بررسی همراهی پلی مورفیسم ژن FAS (1378 G/A –) با خطر ابتلاء به سرطان پستان در شمال غرب ایران

محمدعلی حسین پور فیضی*[۱]، نرگس دستمالچی[۱]، ناصر پولادی[۲]، رضا صفرعلیزاده[۱]، پروین آذرفام[۱]

۱) گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲) گروه بیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۱۲ **تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۷**

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان جهان است. ژن FAS در مسیر آپوپتوزی مرگ سلولی مهم و حیاتی است. کاهش بیان ژن FAS و عدم تنظیم سیگنال های پروآپوپتوزی در انواعی از تومورها از جمله تومورهای پستان مشاهده شده است. پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتری ژن FAS از جمله جایگزینی G>A در موقعیت ۱۳۷۸- که در محل اتصالی فاکتور رونویسی Sp1 قراردارد، می تواند بیان این ژن را تحت تاثیر قرار دهد. در این مطالعه، همراهی پلی مورفیسم FAS-1378G>A با استعداد ابتلاء به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها: این مطالعه بر روی ۱۷۰ بیمار مبتلاء به سرطان پستان و ۱۵۴ نفر سالم(کنترل) انجام شد. ژنوتایپ های مختلف پلی مورفیسم FAS-1378G>A با استفاده از واکنش زنجیره ای پلی مراز تترا آرمز(Tetra-ARMS-PCR) و توالی یابی مستقیم DNA تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته های پژوهش: در گروه کنترل توزیع ژنوتایپی پلی مورفیسم ژن FAS برای ژنوتایپ های AA،AG،GG به ترتیب ۶۲/۱۷ درصد، ۳۵/۲۵ درصد و ۱/۲۸ درصد بود. توزیع ژنوتایپ در گروه سرطانی نیز به ترتیب ۵۹/۴۱ درصد، ۳۸/۲۳ درصد و ۲/۳۵ درصد بود. تفاوت معنی داری بین توزیع ژنوتایپ GG، AA،AG در گروه کنترل و سرطانی دیده نشد($P>0.05$).

بحث و نتیجه گیری: تحقیق حاضر، نخستین مطالعه در ارتباط با همراهی پلی مورفیسم FAS-1378G>A با خطر سرطان پستان از ناحیه شمال‌غرب ایران می باشد. نتایج آن نشان داد که اختلاف آماری معنی داری در توزیع ژنوتایپ ها و آلل های پلی مورفیسم rs2234767 بین بیماران و افراد کنترل وجود ندارد. این یافته ها پیشنهاد می کند که پلی مورفیسم FAS-1378G>A در استعداد ابتلاء به سرطان پستان در شمال غرب ایران مشارکت ندارد. با توجه به نتایج این مطالعه، پلی مورفیسم rs2234767 می تواند به عنوان مارکری برای پیش آگهی در رابطه با درگیری گره های لنفاوی و سن در زمان تشخیص بیماری در جمعیت مورد مطالعه باشد.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم، ژن FAS، سرطان پستان

***نویسنده مسئول: گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران**

Email: pourfeizi@eastp.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

مقدمه

سرطان پستان به عنوان یکی از سرطان های با فراوانی رخداد بالا و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان(۱۴ درصد) در بین زنان سراسر جهان(۱،۲) و هم چنین در بین زنان ایرانی محسوب می گردد. فاکتورهای متعددی در ایجاد تومورهای پستان از جمله انواع فاکتورهای محیطی، وزن بدن(۱) و فاکتورهای مرتبط با سبک زندگی هم چون مصرف الکل، عدم فعالیت فیزیکی و مصرف سیگار(۳،۴) و نیز پس زمینه ژنتیکی افراد(۳)، اثر حیاتی و مهمی دارند. آپوپتوز، مرگ برنامه ریزی شده سلولی نامیده می شود که در تنظیم پروسه های زیست شناختی متعددی از جمله رشد و تکامل، هوموستاز بافتی و حذف سلول های سرطانی به طور چشم گیری نقش دارد(۷–۵). نقص ها و تغییرات در تنظیم مسیر مرگ برنامه ریزی شده سلولی و متعاقب آن عدم تنظیم پروسه های زیست شناختی مذکور، منتهی به ایجاد انواعی از بدخیمی ها در انسان می شود(۵،۸). دو مسیر اصلی آپوپتوزی شامل مسیر خارجی یا رسپتور مرگ و مسیر داخلی یا میتوکندریایی وجود دارد(۵،۹). ژن FAS (TNFRSF6/CD95/APO-1) که در سطح بسیاری از انواع سلولی بیان می شود، با لیگاند خود به نام FASL(TNFRSF6/CD95L) که جزء اعضای خانواده بزرگ فاکتورهای نکروز دهنده توموری (TNFs) می باشند، برهم‌کنش نموده و آغازگر مسیر خارجی آپوپتوزی است(۱۰،۱۱). در نتیجه، تغییرات ساختاری(۱۱) و متعاقب آن تغییرات بیان ژن های FAS/FASL می تواند منجر به ایجاد و پیشرفت انواعی از تومورها شود(۱۱،۱۲). ژن FAS بر روی کروموزوم 10q24.1 واقع شده(۱۳،۱۴) که دربردارنده ۹ اگزون و ۸ اینترون می باشد(۱۳). پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتر ژن FAS یک جا به جایی G به A در موقعیت نوکلئوتید ۱۳۷۸– در ناحیه خاموش کننده(silencer) ژن واقع شده است که آلل A ممکن است اتصال فاکتور رونویسی Sp1 را از بین برده و با این مکانیسم موجب کاهش بیان ژن FAS شود. مطالعات قبلی نشان داده که این پلی مورفیسم با بدخیمی های متنوعی از جمله سرطان پستان مرتبط بوده است(۱،۱۵). به دلیل اهمیت بالای این پلی مورفیسم در فرآیند تنظیم آپوپتوز و لزوم پیشگیری از ابتلاء به سرطان پستان به عنوان شایع ترین سرطان در بین زنان جهان و همین طور ایران، نیاز به بررسی های بیشتر بر روی این پلی مورفیسم وجود دارد(۱). از این رو، در مطالعه حاضر، به منظور بررسی و مطالعه ارتباط پلی مورفیسم ناحیه پروموتر ژن FAS (-1378G>A) با سرطان پستان، انواع ژنوتایپ های پلی مورفیسم مورد نظر تعیین شد.

