

Association Study of Polymorphisms in the LEP Gene with Breast Cancer Risk

Ahmad Hamta^{1*} , Paniz Ghasemian Safaei¹ 

¹Dept of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:

Received: Dec. 18, 2023

Received in Revised Form:
Feb. 27, 2024

Accepted: May. 21, 2024

Published Online: Oct. 05, 2024

*** Correspondence to:**

Ahmad Hamta

Dept of Biology, Faculty of
Sciences, Arak University,
Arak, Iran

Email:

a-hamta@araku.ac.ir

ABSTRACT

Introduction: According to the conducted studies, breast cancer is one of the most common malignant tumors, and its incidence rate is increasing yearly. One of the measures to reduce the mentalities from breast cancer is early diagnosis of biomarkers, such as Leptin polymorphisms (rs7799039 and rs2167270), and timely treatment. Leptin is an adipocytokine made by fat cells, playing a crucial role in cell proliferation, survival, migration, and immune response. The present study aimed to assess the association between polymorphisms in the Leptin gene and breast cancer risk in Arak, Iran.

Materials & Methods: Two SNPs of the Leptin gene (rs7799039 and rs2167270) were genotyped by PCR-RFLP method (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) in a case-control study, including 80 breast cancer patients and 80 healthy controls. In this study, all statistical analyses were performed in SPSS software (version 26) using the Chi-Squared test at $P < 0.05$ significant level.

Results: Based on the results, rs7799039 and rs2167270 showed no significant association with breast cancer risk ($P=0.183$ and $P=0.86$, respectively). In this study, the mean age in the patient group was 47 (an age range of 28-79 years).

Conclusion: As evidenced by the obtained results, Leptin gene polymorphisms (rs7799039 and rs2167270) did not increase the risk of breast cancer in the Arak population in Iran. Although based on the present study results, there was no significant association between Leptin gene polymorphisms and breast cancer risk, according to the prominent role of the Leptin gene, the polymorphisms of this gene could be used as biomarkers to predict breast cancer in other populations.

Keywords: Breast cancer, LEP Gene, PCR-RFLP, Single nucleotide polymorphism

How to cite this paper: Hamta A, Ghasemian Safaei P. Association Study of Polymorphisms in the LEP Gene with Breast Cancer Risk. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2024;32(4):42-52.



مطالعه همبستگی پلی مورفیسم های ژن LEP با خطر سرطان پستان

احمد همتا^{۱*}، یانید قاسمیان صفائی^۱^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

مقدمه: بر اساس مطالعات انجام شده، سرطان پستان یکی از شایع ترین تومورهای بدخیم است و میزان بروز آن هر سال رو به افزایش است. یکی از راه های کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پستان تشخیص مارکر های زیستی مانند پلی مورفیسم های ژن لپتین rs7799039 و rs2167270 (و درمان به موقع است. لپتین یک آدیپوسیتوکین است که توسط سلول های چربی ساخته می شود و نقش مهمی در تکثیر، بقای سلولی، مهاجرت و پاسخ ایمنی دارد. هدف پژوهش حاضر، بررسی همبستگی پلی مورفیسم های ژن لپتین با ریسک سرطان پستان در شهر اراک در ایران بود.

مواد و روش ها: دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن لپتین با روش واکنش زنجیره ای پلیمرز- پلی مورفیسم قطعات طولی محدود شونده در یک مطالعه موردی- شاهدهی شامل ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۸۰ فرد سالم تعیین ژنوتیپ شدند. در این مطالعه همه تجزیه و تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS vol.26 و با استفاده از آزمون کای اسکوتر و در نظر گرفتن $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار، انجام شده است.

یافته های پژوهش: بر اساس نتایج، میان، rs7799039 و rs2167270 و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود نداشت (به ترتیب $P = 0.183$ و $P = 0.867$). در این مطالعه، میانگین سنی افراد بیمار ۴۷ سال بود که جوان ترین آنان ۲۸ سال و مسن ترین آنان ۷۹ سال سن داشت.

بحث و نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می دهد که پلی مورفیسم ژن لپتین (rs7799039 و rs2167270)، خطر ابتلا به سرطان پستان را در جمعیت اراک در ایران افزایش نمی دهند. اگرچه بر اساس نتایج پژوهش حاضر، ارتباط معنی داری میان پلی مورفیسم ژن لپتین و خطر ابتلا به سرطان پستان وجود نداشت؛ اما با توجه به اهمیت نقش ژن لپتین، پلی مورفیسم این ژن می تواند به عنوان مارکر زیستی در تشخیص زودهنگام سرطان در سایر جمعیت ها، استفاده گردند.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، ژن LEP، سرطان پستان، PCR-RFLP

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۲/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۰۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۷/۱۴

نویسنده مسئول:

احمد همتا

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

Email:

a-hamta@araku.ac.ir

استناد: همتا احمد، قاسمیان صفائی احمد. مطالعه همبستگی پلی مورفیسم های ژن LEP با خطر سرطان پستان. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مهر ۱۴۰۳، ۳۲(۴): ۴۲-۵۲.



