۳. اثر آنزیم HinfI بر روی محصول PCR پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR. ۱، محصول PCR بدون هضم آنزیمی؛ ۲، هموزیگوت CC که به علت نداشتن جایگاه برش، تحت اثر آنزیم HinfI قرار نگرفته است؛ ۳، هتروزیگوت (CT) ۴- هموزیگوت موتانت (TT)؛ ۵، کنترل مثبت (فرد هتروزیگوت برای جهش)؛ M نشان دهنده مارکر ۱۰۰ جفت بازی است.

**فراوانی آللی پلی‌مورفیسم C677T MTHFR** با استفاده از نرم‌افزار POPGENE Ver 1.32 فراوانی آللی در این جایگاه ژنی برای هر دو جمعیت بیمار و کنترل (سالم) محاسبه گردید. به‌طوری‌که فراوانی الل C در گروه بیمار و سالم به ترتیب ۷۱٪ و ۵۵٪ بود. فراوانی الل T، به ترتیب ۲۸٪ و ۴۵٪ در گروه بیمار و سالم برآورد شد. با توجه به نتایج حاصله در جمعیت مورد بررسی، فراوانی آلل C در گروه بیماران بیش‌تر از الل T بود. به‌طوری‌که، الل T به عنوان یک الل محافظتی عمل کرده ریسک ابتلا به بیماری را کاهش می‌دهد (OR=۰/۵، ۹۵٪ CI:۰/۲۸-۰/۸۹، P=۰/۰۲۸) و الل C به‌عنوان الل پرخطر شناخته شد.

**ارتباط ژنوتیپ‌های MTHFR C677T با خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم** بیش‌ترین فراوانی ژنوتیپی، متعلق به ژنوتیپ CC در گروه بیمار (۴۷٪) بود. فراوانی ژنوتیپ‌های CT و TT نیز به ترتیب ۴۳٪ و ۶٪ در گروه بیماران برآورد شد. با توجه به نتایج تحقیق، اختلاف معنی‌داری در ژنوتیپ‌های CT (P=۰/۰۰۵۶، ۹۵٪ CI:۰/۲۲-۰/۷۶) و TT (P=۰/۰۰۳۰، ۹۵٪ CI:۰/۰۷-۰/۵۹، OR=۰/۴۱) و کاهش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم (OR=۰/۲۱، مشاهده شد. توزیع ژنوتیپ‌ها در دو گروه بیمار و سالم و



www.SID.ir

Archive of SID



بررسی ارتباط ژنوتیپ‌های MTHFR C677T با خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. ارتباط بین ژنوتیپ های ژن MTHFR C677T و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم

| ژنوتیپ | کنترل (٪) | بیمار (٪) | OR (% 95 CI) | عدد P |
|---|---|---|---|---|
| CC | 26 | 47 | 1 (Reference) | - |
| CT | 58 | 43 | 0.41 (0.22 – 0.76) | 0.0056 |
| TT | 16 | 6 | 0.21 (0.07 – 0.59) | 0.0030 |
| CT+TT | 74 | 49 | 0.37 (0.22 – 0.76) | 0.0011 |

با استفاده از نرم‌افزار POPGENE Ver 1.32، تعادل هاردی-وینبرگ محاسبه گردید. با توجه به این‌که مقادیر P-Value درجایگاه ژنی برای افراد بیمار و سالم بیش‌تر از ۰/۰۵ بود لذا اختلاف معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های مشاهده شده و پیش‌بینی شده وجود ندارد. لذا جمعیت‌های افراد بیمار و سالم برای هر دو جایگاه ژنی در تعادل می‌باشد.

ارتباط ژنوتیپ‌های **MTHFR C677T** با بیماری

بیش‌ترین فراوانی ژنوتیپی در مرحله CIN III، بیماری مربوط به ژنوتیپ CT (حدود ۴۸٪) و در مرحله IC مربوط به ژنوتیپ CC (حدود ۵۹٪ ) بود. با توجه به مقدار P-Value در این جایگاه ژنی بین ژنوتیپ CT و TT در استیج CIN III، ارتباط معنی‌دار دیده شد ولی بین ژنوتیپ TT با بیماری در مرحله IC اختلاف معنی‌دار دیده نشد (P>۰/۰۵). از طرفی با توجه به عدد OR محاسبه شده برای بررسی ارتباط ژنوتیپ‌ها و استیج بیماری، افراد دارای ژنوتیپ CT و TT، میزان پیشرفت بیماری در استیج Cervical Intraepithe Lialneoplasia (CIN III) و Invasive Cervical IC نسبت به ژنوتیپ CC کم‌تر می‌باشد. به عبارتی در افراد دارای ژنوتیپ CC، احتمال پیشرفت بیماری به CIN III بیش‌تر خواهد بود. ارتباط بین ژنوتیپ‌های MTHFR C677T با استیج بیماری در جداول ۳ و ۴ گزارش شده است.