مواد و روش ها

نمونه‌گیری: در این مطالعه مورد–شاهدی ۱۷۰ بیمار مبتلاء به سرطان پستان و ۱۵۴ فرد سالم غیرخویشاوند به عنوان گروه کنترل از جمعیت شمال غرب ایران انتخاب شدند. افراد گروه کنترل از نظر سن و جنسیت همسان با گروه بیمار و فاقد هرگونه سابقه خانوادگی سرطان بودند. تشخیص افراد کنترل با تایید پزشک متخصص صورت گرفت. افراد بیمار که با تشخیص قطعی سرطان پستان تحت عمل جراحی ماستکتومی یا لامپکتومی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. افرادی با بیماری های خوش خیم پستان از جمله آدنوما و فیبروکیستیک از مطالعه کنار گذاشته شدند. افراد بیمار مطالعه حاضر، بیماران مراجعه کننده به بیمارستان تخصصی نورنجات تبریز از مناطق شهری و روستایی ناحیه شمال غرب ایران شامل بیماران استان های آذربایجان شرقی، آذربایجان غربی و اردبیل بودند. تمامی افراد مورد مطالعه(کنترل و بیمار) زن بودند. پس از اخذ رضایت از تمامی افراد مورد مطالعه و تایید توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره مجوز(۲۰۱۳)۵،۴،۳۲۵۹/۱۳،۳،۹۲، نمونه خون محیطی تهیه و استخراج DNA به روش پروتئیناز k (SDS/proteinase K)(۱۶) توسط گروه تحقیقاتی دکتر حسین پورفیضی و همکاران انجام گرفت(۱۷).

انتخاب پرایمر و PCR: ژنوتایپ ها برای FAS-1378G>A به وسیله روش واکنش زنجیره ای پلی مراز تترا–آرمز شناسایی شدند.

روش واکنش زنجیره ای پلی مراز تترا–آرمز: توالی های پرایمری مطابق مطالعات قبلی طراحی شدند(۱) (جدول شماره ۱). دو پرایمر اختصاصی رفت و دو پرایمر اختصاصی برگشت برای تولید سه محصول(سه باند) استفاده شدند. اندازه محصولات، ۲۱۶ bp برای

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

آلل G، bp ۳۴۰ برای آلل A و bp ۵۰۷ برای باند کنترل بود(جدول شماره ۲). برای شناسایی پلی مورفیسم(rs2234767) FAS-1378G>A، هر ویال از واکنش های PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل: ۱ میکرولیتر DNA، ۰/۸ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رفت و برگشت، ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR (با غلظت 10X)، ۰/۵ میکرولیتر از dNTP (dATP ,dCTP, dGTP, dTTP) ، ۰/۸۵ میکرولیتر از $Mgcl_2$، ۰/۲ میکرولیتر Taq DNA پلی مراز(مواد مصرفی تهیه شده از شرکت سیناژن تهران) انجام شد. مخلوط PCR بدون DNA به عنوان کنترل منفی برای اطمینان از داشتن محصول PCR بدون آلودگی استفاده شد. برنامه PCR متشکل از سه مرحله با تنظیم شرایط بهینه برای واکنش انجام شد. مرحله اول: واسرشت شدگی ابتدایی، ۹۵ درجه به مدت پنج دقیقه، مرحله دوم: الف) واسرشت شدگی: به مدت ۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه، ب) اتصال پرایمر: به مدت ۳۰ ثانیه در ۶۴ درجه، ج) گسترش به مدت ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه، مرحله دوم ۳۵ سیکل تکرار گردید. مرحله سوم: گسترش نهایی: به مدت ۱۰ دقیقه در ۷۲ درجه. محصولات تکثیر یافته به وسیله الکتروفورز روی ژل آگارز ۲ درصد حاوی اتیدیوم بروماید جدا شدند. به منظور تایید نتایج تعیین ژنوتایپ، نمونه های انتخابی DNA تکثیر یافته با روش PCR جهت تعیین توالی به شرکت توپاز ژن کاوش ارسال شد.

