Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

The Association of the MTHFR Gene Polymorphisms with Breast Cancer Susceptibility

Ahmad Hamta[1*], Zahra Bozorgi Moghadam[1]

[1] Dept of biology, Faculty of science, Arak University, Arak, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 02 January 2022
Revised: 02 June 2022
Accepted: 18 June 2022
Published Online: 21 January 2023

**** Correspondence to:***
Ahmad Hamta
Dept of biology, Faculty of science, Arak University, Arak, Iran.
Email:
a-hamta@araku.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide. It is also the second leading cause of cancer death among women after lung cancer. Considering the relationship among plasma folate levels, the level of uracil, and DNA damage in cell division, methyl tetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a suitable candidate for studies on the susceptibility to cancer, including breast cancer. This study aimed to investigate the relationship between two polymorphisms in the MTHFR gene and the risk of breast cancer among women in Markazi Province, Iran.

Material & Methods: This case-control study investigated the rs1801131 and rs1801133 polymorphisms of the MTHFR gene and breast cancer risk in a large population including 80 patients and 80 healthy women in Markazi Province, Iran, using the PCR-RFLP technique. The specimens were genotyped by agarose gel electrophoresis. Finally, the data were analyzed in SPSS software (version 26).
(Ethic code: IR.ARAKMU.REC.1396.25)

Findings: There was a statistically significant difference between the two groups of patients and controls regarding three genotypes of the rs1801133 locus (P=0.006). Moreover, the CT genotype (P=0.001, OR=2.471, 95% CI=1.229-4.965) and total TT and CC genotypes (P=0.000, OR=3.375, 95% CI=1.716-6.637) were significantly associated with the risk of breast cancer. However, the TT genotype (P=0.538) showed a protective role against breast cancer. In contrast, there was no statistically significant difference between the two groups of patients and controls in terms of three genotypes of the rs1801131 locus (P=0.149), which is consistent with the results of some studies.

Discussion & Conclusion: The rs1801133 polymorphism of the MTHFR gene can be used as a marker in clinical prognostic studies related to the risk of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, MTHFR, PCR-RFLP, Polymorphism, rs1801131, rs1801133

➢ **How to cite this paper**
Hamta A, Bozorgi Moghadam Z. The Association of the MTHFR Gene Polymorphisms with Breast Cancer Susceptibility. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;30(6): 21-31.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

مطالعهٔ همراهی چندشکلی‌های ژن MTHFR در استعداد ابتلا به سرطان پستان

احمد همتا[1*]، **زهرا بزرگی مقدم**[1]

[1] گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۲

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۳/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۸

تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۱/۰۱

نویسنده مسئول:

احمد همتا

گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

Email: a-hamta@araku.ac.ir

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان در سراسر جهان است؛ همچنین این سرطان دومین علت اصلی مرگ ناشی از ابتلا به سرطان در میان زنان، پس از سرطان ریه است. با توجه به ارتباط میان سطح فولات پلاسما، میزان یوراسیل و تخریب DNA در تقسیم سلولی، متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) کاندید مناسبی برای مطالعات استعداد ابتلا به سرطان ازجمله سرطان پستان است؛ بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی همراهی میان دو چندشکلی ژن MTHFR با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت زنان مبتلا در استان مرکزی است.

مواد و روش ها: در مطالعهٔ حاضر، چندشکلی‌های rs1801131 و rs1801133 ژن MTHFR در جمعیت بزرگی مبتنی بر مطالعهٔ مورد-شاهدی، شامل ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۸۰ فرد سالم از زنان ساکن استان مرکزی و با فن PCR-RFLP ارزیابی شدند و نمونه‌ها از طریق الکتروفورز ژل آگارز تعیین ژنوتایپ گردیدند. درنهایت، از نرم‌افزار SPSS vol.16 برای بررسی‌های آماری استفاده و نتایج نهایی مشخص شد.