جدول۳. بررسی ارتباط ژنوتیپ های MTHFR C677T با CIN III

| ژنوتیپ | کنترل | CIN III | OR (% 95 CI) | عدد P |
|---|---|---|---|---|
| CC | 26 | 34 | 1 (Reference) | - |
| CT | 58 | 36 | 0.47 (0.25 – 0.92) | 0.03 |
| TT | 16 | 4 | 0.19 (0.06 – 0.64) | 0.005 |

جدول ۴. بررسی ارتباط ژنوتیپ های MTHFR C677T با IC

| ژنوتیپ | کنترل | IC | OR (% 95 CI) | عدد P |
|---|---|---|---|---|
| CC | 26 | 13 | 1 (Reference) | - |
| CT | 58 | 7 | 0.24 (0.09 – 0.67) | 0.009 |
| TT | 16 | 2 | 0.25 (0.05 – 1.26) | 0.11 |

## بحث و نتیجه‌گیری

سرطان دهانه رحم، سومین سرطان شایع و چهارمین سرطان منجر به مرگ و میر در سرتاسر جهان می‌باشد. سازمان World Health Organization (WHO) در سال ۲۰۱۰ بیان کرد تعداد ۲۵/۶۱ میلیون خانم ایرانی بالای ۱۵ سال در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم قرار دارند [۱۶]. مکانیسم کارسینوژنز سرطان سرویکس هنوز به طور کامل شناخته نشده است ولی فاکتورهای متعددی در ابتلا به این بیماری نقش دارند که از آن جمله می‌توان به عفونت ویروسی HPV، سبک زندگی، نژاد و ژنتیک افراد اشاره کرد [۱۷]. HPV به تنهایی در پیشرفت سرطان کافی نیست و سایر فاکتورهای میزبان از جمله میزان هموسیستئین، کمبود فولات از جمله عوامل موثر در سرطان‌زایی به شمار می‌روند. به نظر می‌رسد که فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در آسیب‌پذیری میزبان نسبت به بیماری دارند [۱۸].

ژن MTHFR در قسمت انتهایی بازوی بلند کروموزوم ۱ در ناحیه 1p36.32 قرار داشته و دارای یازده اگزون با طول‌های متفاوت از ۱۰۲ bp تا ۴۳۲ bp است. طول اینترون‌ها نیز از ۲۵۰ bp تا ۱/۵ kb متغیر است، به استثناء یک اینترون که ۴/۲ kb طول دارد. در کل چهار رونوشت متفاوت MTHFR1 (دو نوع)، MTHFR2 و MTHFR3 مشخص شدند که در اگزون ۱ با هم متفاوتند. رونوشت ۱ در دو واریانت متفاوت حضور دارد که با حضور یا غیاب سه نوکلئوتید در نتیجه دو سیگنال برش و اتصال متفاوت ایجاد



www.SID.ir

Archive of SID



می‌شوند ولی تأثیری در توالی پلی‌پپتید ایجاد شده ندارد. واریانت‌های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب طول‌های ۱۹۷۱، ۲۰۹۴ و ۲۰۴۰ جفت باز دارند و mRNAهای ۲/۸، ۷/۲ و ۹/۸ kb ایجاد می‌کنند که هر یک کدون آغازی ATG منحصر به خود اما با انتهای C یکسان دارند و پلی‌پپتیدهای ۶۵۷، ۶۹۸ و ۶۸۰ اسیدآمینه‌ای را ایجاد می‌کنند.

متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز، آنزیمی کلیدی در متابولیسم فولات، سنتز بازهای DNA و واکنش‌های رمتیلاسیون است که در تبدیل ۵ و ۱۰- متیلن تتراهیدروفولات به ۵- متیل تتراهیدروفولات نقش کلیدی دارد. متیل تتراهیدروفولات به عنوان دهنده گروه متیل به هوموسیستئین و S- آدنوزیل هموسیستئین پلاسما می‌باشد و سبب تبدیل هموسیستئین به متیونین می‌شود. متیونین به نوبه خود به S- آدنوزیل متیونین که به عنوان دهنده گروه متیل در واکنش‌های متعددی عمل می‌کند، تبدیل شده و سوبستراهایی از جمله RNA، DNA، هورمون‌ها و لیپیدها را متیله می‌نماید. لذا این آنزیم دارای نقش حیاتی در متعادل کردن ذخیره گروه‌های متیل بین سنتز DNA و متیلاسیون آن می‌باشد. تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون غیرطبیعی پروموتر ژن MTHFR، موتاسیون‌ها و برخی پلی‌مورفیسم‌ها باعث کاهش فعالیت این آنزیم می‌شوند [۱۹].

از عوامل کنترل‌کننده در بیان ژن MTHFR می‌توان dihydrofolate (DHF) and S-adenosylmethionine (SAM), or AdoMet نام برد. پلی‌مورفیسم‌های متعددی از این ژن شناسایی شده که از جمله، پلی‌مورفیسم C677T و A1298C دارای شیوع بالاتری بوده که از مهم‌ترین و فراوانترین پلی‌مورفیسم‌های این ژن می‌باشند و باعث کاهش فعالیت این آنزیم می‌شوند. پلی‌مورفیسم‌های دیگر این ژن بسیار نادر می‌باشند و از بین آن‌ها می‌توان به پلی‌مورفیسم‌های ۱۰۸۱ و ۱۰۵۹ اشاره کرد. پلی‌مورفیسم MTHFR C677T شامل جایگزینی C→T در جفت باز ۶۷۷ در اگزون ۴ است که سبب جایگزینی والین با آلانین در اسید آمینه ۲۲۲ می‌شود.

این تغییر در ناحیه کاتالیتیک آنزیم قرار دارد و هوموزیگوسیتی آن باعث فعالیت کم‌تر این آنزیم و نیز کاهش پایداری در دمای بالا می‌شود. سطح هوموسیستئین پلاسمای افراد هموزیگوت افزایش می‌یابد. تجمع هوموسیستئین باعث بروز بیماری و مشکلات خاصی می‌گردد. فراوانی این پلی‌مورفیسم در بین گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است. سطح هوموسیستئین پلاسمای افراد هموزیگوت افزایش می‌یابد. تجمع هوموسیستئین باعث بروز بیماری و مشکلات خاصی می‌گردد. فراوانی این پلی‌مورفیسم در بین گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است. برای سفیدپوستان در جمعیت‌های مختلف، بین ۱۴-۶٪ متغیر است [۲۰].

در رابطه با ارتباط پلی‌مورفیسم MTHFR C677T مطالعات مختلفی انجام گرفته و نتایج مختلفی گزارش شده است که در ادامه به آن پرداخته می‌شود. بعضی از نتایج به ارتباط پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم اشاره دارند و بعضی نیز به عدم ارتباط تاکید کرده‌اند. طی مطالعه Tong و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در کره، گزارش شد که رابطه مستقیمی بین سطح فولات سرم و ویتامین B12 و خطر ابتلا به سرطان سرویکس وجود دارد. افرادی که سطح فولات پایینی دارند در معرض ریسک بیش‌تری هستند. نتایج تحقیق نشان داد که پلی‌مورفیسم MTHFR C677T با افزایش ابتلا به نئوپلازی داخل اپی تیلیومی دهانه رحمی همراه است [۲۱]. بر طبق نتایج Nandan و همکارانش، زنان دارای ژنوتیپ TT و CT، سه برابر ریسک بیش‌تری برای ابتلا به سرطان سرویکس نسبت به ژنوتیپ CC دارند [۲۲]. Goodman و همکارانش به این نتیجه رسیدند که زنان با ژنوتیپ CT، دو برابر و زنان با ژنوتیپ TT، سه برابر خطر ریسک ابتلا به ضایعات سرویکس squamous Intraepithelia lesions (SILS) را داشتند [۲۳]. با توجه به نتایج این تحقیق، به نظر می‌رسد که کاهش میزان فولات و وجود الل C، در افزایش خطر ابتلا به سرطان سرویکس تاثیر دارد. Sull و همکاران در سال ۲۰۰۴، اثر پلی‌مورفیسم MTHFR C677T بر پیشرفت سرطان دهانه رحم در زنان کره‌ای را بررسی