بررسی آماری: توالی های به دست آمده از تعیین توالی با استفاده از نرم افزار Chromas مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع ژنوتایپ ها و آلل ها و فرکانس هموزیگوت و هتروزیگوت در هر دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از آزمون مربع کای(x^2) مورد سنجش و مقایسه قرار گرفت. رابطه بین متغیر وابسته و مستقل با استفاده از محاسبه میزان خطر نسبی(OR) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد تعیین شد. ارتباط بین مشخصات بالینی بیماران و ژنوتایپ های پلی مورفیسم با استفاده از نرم افزار SPSS vol.16 مشخص گردید. برای اندازه گیری قدرت آماری تست ها با استفاده از Bonferroni correction test سطح معنی داری برای هر تست ۰/۰۱ در نظر گرفته شد. تعادل هاردی-واینبرگ(HWE) برای SNP مورد نظر در گروه کنترل با استفاده از HWE calculator (http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml) محاسبه شد.

یافته های پژوهش

در این مطالعه، Tetra-ARMS-PCR بر روی نمونه DNA ۱۷۰ بیمار مبتلاء به سرطان پستان و ۱۵۴ فرد سالم انجام شد(شکل شماره ۱). سن گروه بیمار بین ۸۱-۲۵ سال(میانگین سنی ۱۰/۰۳±۴۷/۹۳) و سن گروه کنترل بین ۷۹-۱۹ سال(میانگین سنی ۱۲/۵۱±۴۲/۴۹) قرار داشت که میانگین سنی در دو گروه بیمار و کنترل نسبتاً مشابه بود. هیچ یک از افراد تحت مطالعه سیگار و الکل مصرف نمی کردند. مشخصات بالینی بیماران در جدول شماره ۳ خلاصه شده است. در بیماران با رده سنی ۴۷ سال یا کمتر بالاترین فراوانی برای ژنوتایپ های GG و AG به طور معنی داری مشاهده شد. ژنوتایپ GG نسبت به دو ژنوتایپ دیگر در رده سنی بزرگ تر از ۴۷ سال به طور معنی داری فراوانی بالایی دارد. افزایش معنی داری برای ژنوتایپ AG در بین بیماران بدون درگیری گره های لنفاوی مشاهده شد. فراوانی ژنوتیپ GG نسبت به سایر ژنوتایپ ها به طور معنی داری در بین بیماران با درگیری گره لنفاوی افزایش داشت(جدول شماره ۳). بنا بر این، پلی مورفیسم 1378G>A- را می توان به عنوان مارکر مولکولی پیش آگهی دهنده در بیماران مبتلاء به سرطان پستان در شمال غرب ایران در نظر گرفت. از تعداد ۱۷۰ بیمار ۱۰۱ نفر دارای ژنوتایپ GG (۵۹/۴۱ درصد) و ۶۵ نفر دارای ژنوتایپ AG (۳۸/۲۳ درصد) و ۴ نفر دارای ژنوتایپ AA (۲/۳۵ درصد) بودند. در گروه کنترل ژنوتایپ GG (۶۲/۱۷ درصد)، AG (۳۵/۲۵ درصد) و AA (۱/۲۸ درصد) بودند. فراوانی ژنوتایپی هموزیگوت GG در نمونه های سرطانی ۵۹/۴۱ درصد و در نمونه های کنترل ۶۲/۱۷ درصد بود. بین گروه بیمار و کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد(P=0.665). فراوانی ژنوتایپی هتروزیگوت AG در نمونه های سرطانی ۳۸/۲۳ درصد و در نمونه های کنترل ۳۵/۲۵ درصد بود. اختلاف بین فراوانی ژنوتایپ AG در نمونه های سرطانی و نمونه های کنترل معنی دار نبود(P=0.662). فراوانی ژنوتایپی هموزیگوت AA در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

گروه سرطانی ۲/۳۵ درصد و در گروه کنترل ۱/۲۸ درصد بود. اختلاف معنی داری بین فراوانی ژنوتایپ AA در نمونه های سرطانی و نمونه های بیمار مشاهده نشد(P=0.581). نتایج به دست آمده از تعداد آلل مطالعه شده نشان داد که تعداد ۲۶۷ آلل (۷۸/۵۲ درصد) از بیماران و ۲۴۹ آلل(۷۹/۸۰ درصد) از نمونه های کنترل آلل G و تعداد ۷۳ آلل(۲۱/۴۷ درصد) از بیماران و ۵۹ آلل(۱۸/۹۱ درصد) از نمونه های کنترل آلل A بودنـد که ارتباط معنی داری بین توزیع فراوانی آللی(A,G) در گروه کنترل و بیمار دیده نشد(P>0.05). نتایج حاصل از فراوانی آللی و ژنوتایپی برای پلی مورفیسم ژن FAS در جدول شماره ۴ آورده شده است. برای تایید نتایج تعیین ژنوتایپ، نمونه های انتخابی DNA تکثیر یافته با روش PCR توالی یابی شدند. ژنوتایپ های تعیین شده با استفاده از روش Tetra-ARMS-PCR (شکل شماره ۱) منطبق بر نتایج به دست آمده از روش توالی یابی مستقیم بود (شکل شماره ۴-۲).