مقدمه

سرطان پستان بیماری پیچیده‌ای است که به یک چالش سلامتی تبدیل شده است و زنان در سراسر جهان با آن مواجه هستند. (۱) سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان در ایران و سراسر جهان است. با افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و معرفی درمان‌های هدفمند جدید، استفاده از نشانگرهای زیستی به‌عنوان روشی برای کمک به تشخیص سرطان پستان، پیش‌بینی پاسخ درمانی و پیش‌آگاهی پدیدار شده است (۲). مطالعات نشان می‌دهد که تفاوت‌های ژنتیکی در برخی از ژن‌ها مانند ژن لپتین (LEP)، بر ریسک سرطان پستان تأثیرگذار هستند (۳). مطالعات بسیاری نشان داده است که لپتین می‌تواند تکثیر سلول‌های اندوتلیال را تنظیم کند و رگ‌زایی را تقویت نماید؛ همچنین این ژن با پیشرفت و احتمال بقای سرطان پستان ارتباط دارد (۴، ۵). لپتین یک گلیکوپروتئین ۱۶ کیلو دالتون است که عمدتاً توسط سلول چربی بیان و ترشح می‌شود (۶).

ژن لپتین در التهاب سلول‌های سرطانی، استرس اکسیداتیو، تکثیر سلولی، آپوپتوز، رگ‌زایی، و تنظیم ایمنی ضد تومور نقش دارد (۷، ۸). افزایش بیان ژن لپتین با افزایش تکثیر سلولی و رگ‌زایی در سلول‌های اپیتلیال پستان خوش‌خیم و بدخیم همراه بوده است (۹-۱۳) (ژن لپتین که یکی از ژن‌های مؤثر در چاقی است بر روی کروموزوم ۷ واقع شده است (q32.1۷) و سه اگزون و دو اینترون دارد. بر اساس مطالعات، پلی‌مورفیسم‌های ژن لپتین می‌توانند، بر بسیاری از تومورهای بدخیم از جمله سرطان پستان اثر داشته باشند (۱۴). پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی می‌توانند، عملکرد ژن‌ها و بیان پروتئین‌ها را تغییر دهند. (۱۵) دو پلی‌مورفیسم ژن لپتین هستند که با افزایش ریسک سرطان در مطالعات مختلف همراهی داشته‌اند. پلی‌مورفیسم لپتین (rs7799039) در ناحیه پروموتور ژن لپتین واقع شده است و با تغییرات سطح سرم لپتین و حساسیت به سرطان پستان ارتباط دارد (۱۶). همچنین پلی‌مورفیسم rs2167270 که در ناحیه ۵ پریم ژن قرار دارد، نیز می‌تواند بر ترجمه mRNA تأثیر بگذارد و سطح سرمی لپتین را تغییر دهد. (۱۷، ۱۸)

با توجه به اهمیت نقش ژن لپتین در ابتلا به سرطان پستان و با توجه به این که تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی در استعداد ابتلا به سرطان نقش دارند، در این مطالعه ارتباط میان دو پلی‌مورفیسم (rs7799039 و rs2167270) مهم این ژن با خطر ابتلا به سرطان پستان، بررسی شد. این پژوهش می‌تواند در شناسایی مارکرهای ژنتیکی سرطان در هر منطقه و پیشگیری و درمان منطقه‌ای این بیماری در آینده نقش داشته باشد.

درواقع اهداف کلی این مطالعه شامل بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های rs7799039 و rs2167270 ژن لپتین با خطر ابتلا به سرطان پستان و کمک به پیشگیری از آن است. در مطالعه حاضر، این دو پلی‌مورفیسم ژن لپتین انتخاب شدند و ارتباط آن‌ها با ریسک ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اراک، بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

نمونه‌گیری:

در این مطالعه موردی-شاهدی تعداد افراد کنترل ۸۰ نفر و تعداد افراد بیمار نیز ۸۰ نفر بوده، که پس از صدور کد اخلاق (IR.ARAKMU.REC.1399.294) از دانشگاه علوم پزشکی اراک، ۸۰ نمونه خون افراد کنترل و ۸۰ نمونه خون بیمار در بیمارستان آیت‌الله خوانساری جمع‌آوری گردید.