یافته‌ها: از نظر آماری، اختلاف معناداری میان دو گروه بیمار و کنترل برای سه ژنوتیپ جایگاه rs1801133 (P=0.006) مشاهده گردید. ژنوتیپ CT (P=0.001, OR=2.471, CI= 95%; 1.229 - 4.965) و مجموع ژنوتیپ‌های TT و CC(P=0.000, OR=3.375, CI=95%; 1.716 -6.637) ارتباط معناداری با خطر ابتلا به سرطان پستان از خود نشان دادند، درحالی‌که ژنوتیپ TT (P=0.538) نقشی حفاظتی از خود در برابر ابتلا به سرطان پستان نشان داد. در مقابل، از نظر آماری اختلاف معناداری میان دو گروه بیمار و کنترل برای سه ژنوتیپ جایگاه rs1801131 (P=0.149) مشاهده نشد که این امر با برخی از مطالعات محققان مطابقت دارد.

بحث و نتیجه‌گیری: چندشکلی rs1801133 ژن MTHFR می‌تواند به‌عنوان نشانگر در مطالعات پیش‌گویی بالینی در ارتباط با خطر ابتلا به سرطان پستان استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: پلی‌مورفیسم، سرطان پستان، MTHFR، PCR-RFLP، rs1801131 و rs1801133

استناد: همتا، احمد؛ بزرگی مقدم، زهرا. مطالعهٔ همراهی چندشکلی‌های ژن MTHFR در استعداد ابتلا به سرطان پستان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، بهمن ۱۴۰۱؛۳۰(۶): ۳۱-۲۱.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان در سراسر جهان است؛ همچنین سرطان پستان دومین علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در میان زنان، پس از سرطان ریه است (۲، ۱). تحقیقات نشان می‌دهد که نداشتن تعادل در متابولیسم فولات ممکن است در استعداد ابتلا به سرطان پستان نقش داشته باشد. مسیر متابولیسم فولات، فولات درون‌سلولی موردنیاز را برای سنتز و متابولیسم DNA تنظیم می‌کند (۳). با توجه به ارتباط میان سطح فولات پلاسما، میزان یوراسیل و تخریب DNA در تقسیم سلولی، متیل تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، کاندید مناسبی برای مطالعات استعداد ابتلا به سرطان ازجمله سرطان پستان است (۴). آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) به‌طور برگشت‌ناپذیر تبدیل ۵ و۱۰-متیلن تتراهیدروفولات به ۵-متیل تترا هیدروفولات را کاتالیز می‌کند (۵). جایگاه MTHFR در انسان روی کروموزوم 1p36.3 نقشه‌کشی شده است. توالی DNA این ژن تقریباً ۲/۲ کیلوباز و شامل ۱۱ اگزون است (۶). C667T (rs1801133) و A1298C (rs1801131)، دو نوع آلل متداول از ژن MTHFR هستند که به‌ترتیب برای جایگزینی اسید آمینهٔ Ala222Val و Glu429Ala در تحقیقات مختلف شرح داده‌شده است (۷). تحقیقات مختلفی در ارتباط با همبستگی میان پلی‌مورفیسم rs1801131 و rs1801133 و سرطان صورت گرفته است که برخی به وجود همبستگی و برخی دیگر به نبودِ همبستگی اشاره کرده‌اند. در مطالعهٔ راموس سیلوا و همکاران در کشور مکزیک، ارتباط معناداری میان rs1801133 و خطر ابتلا به سرطان وجود داشت (۴). در مطالعهٔ محمدی و همکاران در جمعیت تهران، پلی‌مورفیسم‌های rs1801131 و rs1801133 و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری نشان دادند (۸).

ازآنجاکه بسیاری از مطالعات نتایج مهم و معناداری در ارتباط با معناداری ارتباط چندشکلی‌های ژن MTHFR و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داده‌اند، به‌نظر می‌رسد انجام تحقیقات در جمعیت‌های دیگر ازجمله جمعیت نقاط مختلف در کشور ایران (استان مرکزی)، برای درک صحیح همبستگی میان جایگاه‌های پلی‌مورفیسم مختلف ژن MTHFR با سرطان پستان در مطالعات متاآنالیز، ضروری و باارزش باشد.