جدول شماره ۱. پرایمرها و شرایط Tetra-ARMS-PCR برای(rs2234767) Fas-1378 A/G

پرایمر	توالی	دمای اتصال پرایمر
FO	5´-CCTTCCCTCACACCCCTTTTCCTTCC-3´	۶۴ درجه
RO	5´-CTTTGGCATCGTCCACCAAGCTCTG-3´	۶۴ درجه
FI	5´-AGTGTGTGCACAAGGCTGGCCCA-3´	۶۴ درجه
RI	5´-TTAGTGCCATGAGGAAGACCCTGTGC-3´	۶۴ درجه

جدول شماره ۲. محصولات T-ARMS-PCR پلی مورفیسم A>1378G- ژن FAS

پرایمرها	اندازه محصول(bp)	آلل
FO, RO	bp ۵۰۷	باند کنترل
FO, RI	bp۲۱۶	G
FI, RO	bp ۳۴۰	A

جدول شماره ۳. ارتباط بین ژنوتایپ های FAS-1378A>G با ویژگی های بالینی بیماران

مشخصات بالینی		GG		AG		AA		P
نوع تومور	کارسینوم مجرایی مهاجم[۱]	(٪۵۵/۶)	۶۹	(٪۴۱/۹)	۵۲	(٪۲/۴)	۳	۰/۶۶
	کارسینوم مجرایی مهاجم درجا[۲]	(٪۷۵)	۶	(٪۲۵)	۲	(٪۰)	۰	
	کارسینوم لوبولی مهاجم[۳]	(٪۷۵)	۶	(٪۲۵)	۲	(٪۰)	۰	
سن(برحسب سال)	≤ ۴۷	(٪۴۸/۸)	۴۱	(٪۵۰)	۴۲	(٪۱/۲)	۱	۰/۰۱
	> ۴۷	(٪۶۹/۱)	۵۶	(٪۲۷/۲)	۲۲	(٪۳/۷)	۳	
مرحله توموری	صفر[۴]	(٪۴۰)	۲	(٪۶۰)	۳	(٪۰)	۰	۰/۰۶۴
	یک[۵] و دو[۶]	(٪۴۹/۲)	۳۰	(٪۵۰/۸)	۳۱	(٪۵/۳)	۰	
	سه[۷] و چهار[۸]	(٪۶۸/۶)	۴۸	(٪۲۸/۶)	۲۰	(٪۲/۹)	۲	
درگیری گره لنفاوی	مثبت[۹]	(٪۶۶/۳)	۵۵	(٪۳۰/۱)	۲۵	(٪۳/۶)	۳	۰/۰۰۱
	منفی[۱۰]	(٪۴۰/۳)	۲۷	(٪۵۹/۷)	۴۰	(٪۰)	۰	
درجه توموری	یک[۵]	(٪۶۴)	۱۶	(٪۳۶)	۹	(٪۰)	۰	۰/۷۲۵
	دو[۶]	(٪۵۲/۴)	۴۴	(٪۴۴)	۳۷	(٪۳/۶)	۳	
	سه[۷]	(٪۶۲/۵)	۵	(٪۳۷/۵)	۳	(٪۰)	۰	

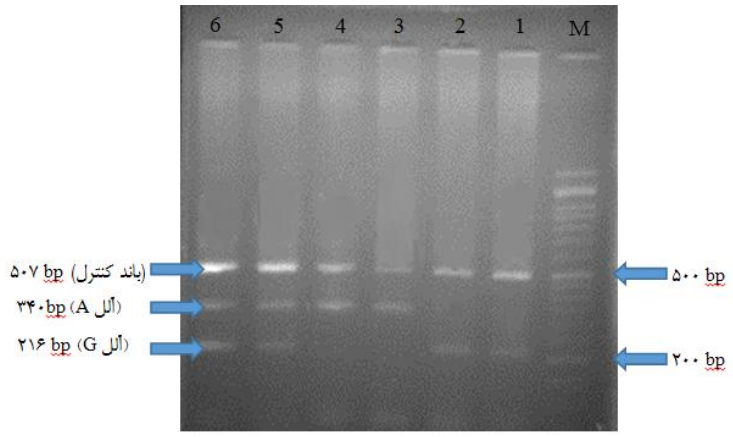
۱.IDC، ۲.DCIS، ۳.ILC، ۴. 0، ۵.I، ۶.II، ۷.III، ۸.IV، ۹.Positive، ۱۰.Negative

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

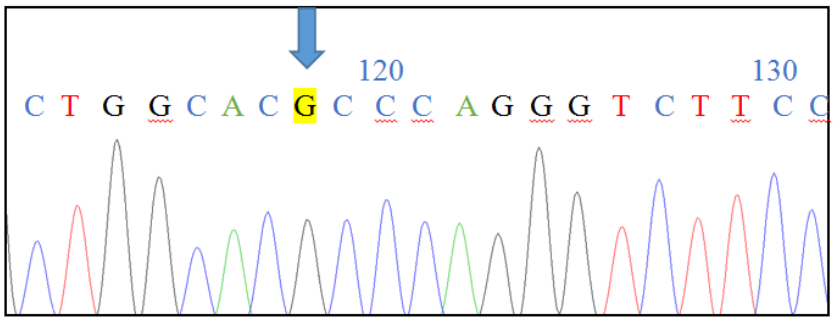
[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