تعیین ژنوتیپ:

در این مطالعه از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز-پلی‌مورفیسم قطعات طولی محدود شونده (PCR-RFLP) برای تعیین ژنوتیپ افراد استفاده شد و پس از جمع‌آوری نمونه‌های خون، استخراج DNA با استفاده از کیت بافر استخراج DNA شرکت سینا ژن صورت گرفت. تعیین ژنوتیپ افراد برای دو پلی‌مورفیسم توسط روش PCR-RFLP انجام گردید. میانگین سنی افراد بیمار ۴۷ سال بود که جوان‌ترین آنان ۲۸ سال و مسن‌ترین آنان ۷۹ سال سن داشت. اطلاعات تکمیلی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱. نتایج حاصل ارتباط متغیرها با سرطان پستان در گروه بیمار و کنترل

متغیر	فراوانی در افراد بیمار	فراوانی در افراد کنترل	Df	X ²	P-value
تحصیلات	بی سواد	۲۶	۴	۲۴/۹۱۹	۰/۰۰۱<
	زیر دیپلم	۴۷			
	دیپلم	۳			
	فوق دیپلم	۳			
	لیسانس	۱			
وضعیت تأهل	متاهل	۵۶	۲	۲۹/۲۰۲	۰/۰۰۱<
	مجرد	۱۹			
	بیوه	۵			
وضعیت یائسگی	یائسه نبودن	۲۸	۱	۳/۵۷۹	۰/۰۶۰
	یائسگی	۵۲			
مصرف قرص ضدبارداری	مصرف قرص	۴۶	۵	۱۵/۹۲۹	۰/۰۰۱<
	ضدبارداری	۳۴			
	مصرف نکردن قرص ضدبارداری	۵۵			
تغذیه	مصرف غذای خانگی	۴۱	۲	۳/۳۶۱	۰/۰۶۹
	مصرف غذای فوری و پرچرب	۳۱			
	هر دو	۸			
سن شروع قاعدگی	زیر ۱۱ سالگی	۱۹	۲	۳/۵۴۷	۰/۰۶۲
	۱۱-۱۳ سالگی	۵۱			
	۱۴ سالگی و بالاتر	۱۱			
تعداد فرزندان	مجرد یا بدون فرزند	۱۸	۲	۴/۷۱۱	۰/۰۳۱
	کمتر از ۲ فرزند	۱۰			
	۲ فرزند یا بیشتر	۵۲			
سابقه فامیلی	نداشتن سابقه فامیلی	۶۱	۱	۳۱/۰۷۲	۰/۰۰۱<
	داشتن سابقه فامیلی	۱۹			

شوند. توالی پرایمرهای استفاده شده برای هر دو پلی مورفیسم در جدول شماره ۲ آمده است.

ابتدا برای هر دو پلی مورفیسم یادشده پرایمرهای اختصاصی طراحی شدند و سپس توسط شرکت سینا ژن سنتز

جدول شماره ۲. توالی پرایمرهای استفاده شده در پژوهش

اسنیپ	توالی آغازگر ۳' - ۵'	اندازه قطعه تکثیری
rs7799039	F: 5'- TAAGCCAAGGCAAAATTGAG-3' R: 5'- CTTCAAAATTTATGTTCTCTGC-3'	۲۸۱ جفت باز

rs2167270	F: 5'-CTCTGGAGGGACATCAAGGA -3' R: 5'-CGGGATCCAGAGTTGTGTG -3'	۳۸۶ جفت باز
-----------	---	-------------

به اندازه‌ی ۱۷۲ و ۱۰۹ می‌باشند و برای شناسایی پلی مورفیسم rs2167270 از آنزیم برشی HpaII استفاده گردید و ژنوتیپ‌های حاصل نیز شامل ژنوتیپ AA دو باند به اندازه ۲۲۲ و ۱۶۴ جفت باز، ژنوتیپ AG چهار باند ۲۲۲، ۱۰۰، ۱۲۲ و ۱۶۴ جفت باز و ژنوتیپ GG دارای سه باند با مقادیر ۱۰۰، ۱۲۲ و ۱۶۴ جفت باز می‌باشد.

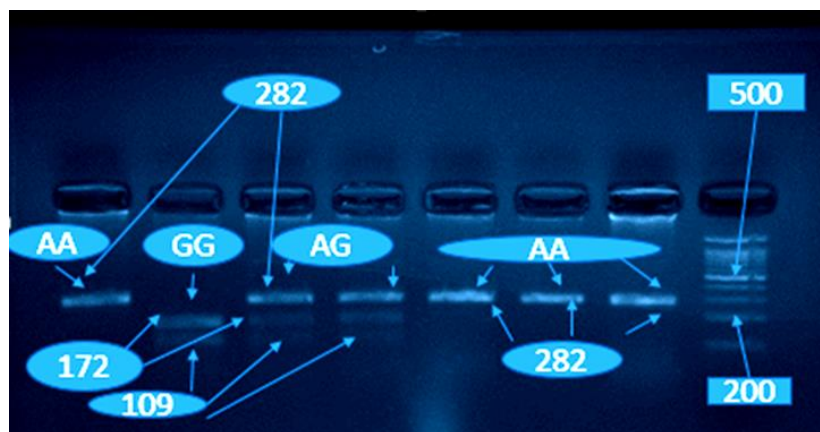
چرخه دمایی مربوط به انجام واکنش PCR دو پلی مورفیسم rs2167270 و rs7799039 در جدول شماره ۳ آمده است، همچنین برای شناسایی پلی مورفیسم rs7799039 از آنزیم اختصاصی HhaI استفاده شد و ژنوتیپ‌های حاصل شامل ژنوتیپ AA یک باند ۲۸۲ جفت باز، ژنوتیپ AG سه باند ۲۸۲، ۱۷۲ و ۱۰۹ جفت باز و ژنوتیپ GG شامل دو باند