مواد و روش ها

این مطالعهٔ مورد-شاهدی شامل ۸۰ نمونهٔ کنترل از میان زنان سالم و ۸۰ نمونهٔ بیمار (این حجم نمونه با استفاده از فرمول کوکران

$$n=\frac{\frac{Z^2pq}{d^2}}{1+\frac{1}{N}\left(\frac{Z^2pq}{d^2}-1\right)}$$

به‌دست آمد) از نمونه‌های زنان مبتلا به سرطان پستان است که به تأیید متخصصان انکولوژیست رسیده بود و از بیمارستان آیت‌الله خوانساری، در بازهٔ زمانی ۷ ماه با کد اخلاق (Ir.arakmu.rec.1396.25) جمع‌آوری شد. اطلاعات جمعیت‌شناختی و عامل‌های هورمونی افراد شامل سن، تحصیلات، شغل، تأهل، یائسگی، مصرف قرص ضدبارداری، رژیم غذایی، سن شروع قاعدگی، داشتن سقط‌جنین، داشتن مرده‌زایی، سن اولین زایمان، تعداد فرزندان و داشتن سابقهٔ خانوادگی ابتلا به سرطان پستان در قالب یک پرسش‌نامه جمع‌آوری گردید. استخراج DNA از خون در این پژوهش با استفاده از کیت DNA Iraizol (cat 1004) صورت گرفت.

معیارهای ورود و خروج: معیارهای ورود به مطالعات به شرح ذیل بود: ۱. مطالعات مورد-شاهدی منتشرشده در مجلهٔ معتبر؛ ۲. بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های rs1801131 و rs1801133 با سرطان پستان؛ ۳. داده‌های ژنوتیپ بیمار و کنترل کامل باشد؛ ۴. توزیع ژنوتیپ کنترل باید مطابق با هاردی-واینبرگ باشد.

معیارهای خروج به شرح ذیل بود: ۱. مطالعات با داده‌های همپوشانی؛ ۲. بدون اطلاعات دقیق از داده‌های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

ژنوتیپ؛ ۳. متاآنالیز و بررسی‌ها؛ ۴. داده‌های ژنوتیپی که در تعادل هاردی-واینبرگ نیستند.

تعیین ژنوتیپ: تکثیر پلی‌مورفیسم‌های rs1801131 و rs1801133 به‌وسیلهٔ فن PCR RFLP صورت گرفت. پرایمرها توسط شرکت راستین ژن سنتز گردید.

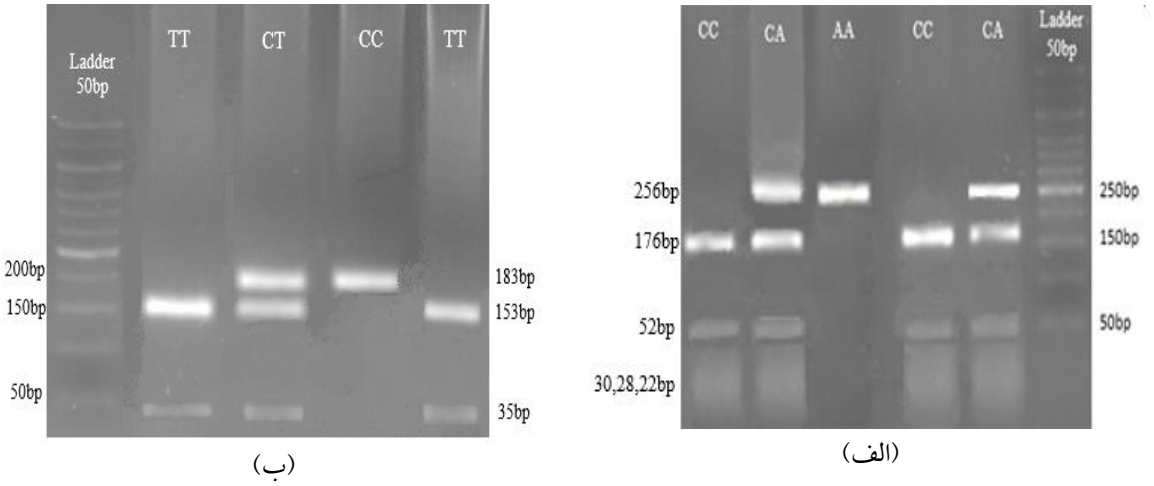
توالی پرایمرهای به‌کاررفته در این تحقیق به شرح زیر است (۵):

1) rs1801131 (256bp)
F: 5'- CTTCTACCTGAAGAGCAAGTC-3'
R: 5'- CATGTCCACAGCATGGAG -3'
2) rs1801133 (183bp)
F: 5'- GACCTGAAGCACTTGAAGGA -3'
R: 5'- CGAGCTTATGGGCTCTCCTG-3'

چرخهٔ دمایی به‌صورت ۹۴°C، ۳۰ دقیقه؛ ۶۱°C، ۳۰ دقیقه (۳۵ چرخه) و ۷۲ °C، ۶۰ دقیقه بود و محصول PCR با ۱ واحد آنزیم برشگر mboII (Thermo Fisher- امریکا) هضم گردید و روی ژل آگارز ۴ درصد ران شد (۵) (شکل شمارهٔ ۱).