جدول شماره ٤. فراوانی ژنوتایپی، آللی و بررسی سطح معنی داری برای پلی مورفیسم(FAS-1378G>A) در گروه بیمار و شاهد

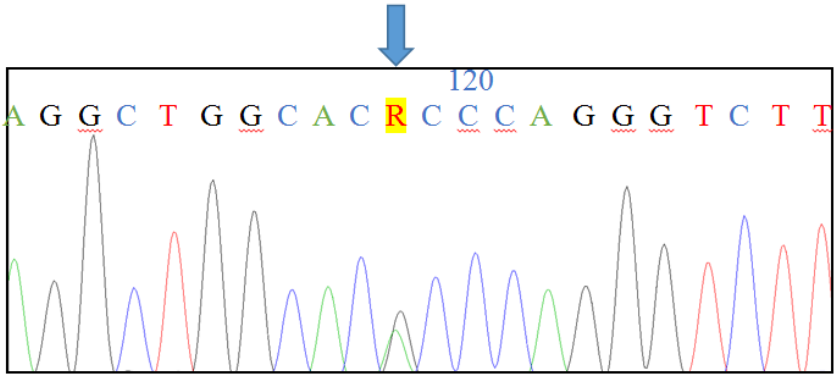
		شاهد(n=154)	بیمار(n=170)	خطر نسبی(۹۵ درصد فاصله اطمینان)	P
ژنوتایپ ها	GG	۹۷ (٪۶۲/۱۷)	۱۰۱ (٪۵۹/۴۱)	۰/۸۹۱(۰/۴۸۵-۱/۶۳۵)	۰/۶۶۵
	AG	۵۵ (٪۳۵/۲۵)	۶۵ (٪۳۸/۲۳)	۱/۱۳۷(۰/۶۱۴-۲/۱۰۵)	۰/۶۶۲
	AA	۲ (٪۱/۲۸)	۴ (٪۲/۳۵)	۱/۸۸۷(۰/۱۶۸-۳۰/۷۷۱)	۰/۵۸۱
آلل ها	A	۵۹ (٪۱۸/۹۱)	۷۳ (٪۲۱/۴۷)	۱/۰۷۵(۰/۵۷۶-۲/۰۰۹)	۰/۸۰۷
	G	۲۴۹ (٪۷۹/۸۰)	۲۶۷ (٪۷۸/۵۲)	۰/۹۳۰(۰/۴۹۸-۱/۷۳۷)	۰/۸۰۷
HWE		۰/۰۶			



شکل شماره ۱. ژل آگارز Tetra-ARMS-PCR برای تکثیر پلی مورفیسم FAS-1378G>A، M: مارکر ۵۰bpای، ۱ و ۲: ژنوتایپ هموزیگوت سالم(GG)، ۳ و ٤: ژنوتایپ هموزیگوت دارای پلی مورفیسم(AA)، ۵ و ٦: ژنوتایپ هتروزیگوت دارای سه باند(GA)



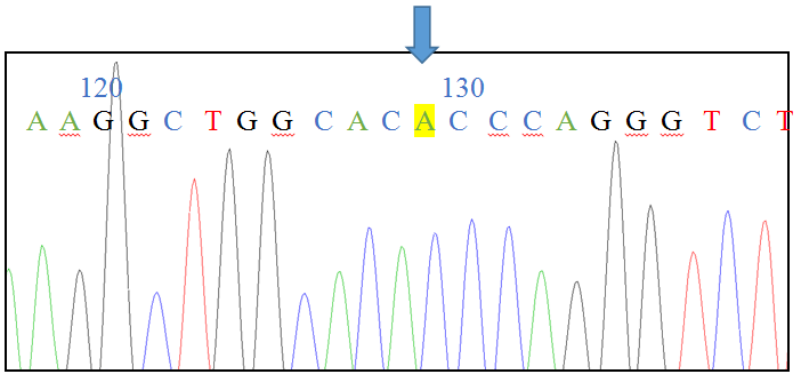
شکل شماره ۲. محل مشخص شده، موقعیت ۱۳۷۸- پروموتر FAS، نمونه هموزیگوت سالم(GG)



شکل شماره ۳. محل مشخص شده، موقعیت ۱۳۷۸- پروموتر FAS، نمونه هتروزیگوت(GA)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]



شکل شماره ٤. محل مشخص شده، موقعیت ۱۳۷۸- پروموتر FAS، نمونه هموزیگوت دارای پلی‌مورفیسم(AA)