جدول شماره ۳. دماها و زمان‌های استفاده شده در چرخه‌های PCR برای هر اسنپ

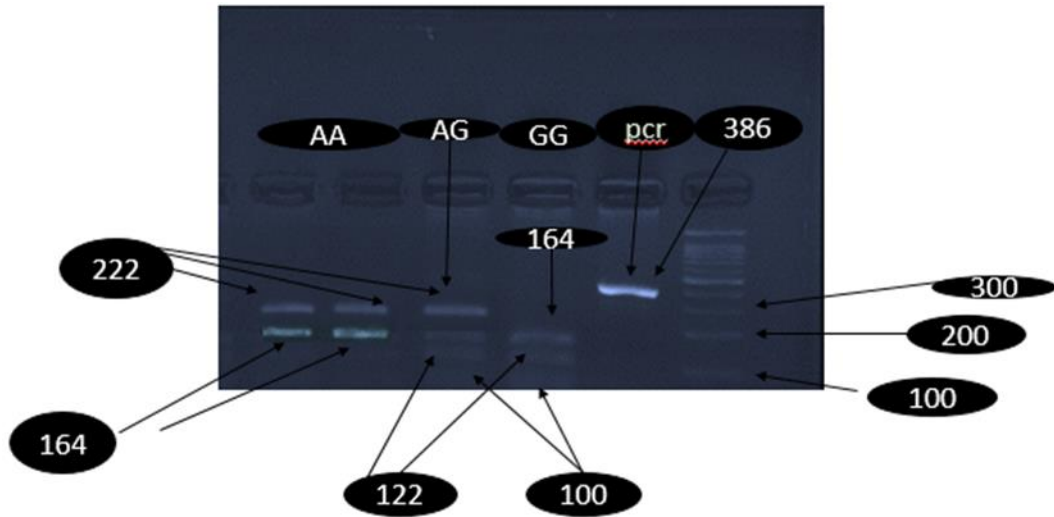
Rs2167270		Rs7799039		مرحله	چرخه
درجه حرارت (سانتی‌گراد)	زمان (ثانیه)	درجه حرارت (سانتی‌گراد)	زمان (ثانیه)		
۹۴	۳۰۰	۹۵	۲۴۰	دنا تورا سیون اولیه	۱
۹۴	۳۰	۹۴	۳۰	دنا تورا سیون هر چرخه	۴۰
۵۸	۳۰	۵۳	۳۰	اتصال هر چرخه	
۷۲	۳۰	۷۲	۶۰	گسترش هر چرخه	
۷۲	۴۲۰	۷۲	۶۰۰	گسترش نهایی	۱

بر روی ژل آگارز ۳ درصد با ولتاژ ۷۰ ولت به مدت ۹۰ دقیقه الکتروفورز گردید و سپس برای مشاهده قطعات برش خورده از دستگاه ژل داکيومنتیشن استفاده شد و باندهای حاصله تعیین ژنوتیپ گردید. تصاویر مربوط به هضم آنزیم هر دو پلی مورفیسم در شکل‌های شماره ۱ و ۲ آورده شده است.

برای هر یک از پلی مورفیسم‌ها مقدار ۱۰ میکرولیتر محصول PCR، 6/0 میکرولیتر آنزیم محدودکننده اختصاصی، ۱/۵ میکرولیتر بافر آنزیم و ۲/۹ میکرولیتر آب مقطر استریل استفاده شد. شرایط دمایی و زمانی برای هر دو آنزیم محدودگر ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲ ساعت بود. در پایان برای تعیین ژنوتیپ‌های حاصل، محصولات هضمی



شکل شماره ۱. تصویر ژل محصول PCR پس از هضم با آنزیم HhaI و لدر ۱۰۰



شکل شماره ۲. تصویر ژل محصول PCR پس از هضم با آنزیم HPAII و لدر ۱۰۰

تحلیل آماری:

در این مطالعه تحلیل آماری و پردازش داده‌ها با کمک SPSS vol.26 و استفاده از روش کای اسکوئر و تعیین هاپلوتایپ و ژنوتیپ‌ها صورت گرفت و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شد. همچنین در این بررسی، ارتباط میان بیماری و ژنوتیپ‌ها با استفاده از نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI)، محاسبه گردید.