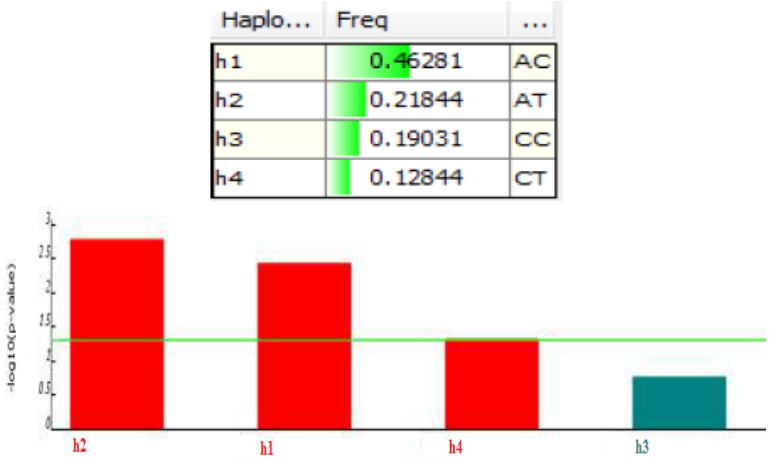
چرخهٔ دمایی به‌صورت ۹۴°C، ۳۰ دقیقه؛ ۶۱°C، ۳۰ دقیقه (۳۵ چرخه) و ۷۲°C، ۶۰ دقیقه بود و محصول PCR با ۱ واحد آنزیم برشگر HinfI (Thermo Fisher- امریکا) هضم گردید و روی ژل آگارز ۴ درصد ران شد (۵) (شکل شمارهٔ ۲).

تجزیه‌وتحلیل آماری و پردازش داده‌ها در بیماران و گروه کنترل با کمک نرم‌افزارهای SPSS و SNP analyzer و با استفاده از روش کای x2 و تعیین هاپلوتایپ ژنوتیپ‌ها صورت گرفت.



(الف) (ب)

شکل شمارهٔ ۱. تصویر ژل محصول PCR پس از هضم آنزیمی. الف. CA. به‌صورت هتروزیگوت برش‌خورده با طول‌های ۲۵۶، ۱۷۶، ۵۲، ۳۰، ۲۸ و ۲۲ جفت باز؛ CC. برش‌خورده با طول‌های ۱۷۶، ۵۲، ۳۰، ۲۸ و ۲۲ جفت باز؛A . برش‌نخورده با طول ۲۵۶ جفت باز؛ ب. CT. به‌صورت هتروزیگوت برش‌خورده با طول‌های ۱۸۳، ۱۵۳ و ۳۵ جفت باز؛ CC. برش‌نخورده با طول ۱۸۳ جفت باز؛ TT. برش‌خورده با طول ۱۵۳ و ۳۵ جفت باز



شکل شمارهٔ ۲. بررسی آماری هاپلوتیپ‌ها به‌وسیلهٔ نرم‌افزار SNP Analyser2. هاپلوتیپ‌های h1، h2 و h4 معنی‌دار است (به رنگ قرمز)؛ اما برای h3 معنی‌دار نیست (به رنگ سبز).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

یافته ها

چندشکلی rs1801133 در دو گروه سالم و بیمار مبتلا به سرطان پستان بررسی شد و آزمون آماری مربع کای حدود اطمینان P=0.006 را نشان داد و مشخص گردید که میان ژنوتیپ‌های حاصل و بیماری ارتباط معناداری وجود دارد (جدول شمارهٔ ۱).

فراوانی پلی‌مورفیسم rs1801133(C/T) برای آلل C در گروه کنترل ۷۰/۶۲ و در گروه بیمار ۵۵ درصد محاسبه گردید. این فراوانی برای آلل T در گروه کنترل ۲۹/۳۷ و در گروه بیمار ۴۵ درصد محاسبه شد. بر اساس محاسبات انجام‌شده، ارتباط معناداری میان فراوانی آللی و بیماری وجود داشت (P=0.004).