www.SID.ir

Archive of SID



کردند. بر طبق نتایج گزارش شده، در افراد دارای ژنوتیپ TT، خطر ابتلا بیش‌تری برای سرطان سرویکس مشاهده شد [۲۴]. Ma و همکاران در مطالعه‌ای در چین دریافتند که بین پلی‌مورفیسم MTHFR و آسیب‌پذیری در برابر سرطان سرویکس رابطه معنی‌داری وجود دارد. به‌طوری‌که افراد دارای ژنوتیپ TT دارای بیش‌ترین خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشند. در مقابل با این گزارشات، مقالاتی نیز بر عدم ارتباط پلی‌مورفیسم مربوطه و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم تاکید دارند. در مطالعه‌ای که توسط Lambropoulos و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در یونان انجام شد، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم MTHFR C677T و خطر دیسپلازی سرطان دهانه رحم یافت نشد. فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل بیش‌تر بود [۲۵]. Prasad و همکارانش در بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم MTHFR C677T با سرطان‌های کلون، تیروئید، پستان، تخمدان و دهانه رحم، فقط در ارتباط بین پلی‌مورفیسم C677T و سرطان کلون ارتباط معنی‌دار پیدا کردند. اما با سایر سرطان‌ها ارتباط معنی‌دار یافت نشد [۲۶]. بر طبق گزارش Mostowska و همکارانش در لهستان، متیلاسیون نا به جای DNA، می‌تواند با عفونت HPV و سرطان سرویکس و تومورزایی مرتبط باشد. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم C677T و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم مشاهده نشد [۲۷]. Kang و همکارانش دریافتند که ژنوتیپ MTHFR 677CT به طور معنی‌داری با کاهش هایپرمتیلاسیون پروموتر MGMT همراه می‌باشد. ولی ارتباط معنی‌داری بین MTHFR C677T با سرطان دهانه رحم مشاهده نشد [۲۸]. Kohaar و همکارانش به بررسی ارتباط سطح هموسیستئین با سرطان دهانه رحم غیر وابسته به ژن متیلن تترا هیدرو فولات ردوکتاز پلی‌مورفیسم در جامعه هندی پرداختند. ارتباط معنی‌داری بین بالا بودن سطح هموسیستئین و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم یافت شد. اما بین پلی‌مورفیسم ژن MTHFR C677T و سرطان دهانه رحم ارتباطی پیدا نکردند [۲۹].

علاوه بر این در چند مطالعه به نقش حفاظتی الل T در میزان ابتلا به سرطان سرویکس اشاره شده است که نتایجی مشابه نتایج حاصل از تحقیق حاضر می‌باشد که می‌توان به مطالعات زیر اشاره نمود. بر طبق مطالعات Zoodsma و همکارانش کاهش خطر ابتلا به سرطان سرویکس در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت دارای الل T مشاهده شد و الل C، با افزایش خطر ابتلا به سرطان سرویکس و CIN همراه است [۳۰]. Piyathilake و همکارانش به بررسی ارتباط فولات با ابتلا به ویروس پرخطر پاپیلوما ویروس پرداختند. این مطالعه به عنوان اولین مطالعه بلندمدت، نقش محافظتی غیر وابسته سطح بالای فولات بر روی چندین ویروس پر خطر HPV را بعد از بررسی رسیک فاکتورها مورد مطالعه قرار می‌دهد. افزایش سطح فولات می‌تواند یک اثر مثبت در پیشگیری از ابتلا به HPV پرخطر باشد. بر طبق گزارش منتشر شده، در افراد دارای ژنوتیپ CT و TT احتمال کم‌تری در ابتلا به سرطان سرویکس CIN II, III وجود دارد [۳۱]. در مطالعه‌ای که توسط Shekari و همکارانش در شمال هندوستان انجام گرفت، بر کاهش ریسک ابتلا به سرطان در افراد دارای ژنوتیپ CT و CT+TT تاکید شده است [۳۲]. Piyathilake و همکارانش در سال ۲۰۰۷ به بررسی اثر محافظتی توسط ریبوفالوین بر ارتباط پلی‌مورفیسم MTHFR بر نئوپلازی دهانه رحم پرداختند. در این مطالعه افراد دارای پلی‌مورفیسم MTHFR و سطح پایین ریبوفلاوین احتمال خطر کم‌تری در ابتلا به CIN II, III در مقایسه با افراد فاقد پلی‌مورفیسم و سطح بالای ریبوفلاوین داشتند. به عبارتی به نظر می‌رسد که اثر حفاظتی پلی‌مورفیسم MTHFR بر روی سرطان سرویکس با تغییر سطح ریبوفلاوین تغییر می‌یابد. اما پلی‌مورفیسم MTHFR ارتباطی با CIN II و یا CIN III در بانوانی با سطح بالای ریبوفلاوین ندارد. هم‌چنین هیچ ارتباطی با سطح فولات نیز ندارد [۳۳]. در مطالعه انجام یافته توسط Agodi و همکاران، کاهش ریسک ابتلا به CIN در افراد دارای ژنوتیپ TT گزارش شد. در واقع الل T به‌صورت یک فاکتور حفاظتی در برابر کارسینوژن زایی سرویکس عمل‌کرد داشت [۳۴].