یافته‌های پژوهش

بر اساس نتایج این مطالعه، ارتباط معنی داری میان ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs7799039 و سرطان پستان وجود ندارد ($P = 0.435$). در مطالعه حاضر، تجزیه و تحلیل‌های آماری پلی مورفیسم rs7799039 هیچ افزایش خطر چشمگیری در بیماران با ژنوتیپ GG در مقایسه با گروه کنترل نشان نداده است ($OR = 1.5$, $CI = 95\%$, $0.852 -$). همچنین تجزیه و تحلیل‌های ژنوتیپ هتروزیگوت AG هیچ ارتباطی بین تنوع ژنتیکی و سرطان پستان نشان نداده

فراوانی آلل A و $OR = 0.952$, $CI = 95\%$, $0.618 - 1.468$). همچنین نیز با نرم افزار SPSS در گروه بیمار و کنترل محاسبه گردید و با توجه به نتایج به دست آمده تفاوت معنی داری میان آلل‌های دو گروه مشاهده نشد ($P = 0.183$) و هیچ ارتباطی میان پلی مورفیسم rs7799039 و احتمال بروز سرطان در بیماران نبود. درباره پلی مورفیسم rs2167270 نیز با توجه به نتایج به دست آمده از بررسی‌های آماری، هیچ ارتباط معنی داری میان ژنوتیپ‌های حاصل و بیماری یافت نشد.

نتایج بیان کننده این است که ژنوتیپ AG ارتباط معنی داری میان تنوع ژنتیکی و سرطان پستان را نشان نمی دهد ($OR = 0.968$, $CI = 95\%$, $0.586 - 1.599$). همچنین ژنوتیپ GG نیز افزایش ریسک را نشان نداد ($OR = 1.088$, $CI = 95\%$, $0.683 - 1.734$). فراوانی آلل‌های A و G نیز با نرم افزار SPSS محاسبه شد با توجه به نتایج به دست آمده، تفاوت معنی داری میان آلل‌های دو گروه مشاهده نگردید ($P = 0.885$). نتایج آماری مربوط به این دو پلی مورفیسم در جدول شماره ۴ ذکر گردیده است.

جدول شماره ۴. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم های ژن LEP در بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد کنترل

متغیرها	کنترل	بیمار	P	OR	CI ۹۵%
آلل rs7799039					
A	۸۲ (۵۱/۲۵ درصد)	۱۰۰ (۶۲/۵۰ درصد)			

۰/۹۱۱-۱/۶۳۳	۱/۲۲۰	۰/۱۸۳	۶۰ (۳۷/۵۰ درصد)	۷۸ (۴۸/۷۵ درصد)	G
					ژنوتیپ rs7799039
		۰/۴۳۵	۳۰ (۳۷/۵۰ درصد)	۲۰ (۲۵ درصد)	AA
۰/۶۱۸-۱/۴۶۸	۰/۹۵۲		۴۰ (۵۰ درصد)	۴۲ (۵۲/۵۰ درصد)	AG
۰/۸۵۲-۲/۶۴۱	۱/۵		۱۰ (۱۲/۵۰ درصد)	۱۸ (۲۲/۵۰ درصد)	GG
					آلل rs2167270
			۹۷ (۶۰/۶۲ درصد)	۹۶ (۶۰ درصد)	A
۰/۷۳۸-۱/۳۰۰	۰/۹۷۹	۰/۸۸۵	۶۳ (۳۹/۳۷ درصد)	۶۴ (۴۰ درصد)	G
					ژنوتیپ rs2167270
		۰/۸۶۷	۳۰ (۳۷/۵۰ درصد)	۳۱ (۳۸/۷۵ درصد)	AA
۰/۵۸۶-۱/۵۹۹	۰/۹۶۸		۳۷ (۴۶/۲۵ درصد)	۳۴ (۴۲/۵۰ درصد)	AG
۰/۶۸۳-۱/۷۳۴	۱/۰۸۸		۱۳ (۱۶/۲۵ درصد)	۱۵ (۱۸/۷۵ درصد)	GG

که میان هیچ کدام از این دو پلی مورفیسم و ریسک ابتلا به سرطان پستان در استان مرکزی ارتباط معنی داری وجود ندارد. درباره مقایسه این پژوهش با سایر مطالعات می توان گفت: در مطالعه توسط لیانگ لی و همکاران که در سال ۲۰۲۲ در کشور چین انجام شده است، نتایج این ارتباط تأیید می شود، در این مطالعه، تعداد ۹۶۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان و تعداد ۹۵۳ فرد کنترل با روش PCR-RFLP بررسی قرار گردیدند و نتایج نشان داد که میان دو پلی مورفیسم ژن LEP، یعنی rs2167270 و rs7799039 و ریسک ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود ندارد. علت همخوانی نتایج می تواند مربوط به نزدیک بودن نژاد دو جمعیت بررسی شده و یکسان بودن نوع بیماری و پلی مورفیسم های مطالعه شده باشد. (۱۹)