فراوانی ژنوتیپی در دو گروه کنترل و بیمار به‌ترتیب برای ژنوتیپ CC، ۵۱/۲۵ و ۲۳/۷۵ درصد، برای ژنوتیپ CT، ۳۸/۷۵ و ۶۲/۵۰ درصد و برای ژنوتیپ TT، ۱۰ و ۱۳/۷۵ درصد به‌دست آمد.

بر اساس مطالعات آماری انجام‌شده، ارتباط معناداری میان ژنوتیپ و بیماری دیده شد. با توجه به اینکه توزیع ژنوتیپ‌های CT + TT میان دو گروه کنترل و بیمار معنادار بود.

بنابراین، فراوانی ژنوتیپ CC نیز با همین میزان P=0.000 میان دو گروه کنترل و بیمار معنادار است . (OR=3.375, CI=95%;1.716 -6.637, P=0.000) (جدول شمارهٔ ۲).

جدول شمارهٔ ۱. بررسی ارتباط ژنوتیپ‌های CC و CT و TT با خطر ابتلا به سرطان پستان به‌وسیلهٔ آزمون مربع کای

آزمون مربع کای			
P	Df	χ^2	
۰/۰۰۶	۲	۱۴/۵۴۲	ژنوتیپ
		۱۶۰	تعداد افراد

سطح معناداری کمتر از P<0.05 df: degree of freedom

جدول شمارهٔ ۲. بررسی ارتباط ژنوتیپ‌های AA و AC و CC با خطر ابتلا به سرطان پستان

آزمون مربع کای			
P	Df	χ^2	
۰/۱۴۹	۴	۶/۷۵۸	ژنوتیپ
		۱۶۰	تعداد افراد

دربارهٔ چندشکلی rs1801131 در دو گروه سالم و بیمار، آزمون کای-اسکوار حدود اطمینان ۰/۱۴۹ را نشان داد و مشخص شد که میان ژنوتیپ‌های حاصل و بیماری ارتباط معناداری وجود ندارد. فراوانی پلی‌مورفیسم rs1801131(A/C) برای آلل A در گروه کنترل ۶۶/۸۷ و در گروه بیمار ۵۸/۸۸ درصد محاسبه گردید. بر اساس محاسبات آماری، ارتباط معناداری میان فراوانی آللی و بیماری وجود نداشت (P=0.550).

فراوانی ژنوتیپی در دو گروه کنترل و بیمار به‌ترتیب برای ژنوتیپ AA، ۵۱/۲۵ و ۴۸/۷۵ درصد، برای ژنوتیپ AC، ۳۶/۲۵ و ۳۵ درصد و برای ژنوتیپ CC، ۱۲/۵ و ۱۶/۲۵ درصد به‌دست آمد. بر اساس مطالعات آماری انجام‌شده، ارتباط معناداری میان ژنوتیپ و بیماری دیده نشد. آنالیز ژنوتیپ AC، CC و همچنین ترکیب ژنوتیپ‌های CC+AC، هیچ‌کدام ارتباط معناداری را نشان ندادند (جدول شمارهٔ ۳).

جدول شمارهٔ ۳. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR در بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد کنترل با آزمون مربع کای

ژنوتیپ/آلل	بیمار	٪	کنترل	٪	P value	OR(CI=95%)	Sig
rs1801133							
CC	۱۹	۲۳/۷۵	۴۱	۵۱/۲۵		رفرنس(۱/۰۰)	
CT	۵۰	۶۲/۵۰	۳۱	۳۸/۷۵		۲/۴۷۱	۰/۰۰۱
TT	۱۱	۱۳/۷۵	۸	۱۰	۰/۳۲۱	۱/۴۳۵	۰/۵۳۸
CT+TT	۶۶	۷۶/۲۵	۳۹	۴۸/۷۵		۳/۳۷۵	۰/۰۰۰
C	۸۸	۵۵	۱۱۳	۷۰/۶۲۵		رفرنس(۱/۰۰)	

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام /اسفند ۱۴۰۱، دوره ۳۰، شماره ۶، ۳۱-۲۱