بحث و نتیجه گیری

شواهد به دست آمده نشان می دهد که تغییرات مسیر آپوپتوزی، می تواند از عوامل مهم و اصلی تشکیل تومور باشد. FAS به همراه لیگاند خود، FASL نقش اصلی را در مسیر سیگنال دهی خارجی آپوپتوزی برعهده دارد(۱). FAS بر روی سلول های توموری بیان شده و در صورت عملکرد صحیح مسیرهای سیگنال دهی پایین دست، می تواند به از بین بردن تومور توسط سلول های سیستم ایمنی کمک کند. از سوی دیگر، بیان لیگاند FASL بر روی سلول های توموری، ممکن است با ممانعت از ایجاد پاسخ ایمنی ضدتوموری، موجب رشد تومور در شرایطی عاری از پاسخ ایمنی گردد. مطالعات قبلی نشان داده که در سلول های سرطانی بافت پستان، میزان بیان ژن FAS کاهش و لیگاند آن، FASL افزایش می یابد که ممکن است تحت تاثیر وجود پلی مورفیسم هایی در ساختار این ژن ها باشد(۱،۱۸). با توجه به مطالعات انجام شده، پلی مورفیسم های ژنتیکی مختلفی با استعداد ابتلاء به سرطان پستان مرتبط اند(۱،۲). نتایج مطالعات قبلی نشان می دهد که پلی مورفیسم رایج ناحیه پروموتری ژن FAS(-1378G>A) با خطر ایجاد و پیشرفت تومورهای انسانی از جمله تومورهای پستان مرتبط است(۳،۱۵). علاوه بر این، همراهی پلی مورفیسم ژن FAS با استعداد ابتلاء به انواعی از بیماری های خودایمنی و نیز هپاتیت نشان داده شده است(۱۹،۲۰). با این وجود در مطالعه حاضر، ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم -1378G>A و سرطان پستان یافت نشد. در مطالعات مختلفی ارتباط بین این پلی مورفیسم با سرطان پستان بررسی شده است(۳،۲۱،۲۲-۱). برخی از این مطالعات و بررسی ها نشان داده اند که پلی مورفیسم FAS-1378G>A با خطر افزایش یافته سرطان پستان مرتبط بوده است، به طوری که ژنوتایپ های AA و GA در این پلی مورفیسم به عنوان فاکتور خطر ابتلاء به سرطان پستان در جمعیت چینی گزارش شده است(۲۱،۲۲). نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که پلی مورفیسم FAS-1378G>A به طور معنی داری با افزایش استعداد ابتلاء به سرطان پستان در بین آسیایی ها همراهی داشته است(۲۳). یافته های مطالعه حاضر متناقض با گزارش های قبلی بوده و شانس ابتلاء به سرطان پستان با هیچ یک از ژنوتایپ های این پلی مورفیسم مرتبط نبوده است. در واقع، پلی مورفیسم -1378G>A می تواند نقش های مختلفی در رشد سرطان ها در بین جمعیت های مختلف داشته باشد. نتایج مشاهده شده در مطالعات مختلف ممکن است بر اساس نوع تومور مورد بررسی و جمعیت مورد مطالعه و همین طور گروه های قومیتی متنوع به دلیل تفاوت های ژنتیکی و اختلاف در سبک زندگی جمعیت ها، تغییرپذیر باشد. بنا بر این، این توضیح می تواند دلیلی برای مشاهده نتایج مختلف و حتی گاهی متناقض در بین تحقیقات مختلف انجام گرفته، باشد(۱،۲۴). در مطالعه انجام شده توسط Crew و همکاران از جمعیت آمریکا(نیویورک) در توافق با نتایج این مطالعه، ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم موقعیت ۱۳۷۸- ژن FAS و ریسک سرطان پستان مشاهده نشد(۱۵). در مطالعه Crew و همکاران