در یک متاآنالیز دیگر که زانگ و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام دادند، نتایج نشان می دهد که ارتباط معنی داری میان پلی مورفیسم rs2167270 و ریسک ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد. نتیجه این پژوهش با نتیجه این تحقیق همخوانی دارد. علت آن نیز می تواند مربوط به نزدیک بودن نژاد (آسیایی) دو جمعیت بررسی شده باشد. (۲۰)

همچنین در سال ۲۰۱۹، هو و همکاران مطالعه ای انجام دادند و نتایج آن نشان داد که میان پلی مورفیسم

بر اساس اطلاعات جمع آوری شده حاصل از پرسش نامه، سایر ویژگی های دموگرافی نیز میان دو گروه بیمار و کنترل توسط نرم افزار SPSS بررسی قرار شد. مطابق جدول شماره ۱، مقایسه ویژگی های دموگرافی گروه کنترل و بیمار نشان داد که میان تحصیلات، وضعیت تأهل، مصرف قرص ضد بارداری و سابقه فامیلی و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری وجود دارد و برای همگی، $P < 0.01$ به دست آمد؛ همچنین ارتباط معنی داری میان، تعداد فرزندان $P < 0.031$ و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده گردید.

باین حال، با توجه به نتایج، ارتباط معناداری میان یائسگی، $P < 0.06$ ، رژیم غذایی، $P < 0.069$ و سن شروع قاعدگی، $P < 0.062$ ، با خطر ابتلا به سرطان مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری

ژن لپتین، یکی از ژن های مؤثر در چاقی است و نتایج مطالعات بسیاری که بر روی پلی مورفیسم های این ژن انجام شده است، نشان می دهد که پلی مورفیسم های این ژن میزان حساسیت ابتلا به بیماری ها را از جمله سرطان پستان را تغییر می دهند. برای بررسی این فرضیه، در این مطالعه ارتباط میان دو مورد از مهم ترین پلی مورفیسم های این ژن، یعنی rs7799039 و rs2167270 با سرطان پستان در جمعیت بیمارستان های اراک مطالعه شد، نتایج این مطالعه نشان می دهد

مطالعه یوآن و همکاران (۲۰۱۷) که در کشور چین، روی تعداد ۷۰۳ زن مبتلا به سرطان پستان و ۸۰۵ زن سالم به عنوان کنترل انجام شده است. در این مطالعه فرکانس بالایی از ارتباط در بیماران سرطانی در مقایسه با افراد سالم نشان داده شده است، که با نتایج مطالعه ما در ارتباط با پلی مورفیسم rs7799039 همخوانی ندارد که می تواند به علت تفاوت های قومیتی و جمعیتی جمعیت های مطالعه شده باشد (۲۵).

همچنین یان و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ در کشور چین، روی ۳۷۲۵ زن مبتلا به سرطان پستان به همراه ۳۰۹۳ فرد سالم به عنوان کنترل مطالعه ای انجام داده اند. در این مطالعه که به صورت متاآنالیز پس از انجام PCR و هضم آنزیمی، باندهای حاصل بررسی شد، ارتباطی میان پلی مورفیسم rs7799039 و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده گردید که این یافته با تحقیق حاضر متفاوت است و علت آن نیز می تواند مربوط به متفاوت بودن حجم نمونه بررسی شده و متفاوت بودن موقعیت جغرافیایی جمعیت های مطالعه شده باشد (۲۶).

با توجه به نتایج مطالعات پیشین، باید گفت: می توان از پلی مورفیسم های ژن لپتین به عنوان نشانگر زیستی در تشخیص زودهنگام و استفاده از روش های درمانی هدفمند سرطان پستان بهره برد. نتایج آماری این مطالعه نتایج آماری نشان می دهد که این دو پلی مورفیسم با سرطان پستان همبستگی ندارند. با این حال، با توجه به نقش و اهمیت ژن لپتین و ارتباط آن با سرطان پستان می توان از پلی مورفیسم های این ژن به عنوان نشانگر زیستی در سایر جمعیت ها بهره مند شد.

سپاس گزاری

نویسندگان مقاله از همه افرادی که در این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تعارض منافع

بدین وسیله پدیدآوران اعلام می کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ گونه تضاد منافی با سازمان ها و اشخاص دیگری ندارد.