www.SID.ir

Archive of SID



با توجه به نتایج این تحقیق، در راستای سایر تحقیقات انجام یافته به نظر می‌رسد در افراد دارای الل T، کاهش ریسک ابتلا به بیماری وجود دارد. افراد دارای ژنوتیپ CC، ۴/۸۲ برابر بیش‌تر نسبت به افراد هتروزیگوت CT و هموزیگوت TT، در معرض خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشند. از طرفی با توجه به عدد OR محاسبه شده برای بررسی ارتباط ژنوتیپ‌ها و استیج بیماری، افراد دارای ژنوتیپ CT و TT، میزان پیشرفت بیماری در استیج CIN III و IC نسبت به ژنوتیپ CC کم‌تر می‌باشد. به عبارتی در افراد دارای ژنوتیپ CC، احتمال پیشرفت بیماری به CIN III بیش‌تر خواهد بود. از نظر استیج بیماری و سن بیمار نیز بررسی صورت گرفت. هم‌بستگی پائین (r=-۰/۱) و غیر معنی‌داری بین استیج بیماری و سن بیمار وجود دارد که از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد (P=۰/۳۲). بنابراین با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده و نتایج حاصل از آنالیز آماری، می‌توان این چنین نتیجه گرفت که بین سن بیمار و استیج بیماری رابطه‌ی معناداری وجود ندارد.

لازم به ذکر است که ژنوتیپ هموزیگوت MTHFR T677T نقش دوجانبه هم در ایجاد و گسترش سرطان و هم در کاهش سرطان بازی می‌کند. افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت TT، فقط ۲۵٪ دارای فعالیت آنزیمی هستند که این امر سبب کاهش فولات پلاسما و افزایش هموسیستئین پلاسما می‌شود. احتمال می‌رود که در افراد دارای هموزیگوت TT با افزایش میزان هموسیستئین پلاسما، DNA در حالت هایپومتیلاسیون باقی می‌ماند که این امر سبب افزایش خطر سرطان می‌شود. اگر چه ژنوتیپ هموزیگوت TT نیز می‌تواند با دسترس قرار دادن بیش‌تر ۵ و ۱۰- متیلن تتراهیدروفولات و تایمیدین سبب افزایش سنتز پورین و کاهش شکست و آسیب‌های DNA و نهایتاً منجر به کاهش خطر ابتلا به سرطان گردد [۳۵].

در یک نگاه کلی به نتایج ذکر شده در جمعیت مورد بررسی در این تحقیق، به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم C677T MTHFR در حالت هتروزیگوت (CT) و هموزیگوت موتان (TT) با کاهش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در ارتباط می‌باشد. با توجه به اهمیت سرطان دهانه رحم پیشنهاد می‌شود این پلی‌مورفیسم در جوامع بزرگ‌تری بررسی شود. دست‌یابی به نتایج متفاوت در تحقیقات مختلف ناشی از عوامل تاثیرگذاری از جمله وجود تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف، نژاد، تفاوت جغرافیایی، شیوه متفاوت زندگی می‌باشد. از این‌رو غربالگری و شناسایی ژنوتیپ‌ها در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف در تخمین خطر ابتلا به سرطان‌ها و پیشبرد اهداف درمانی مفید راه‌گشا خواهد بود.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری پرسنل آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان محب یاس (میرزا کوچک خان) و حمایت های همه جانبه مدیریت و همکاران بخش ژنتیک مولکولی آزمایشگاه دنا قدردانی می شود.