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

از جامعه آمریکا، علاوه بر بررسی ارتباط پلی مورفیسم FAS-1378G>A با سرطان پستان، اثر این پلی مورفیسم بر تغییر ارتباط بین ریسک سرطان پستان و ترکیب Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)–DNA نیز مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج حاصل از بررسی نشان داد که ژنوتایپ های AA و GA این پلی مورفیسم با افزایش ۳۶ درصدی در ریسک سرطان پستان در بین بیمارانی با سطوح تشخیص داده شده (PAH)–DNA همراه بوده است(۱۵). در مطالعه حاضر اثر یک مارکر محیطی هم چون (PAH)–DNA کنترل نشد و با توجه به این که این موضوع می تواند یک مورد مهم و تاثیرگذار در ایجاد تومور باشد(۱۵)، مطالعه آن پیشنهاد می شود. با توجه به بررسی انجام شده، این مطالعه اولین گزارش ارائه شده در ارتباط با پلی مورفیسم FAS-1378G>A از جمعیت شمال غرب ایران می باشد. تنها در یک مطالعه از جامعه ایرانی که توسط هاشمی و همکاران در جنوب ایران انجام شده، همراهی پلی مورفیسم rs2234767 ژن FAS و احتمال ابتلاء به سرطان پستان بررسی گردیده است. نتایج تحقیق گروه هاشمی و همکاران، عدم ارتباط معنی دار بین پلی مورفیسم rs2234767 و سرطان پستان را نشان می دهد(۱) که با نتایج بررسی حاضر هم خوانی دارد. بر اساس بررسی انجام شده، در مطالعات قبلی ارتباط ژنوتایپ های این پلی مورفیسم با میزان درگیری گره های لنفاوی و سن در زمان تشخیص بیماری و سایر مشخصات بالینی بیماران برای ایجاد حالت مقایسه ای با یافته های مطالعه حاضر، بررسی نشده است(۱،۳،۲۱،۲۲). تنها در یک مطالعه، انجام شده توسط Xu و همکاران از جمعیت چینی، ارتباط بین ژنوتایپ های پلی مورفیسم rs2234767 با میزان درگیری گره های لنفاوی و مشخصات بالینی بیماران مبتلاء به سرطان پستان بررسی گردیده است که ارتباط معنی داری به دست نیامده است(۲). یافته های مطالعه حاضر متناقض با نتایج تحقیق گروه Xu و همکاران بوده و ارتباط معنی داری بین ژنوتایپ های این پلی مورفیسم و میزان درگیری گره های لنفاوی و سن بیماران مشاهده شده است. نتیجه حاصل از مطالعه مورد–شاهدی حاضر که بر روی ۱۷۰ بیمار مبتلاء به سرطان پستان و ۱۵۴ فرد سالم صورت گرفت، نشان داد که ژنوتایپ های مختلف پلی مورفیسم FAS-1378G>A اثری بر احتمال ابتلاء به سرطان پستان ندارند. بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر، با توجه به مشاهده افزایش معنی دار برای فراوانی ژنوتایپ GG این پلی مورفیسم در رده سنی بزرگ تر از ۴۷ سال و همین طور در بین بیماران با درگیری گره های لنفی و هم چنین افزایش معنی داری برای ژنوتایپ GA در بیماران بدون درگیری گره های لنفاوی، می توان این پلی مورفیسم را به عنوان مارکری برای پیش آگهی در رابطه با سن در زمان تشخیص بیماری و میزان درگیری گره های لنفاوی در جامعه مورد مطالعه در نظر گرفت که نشان دهنده تفاوت نتایج مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات قبلی انجام گرفته بر روی سایر جوامع و نیز نشان دهنده تفاوت در عملکرد پلی مورفیسم مطالعه شده در جامعه مورد بررسی می باشد. بنا بر این، مطالعه پلی مورفیسم rs2234767 ژن FAS در سایر قومیت ها و در مقیاس بزرگ تر برای تایید اثرات مختلف بیان کننده این پلی مورفیسم روی خطر سرطان ها از جمله سرطان پستان و همین طور بررسی ارتباط هاپلوتایپی پلی مورفیسم FAS-1378G>A با سایر پلی مورفیسم ها و مارکرهای ژنتیکی ژن FAS و مطالعهی اثر برهم کنش ژن FAS با سایر ژن های مسیر سیگنال دهی آپوپتوزی بر ریسک ابتلاء به سرطان های متعدد و نیز سرطان پستان، پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد می باشد. بدین وسیله از تمامی کارکنان و تیم جراحی بیمارستان نورنجات تبریز و پرسنل محترم گروه علوم جانوری دانشکده علوم طبیعی و آزمایشگاه رادیوبیولوژی دانشگاه تبریز تشکر و قدردانی می گردد. هم چنین از کلیه افراد بیمار و سالم شرکت کننده در مطالعه حاضر بابت همکاری و حضور داوطلبانه ایشان تقدیر و تشکر به عمل می آید.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

References

1.Hashemi M, Fazaeli A, Ghavami S, Eskandarinasab E, Arbabi F, Mashhadi MA, et al. Functional polymorphisms of FAS and FASL gene and risk of breast cancer pilot study of 134 cases. PLos one2013;8:53075.

2.Xu Y, Deng Q, He B, Pan Y, Li R, Gao T, et al. The diplotype Fas -1377A/-670G as a genetic marker to predict a lower risk of breast cancer in Chinese women. Tumour Biol 2014; 35:9147-61.

3.Zhang B, Sun T, Xue L, Han X, Zhang B, Lu N, et al. Functional polymorphisms in FAS and FASL contribute to increased apoptosis of tumor infiltration lymphocytes and risk of breast cancer. Carcinogenesis 2007; 28:1067-73.

4.Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. J Natl Cancer Inst 1995; 87:923-9.

5.Dalan AB, Timirci-Kahraman O, Turan S, Kafadar AM, Yaylim I, Ergen A, et al. Association between FAS and FASL genetic variants and risk of primary brain tumor. Int J Neurosci 2014; 124:443-9.

6.Thompson CB. Apoptosis is the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456–62.

7.Zhang Z, Wang LE, Sturgis EM, et al. Polymorphisms of FAS and FAS ligand genes involved in the death pathway and risk and progression of squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res 2006; 12: 5596-602.

8.Zhang Z, Xue H, Gong W, Wang M, Yuan L, Han S, et al. FAS promoter polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis based on 34 case control studies. Carcinogenesis2009;30:487-93.

9.Lorenzo HK, Susin SA. Therapeutic potential of AIF mediated caspase independent programmed cell death. Drug Resist Updat 2007; 10:235-55.

10.Suda T, Takahashi T, Golstein P, Nagata S. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. Cell 1993; 75:1169-78.

11.Wang M, Wu D, Tan M, Gong W, Xue H, Shen H, et al. FAS and FAS Ligand Polymorphisms in the Promoter Regions and Risk of Gastric Cancer in Southern China. Biochem Genet 2009; 47:559-68.