کد اخلاق

IR.ARAKMU.REC.1399.294

حمایت مالی

بخشی از هزینه های مالی این پژوهش توسط بودجه ی

rs7799039 و ریسک ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود ندارد) $(P=0.722)$ این مطالعه یک بررسی متاآنالیز بود و برای پلی مورفیسم یاد شده ۴۹۲۷ فرد کنترل و ۴۵۴۲ فرد بیمار بررسی شد، نتایج این مطالعه با نتایج پژوهش حاضر همخوانی دارد. علت آن نیز می تواند مربوط به نزدیک بودن نژاد دو جمعیت بررسی شده و یکسان بودن بیماری باشد (۲۱).

کاراکوس و همکاران در سال ۲۰۱۵، مطالعه دیگری روی جمعیت ترکیه انجام دادند. این مطالعه شامل ۱۹۹ بیمار و ۱۹۷ فرد کنترل و روش بررسی نیز PCR-RFLP بود. نتایج این بررسی با مطالعه ما همخوانی دارد و نشان می دهد که میان پلی مورفیسم rs7799039 و ریسک ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود ندارد. نتیجه این پژوهش با تحقیق حاضر همخوانی دارد و آن را تأیید می کند. علت آن نیز می تواند مربوط به یکسان بودن نوع بیماری و پلی مورفیسم های مطالعه شده باشد (۲۲).

نتایج پژوهش لوآن و همکاران (۲۰۱۷)، نشان می دهد که میان سرطان پستان و پلی مورفیسم rs7799039 ارتباط معنی داری وجود ندارد. این بررسی که به صورت یک متاآنالیز بود، شامل ۵۲۸۲ فرد کنترل و ۶۱۴۰ فرد بیمار و روش بررسی PCR-RFLP است. نتیجه این بررسی نیز با نتیجه این پژوهش همخوانی دارد و آن را تأیید می کند. علت این امر نیز می تواند مربوط به نزدیک بودن نژادی جمعیت های بررسی شده باشد (۲۳).

همچنین بر اساس مطالعه محمودی و همکاران که در سال ۲۰۱۵ در جمعیت ایران انجام شده است، میان ریسک ابتلا به سرطان پستان و پلی مورفیسم rs7799039 ارتباط معنی داری وجود ندارد) $(P=0.80)$. روش بررسی در این مطالعه که شامل ۴۵ نمونه بیمار و ۴۱ نمونه کنترل است، PCR-RFLP بود، نتیجه این بررسی نتیجه تحقیق حاضر را تأیید می کند. علت آن هم می تواند مربوط به یکسان بودن موقعیت جغرافیایی جمعیت های بررسی شده و نوع بیماری باشد (۲۴).

مطالعات دیگری نیز وجود دارند که در جمعیت مطالعه شده، ارتباط معناداری میان این دو پلی مورفیسم ژن لپتین و ریسک ابتلا به سرطان پستان پیدا شده است؛ مانند

معاونت پژوهشی دانشگاه اراک تأمین شده و بخشی از هزینه توسط گرنه آقای دکتر احمد همتا تأمین شده است.

مشارکت نویسندگان

جناب آقای دکتر احمد همتا نویسنده ی مسئول و نویسنده ی اول مقاله هستند و در انتخاب موضوع، انجام کارهای آزمایشگاهی، تحلیل آماری نتایج و تدوین و اصلاحات نگارش مقاله نقش داشته اند و خانم پانیده قاسمیان نویسنده ی دوم مقاله هستند و در نگارش و بررسی منابع و تدوین مقاله نقش داشته اند. همچنین نویسندگان این مقاله نسخه نهایی را خوانده و تأیید کرده اند و در مورد بخش های مختلف آن هیچ اختلافی ندارند.