## منابع

[1] Mortazavi S, Zali M, Raoufi M, Nadji M, Kowsarian P, Nowroozi A. The prevalence of human papillomavirus in cervical cancer in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2002; 3: 69-72.

[2] Luhn P1, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol 2013; 128: 265-270.

[3] Tanton C, Soldan K, Beddows S, Mercer CH, Waller J, Field N, et al. High-Risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer prevention in britain: evidence of differential uptake of interventions from a probability survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24: 842-853.

[4] Tran P, Leclerc D, Chan M, Pai A, Hiou-Tim F, Wu Q, et al. Multiple transcription start sites and alternative splicing in the methylenetetrahydrofolate reductase gene result in two enzyme isoforms. Mamm Genome 2002; 13: 483-492.

[5] Goyette, P, Christensen B, Rosenblatt DS, Rozen R. Severe and mild mutations in cis for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of five novel mutations in MTHFR. Am J Hum Genet 1996; 59: 1268-1275.

[6] Tonetti C, Burtscher A, Bories D, Tulliez M, Zittoun J. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in four siblings: clinical, biochemical, and molecular study of the family. Am J Med Genet 2000; 91: 363-367.

[7] Yi P, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Hine RJ, James SJ. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increase in plasma S-asenosylhomocystein and lymphocyte DNA hypomethylation. J Biol Chem 2000; 275: 29318-29323.



www.SID.ir

Archive of SID



methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility tocervical cancer in Indian women. Drug Metab Lett 2008; 2: 18-22.

[23] Goodman MT, McDuffie K, Hernandez B, Wilkens LR, Bertram CC, Killeen J, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk ofcervical dysplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 1275-1280.

[24] Sull JW, Jee SH, Yi S, Lee JE, Park JS, Kim S, et al. The effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T on cervical cancer in Korean women. Gynecol Oncol 2004; 95: 557-563.

[25] Lambropoulos AF, Agorastos T, Foka ZJ, Chrisafi S, Constantinidis TC, Bontis J, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is not associated to the risk of cervical dysplasia. Cancer Lett 2003; 191: 187-191.

[26] Prasad VV, Wilkhoo H. Association of the functional polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with colorectal, thyroid, breast, ovarian, and cervical cancers. Onkologie 2011; 34: 422-426.

[27] Mostowska A, Myka M, Lianeri M, Roszak A, Jagodziński PP. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. Clin Biochem 2011; 44: 596-600.

[28] Kang S, Kim JW, Kang GH, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. Polymorphism in folate- and methionine-metabolizing enzyme and aberrant CpG island hypermethylation in uterine cervical cancer. Gynecol Oncol 2005; 96: 173-180.

[29] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, Hussain S, Niyaz MK, Das BC, et al. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylenetetrahydrofolate reductasegene (MTHFR) polymorphisms in Indian population. Biomarkers 2010; 15: 61-68.

[30] Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M, Oosterom E, van der Steege G, de Vries EG, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre) neoplastic cervicaldisease. Hum Genet 2005; 116: 247-254.

[31] Piyathilake CJ, Macaluso M, Johanning GL, Whiteside M, Heimburger DC, Giuliano A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervicalintraepithelial neoplasia. Anticancer Res 2000; 20: 1751-1757.

[32] Shekari M, Sobti RC, Kordi Tamandani DM, Suri V. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) codon (677) and methionine synthase (MS) codon (2756) on risk of cervical carcinogenesis in North Indian population. Arch Gynecol Obstet 2008; 278: 517-524.

[33] Piyathilake CJ, Azrad M, Macaluso M, Johanning GL, Cornwell PE, Partridge EE, et al. Protective association of MTHFR polymorphism on cervical intraepithelial neoplasia is modified by riboflavin status. Nutrition 2007; 23: 229-235.

[34] Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Marzagalli R, La Rosa N, Caruso M, et al. Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily. Int J Gynecol Cancer 2010; 20: 141-146.

[35] Mei Q, Zhou D, Gao J, Shen S, Wu J, Guo L, et al. The association between MTHFR 677C>T polymorphism and cervical cancer: evidence from a meta-analysis. BMC Cancer 2012; 12: 467.

[8] Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab 1998; 64: 169-172.

[9] Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahy drofolate reductase (MTHER). Thromb Haemost 1997; 78: 523-526.