12.Takahama Y, Yamada Y, Emoto K, Fujimoto H, Takayama T, Ueno M, et al. The prognostic significance of overexpression of the decoy receptor for Fas ligand (DcR3) in patients with gastric carcinomas. Gastric Cancer 2002; 5:61-8.

13.Valibeigi B, Amirghofran Z, Golmoghaddam H, Hajihosseini R, Kamazani FM. Fas Gene Variants in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Association with Prognosis. Pathol Oncol Res 2014; 20:367-74.

14.Inazawa J, Itoh N, Abe T, Nagata S. Assignment of the human Fas antigen gene to 10q24.1. Genomics 1992; 14:821-2.

15.Crew KD, Gammon MD, Terry MB, Zhang FF, Agrawal M, Eng SM, et al. Genetic polymorphisms in the apoptosis-associated genes FAS and FASL and breast cancer risk. Carcinogenesis 2007; 28:2548-51.

16.Bartlett JMS. Ovarian cancer: methods and protocols. 1th ed. New Jersey Springer Publication.2000;P. 262-300.

17.Sedaiebonab A, Pouladi N, Hosseinpourfeizi MA, Ravanbakhshgavgani R, Dehghan R, Azarfam P, et al. Single strand conformational polymorphism analysis of a common single nucleotide variation inWRAP53gene rs2287499 and evaluating its association in relation to breast cancer risk and prognosis among Iranian Azeri population. Med Oncol2014; 31:168.

18.Oconnell J, Osullivan GC, Collins JK, Shanahan F. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. J Exp Med1996;184:1075-82.

19.Yıldır S, Sezgin M, Barlas Io, Turkoz G, Ankaral HC, Sahin G,et al. Relation of the Fas and FasL gene polymorphisms with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2013; 33:2637-45.

20.Mohammadi A, Tajik N, Shahhosseini A, Alavian SM, Sharifi Z, Jarahi L. FAS and FAS ligand Promoter polymorphisms in hepatitis B virus infection. Hepat Mon2015;15:26490.

21.Wang Z, Gu J, Nie W, Xu J, Huang G, Guan X. Quantitative assessment of the association between three polymorphisms in FAS and FASL gene and breast cancer risk. Tumour Biol2014;35:3035-9.

22.Wang W, Zheng Z, Yu W, Lin H, Cui B, Cao F. Polymorphisms of the FAS and FASL genes and risk of breast cancer. Oncol Lett 2012; 3:625-628.

23.Kai Li, Wusheng Li, Huawei Zou, Li Zhao. Association between FAS 1377G>A polymorphism and breast cancer susceptibility a meta-analysis. Tumour Biol 2014;35:351-6.

24.Xu Y, He B, Li R, Pan Y, Gao T, Deng Q, et al. Association of the polymorphisms in the Fas/FasL promoter regions with cancer susceptibility a systematic review and meta-analysis of 52 studies. Plos one 2014 3: 90090.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]

Association of FAS Gene Polymorphism(-1378G>A) with Risk of Breast Cancer in Northwestern Iran

*Hosseinpourfeizi M [*1], Dastmalchi N[1], Pouladi N[2], Safaralizadeh R[1], Azarfam P[1]*

(Received: June 1, 2016 Accepted: September 28, 2016)

Abstract

Introduction: Breast-cancer is the most common cancer among women. FAS gene is crucial and important in the apoptotic pathway of cell death. Decreased expression of FAS gene and consequently de-regulation of proapoptotic signaling have been seen in various tumors such as breast-tumors. Single-nucleotide polymorphisms in the promoter of FAS gene such as G>A substitution at nucleotide position -1378 that is located within the Sp1 transcription-factor binding site, may influence FAS expression. This study investigated the association between FAS-1378G>A polymorphism and susceptibility to breast-cancer in northwestern Iran.

Materials & methods: This study was conducted on 170 breast-cancer patients and 154 healthy controls. Different genotypes of FAS-1378G>A were determined using Tetra-ARMS-PCR and direct DNA-sequencing and compared.

Findings: In the control-group, the genotype distribution of FAS polymorphism, showed 62.17%, 35.25%, 1.28% for GG, AG, AA genotypes, respectively. In the cancer-group, the distribution was 59.41%, 38.23% and 2.35% for GG, AG, AA genotypes, respectively. Distribution differences in the FAS-1378G>A polymorphism between the cases and controls were not statistically significant (p>0.05).

Discussion & conclusions: The present investigation is the first study in regard to the association of FAS-1378G>A polymorphism with breast-cancer risk in northwestern population of Iran. The results of this study showed that there were no significant differences in the genotype/allele distribution between cases and controls. These findings suggest that FAS-1378G>A polymorphism may contribute to breast cancer susceptibility in northwestern Iran. According to the results of this study, rs2234767 polymorphism can be as a marker for lymph-node involvement and age at diagnosis in the studied population.

Keywords: Polymorphism, FAS gene, Breast cancer

1. Dept of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran
2. Dept of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran
** Correspondin author Email: pourfeizi@eastp.ir*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-04-04]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.6.117]