References

- Zhang YN, Xia KR, Li CY, Wei BL, Zhang B. Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. *Biomed Res Int* 2021;2021:1994764. doi: 10.1155/2021/1994764.
- Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases. *Front Neurosci* 2020;14:863. doi: 10.3389/fnins.2020.00863.
- Koerber-Rosso I, Brandt S, von Schnurbein J, Fischer-Posovszky P, Hoegel J, Rabenstein H, et al. A fresh look to the phenotype in mono-allelic likely pathogenic variants of the leptin and the leptin receptor gene. *Mol Cell Pediatr* 2021;8:10. doi:10.1186/s40348-021-00119-7.
- Chun KA, Kocarnik JM, Hardikar SS, Robinson JR, Berndt SI, Chan AT, et al. Leptin gene variants and colorectal cancer risk: Sex-specific associations. *PLoS One* 2018;13:e0206519. doi: 10.1371/journal.pone.0206519.
- Jiménez-Cortegana C, Hontecillas-Prieto L, García-Domínguez DJ, Zapata F, Palazón-Carrión N, Sánchez-León ML, et al. Obesity and Risk for Lymphoma: Possible Role of Leptin. *Int J Mol Sci* 2022;23:15530. doi:10.3390/ijms232415530.
- Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. *Int J Mol Sci* 2022;23:11005. doi: 10.3390/ijms231911005.
- Meshkani R, Nasimian A, Taheripak G, Zarghooni M, Rezaei M, Sadeghi A, et al. Association between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Polymorphisms with Type 2 Diabetes in an Iranian Population. *Clin Lab* 2016;62:89-96. doi:10.7754/clin.lab.2015.150535.
- Pan WW, Myers MG Jr. Leptin and the maintenance of elevated body weight. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:95-105. doi: 10.1038/nrn.2017.168.
- Kargasheh FB, Ansari-pour S, Borumandnia N, Moradi N, Zandieh Z, Maleki M, et al. Association of leptin G2548A and leptin receptor Q223R polymorphisms and their serum levels with infertility and recurrent pregnancy loss in Iranian women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2021;16:e0255920. doi: 10.1371/journal.pone.0255920.
- Zhang L, Yuan Q, Li M, Chai D, Deng W, Wang W. The association of leptin and adiponectin with hepatocellular carcinoma risk and prognosis: a combination of traditional, survival, and dose-response meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20:1167. doi: 10.1186/s12885-020-07651-1.
- Boubertakh B, Silvestri C, Di Marzo V. Obesity: The Fat Tissue Disease Version of Cancer. *Cells* 2022;11:1872. doi: 10.3390/cells11121872.
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin* 2018;39:1176-88. doi: 10.1038/aps.2018.40.
- Wang Y, Hu C. Leptin and Asthma: What Are the Interactive Correlations? *Biomolecules* 2022;12:1780. doi: 10.3390/biom12121780.
- Du M, Wang Y, Vallis J, Shariati M, Parfrey PS, Mclaughlin JR, et al. Associations between polymorphisms in leptin and leptin receptor genes and colorectal cancer survival. *Cancer Biol Med* 2023;20:438-51. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0635.
- Socol CT, Chira A, Martinez-Sanchez MA, Nuñez-Sanchez MA, Maerescu CM, Mierlita D, et al. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23:4713. doi: 10.3390/ijms23094713.
- Tang W, Kang M, Liu C, Qiu H. Leptin rs7799039 (G2548A) polymorphism is associated with cancer risk: a meta-analysis involving 25,799 subjects. *Onco Targets Ther* 2019;12:2879-90. doi: 10.2147/OTT.S190093.
- Karam HA, Bessa SS, Ali EMM, Diab T, Mohamed TM. The Inter-Relation between Leptin Receptor (Q223R) Gene Polymorphism and the Risk of Egyptian Patients with HCC. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020;21:3557-65. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.12.3557.
- Atoum MF, Hamaid Alparrey AA. Association of Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphism and Breast Cancer Patients: A Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2022;23:177-82. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.1.177.
- Li L, Meng X, Liu L, Xiang Y, Wang F, Yu L, et al. Single-Nucleotide Polymorphisms in LEP and LEPR Associated With Breast Cancer Risk: Results From a Multicenter Case-Control Study in Chinese Females. *Front Oncol* 2022;12:809570. doi: 10.3389/fonc.2022.809570.
- Zhang A, Wang S, Zhang F, Li W, Li Q, Liu X. The Prognosis of Leptin rs2167270 G > A (G19A) Polymorphism in the Risk of Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021;11:754162. doi: 10.3389/fonc.2021.754162.
- Hao JQ, Zhang QK, Zhou YX, Chen LH, Wu PF. Association between circulating leptin concentration and G-2548A gene polymorphism in patients with breast cancer:

- a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2019;15:275-83. doi: 10.5114/aoms.2018.75638.
22. Karakus N, Kara N, Ulusoy AN, Ozaslan C, Tural S, Okan I. Evaluation of CYP17A1 and LEP Gene Polymorphisms in Breast Cancer. *Oncol Res Treat* 2015;38:418-22. doi: 10.1159/000438940.
 23. Luan H, Zhang H, Li Y, Wang P, Cao L, Ma H, et al. Association of two obesity-related gene polymorphisms LEPA2548A rs7799039 and LEPRQ223R rs1137101 with the risk of breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:59333-44. doi: 10.18632/oncotarget.19580.
 24. Mahmoudi R, Noori Alavicheh B, Nazer Mozaffari MA, Fararouei M, Nikseresht M. Polymorphisms of Leptin (-2548 G/A) and Leptin Receptor (Q223R) Genes in Iranian Women with Breast Cancer. *Int J Genomics* 2015;2015:132720. doi: 10.1155/2015/132720.
 25. Yuan XL, Xu ZP, Liu CR, Yan LP, Tao P, Xiong P, et al. Study of the association between polymorphism of persistent obesity, human leptin gene/leptin receptor gene and molecular subtypes of breast cancer. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2017;51:533-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.06.015.
 26. Yan W, Ma X, Gao X, Zhang S. Association Between Leptin (-2548G/A) Genes Polymorphism and Breast Cancer Susceptibility: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2566. doi: 10.1097/MD.0000000000002566.