[10] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, Hussain S, Niyaz MK, Das BC, et al. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylene tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population. Biomarkers 2010; 15: 61-68.

[11] Badiga S, Johanning GL, Macaluso M, Azuero A, Chambers MM, Siddiqui NR, et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era. PLoS One 2014; 9: e110093.

[12] Tomita LY, D'Almeida V, Villa LL, Franco EL, Cardoso MA. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism modify the association of dietary and circulating folateand vitamin B-6 with cervical neoplasia. J Nutr 2013; 143: 2007-2014.

[13] Sibani S, Leclerc D, Weisberg IS, O'Ferrall E, Watkins D, Artigas C, et al. Characterization of mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency reveals an FAD responsive mutation. Hum Mutat 2003; 21: 509-520.

[14] Chan PK, Chan DP, To KF, Yu MY, Cheung JL, Cheng AF. Evaluation of extraction method from paraffin wax embedded tissues for PCR amplification of human and viral DNA. J Clin Pathol 2001; 54: 401-403.

[15] Abbate R, Sardi I, Pepe G, Marcucci R, Brunelli T, Prisco D, et al. The high prevalence of thermolabile 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in Italians is not associated to an increased risk for coronary artery disease (CAD). Thromb Haemost 1998; 79: 727-730.

[16] Summary Report Update. 3rd ed 2010. Human Papillomavirus and Related Cancers. WHO/ICO HPV information center.

[17] Mwaka AD, Orach CG, Were EM, Lyratzopoulos G, Wabinga H, Roland M. Awareness of cervical cancer risk factors and symptoms: cross-sectional community survey in post-conflict northern Uganda. Health Expect 2015; 23.

[18] Li J, Mei J, Wang X, Hu L, Lin Y, Yang P. Human papillomavirus type-specific prevalence in women with cervical intraepithelial neoplasm in Western China. J Clin Microbiol 2012; 50: 1079-1081.

[19] Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Am J Hum Genet 1995; 56: 1052-1059.

[20] Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. Biochem Biophys Res Commun 1972; 46: 905-912.

[21] Tong SY, Kim MK, Lee JK, Lee JM, Choi SW, Friso S, et al. Common polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with risks ofcervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in women with low serum folate and vitaminB12. Cancer Causes Control 2011; 22: 63-72.

[22] Nandan NK, Wajid S, Biswas S, Juneja SS, Rizvi M, Prakash R, et al. Allelic variations in 5, 10-



www.SID.ir

Archive of SID

Koomesh Spring 2016, 17 (3): 651-659

# The association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and cervical cancer

Mogge Hajiesmaeil (M.Sc)[1], Farzaneh Tafvizi (Ph.D)[*1],Soheila Sarmadi (M.D)[2]
*1 – Dept. of Biology, Faculty of Biological Sciences, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran*
*2 – Dept. of Pathology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran*

(Received: 8 Sep 2015; Accepted: 30 Dec 2015)

***Introduction****:* Cervical cancer is one of the common cancers in women. Several factors can lead to cervical cancer; among which, infection with human papilloma virus (HPV), abnormal epigenetic changes such as methylation of gene promoter, methylene tetrahydrofolatereductase (MTHFR) polymorphisms such as MTHFR C677T polymorphism are notable. MTHFR is an enzyme that plays a role in regulating the metabolism of folate and methionine. This study was aimed to illustrate the relationship between MTHFR gene C677T polymorphism and the risk of cervical cancer.

***Materials and Methods****:* This study examined 100 cervical cancerous tissues in compare to 100 cytology samples of normal healthy women without HPV infection. The age status of both groups was between (20-45) years old. PCR-RFLP was used for MTHFR polymorphism detection.

***Results****:* The results showed a significant correlation between the CT and TT genotypes and reduced risk of cervical cancer. Hardy-Weinberg equilibrium calculation showed that there was not any significant differences between observed and predicted genotypes; hence, the population of patients and the healthy participants for both loci were in balance.

***Conclusion****:* There was an increased risk of cervical cancer in individuals with genotype CC. It is more likely that allele C to be a high-risk allele, increasing the risk of cancer. Allele T, probably acts as a protective allele, which reduces the risk of the disease (OR: 0.5, % 95 CI: 0.28 - 0.89, P = 0.028).

***Keywords****:* Cervical Cancer, Polymorphism MTHFR C677T

* Corresponding author. Tel: +98 9125709532
farzanehtafvizi54@gmail.com



www.SID.ir