ادامه جدول شمارهٔ ۳

T	۷۲	۷۲	۴۷	۲۹/۳۷۵	۸/۳۶۲	۱/۹۶۷	۰/۰۰۴
rs1801131							
AA	۳۹	۴۸/۷۵	۴۱	۵۱/۲۵		رفرنس(۱/۰۰)	
AC	۲۸	۳۸	۲۹	۳۶/۲۵		۰/۹۴۷	۰/۸۶۹
CC	۱۳	۱۶/۲۵	۱۰	۱۲/۵۰	۰/۲۹۲	۱/۳۵۸	۰/۴۹۹
AC+CC	۴۱	۵۴/۲۵	۳۹	۴۸/۷۵		۱	۱
A	۱۰۶	۵۸/۸۸	۱۱۱	۶۶/۸۷۵		رفرنس(۱/۰۰)	
C	۵۴	۳۳/۷۵	۴۹	۳۰/۶۲۵	۰/۳۵۸	۱/۱۵۴	۰/۵۵۰

مطابق جدول شمارهٔ ۴، بر اساس آزمون آماری مربع کای در مقایسهٔ ترکیب ژنوتیپ‌های دو پلی‌مورفیسم مطالعه‌شده، میان دو گروه بیمار و کنترل تفاوت معناداری مشاهده گردید؛ به این معنا که برخی از ژنوتیپ‌های ترکیبی مربوط به دو پلی‌مورفیسم مطالعه‌شده با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری دارند، به‌گونه‌ای که داشتن برخی ژنوتیپ‌های ترکیبی خاص، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند.

بررسی آماری هاپلوتیپ‌ها با نرم‌افزار SNP Analyzer2 نشان داد که بلوک‌های هاپلوتیپی برای جهش‌های AC، AT و CT معنادار است. ضریب لینکاژ میان جهش‌ها برابر ۰/۰۸ بود و در ۸ درصد موارد، دو جهش باهم به ارث می‌رسند (شکل‌های شمارهٔ ۲ و ۳).

ویژگی جمعیت‌شناسی بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل در جدول شمارهٔ ۵ خلاصه‌شده است.

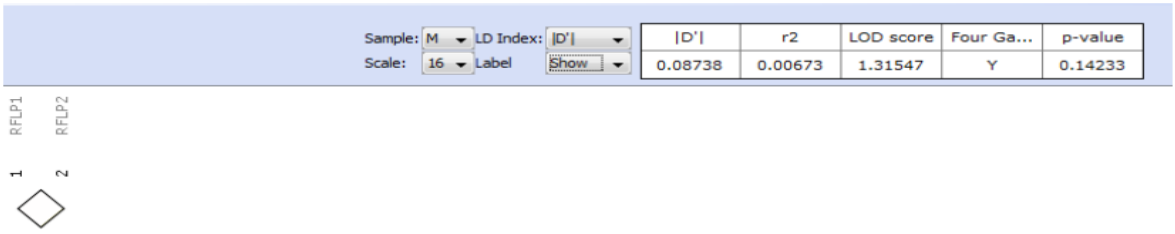
نتایج نشان می‌دهد، میانگین سنی بیماران ۴۹ سال، جوان‌ترین بیمار در این تحقیق ۲۴ و مسن‌ترین آن ۷۵ ساله است که در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معناداری را نشان داد (P=0.004). ۶/۲۵ درصد از بیماران دست‌کم در یک نفر از بستگان درجهٔ اول و ۳/۷۵ درصد از آنان نیز حداقل در یکی از بستگان درجهٔ دوم خود سابقهٔ سرطان پستان داشتند که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری نشان می‌داد (P=0.007). رابطهٔ آماری معناداری میان مصرف قرص ضدبارداری در دو گروه وجود نداشت (P=0.219). بر اساس تست‌های آماری، تفاوت معناداری میان دو گروه بیمار و کنترل و سن اولین زایمان مشاهده نشد (P=0.574)؛ به این معنا که سن اولین زایمان تأثیری روی خطر ابتلا به بیماری ندارد.

جدول شمارهٔ ٤. بررسی ارتباط میان ترکیب ژنوتیپ‌های دو پلی‌مورفیسم مطالعه‌شده در دو گروه با خطر ابتلا به بیماری با آزمون مربع کای

متغیر/ ترکیب ژنوتیپی	مربع کای	درجهٔ آزادی	مقدار P
AACC	۱۰/۵۰۳	۱	۰/۰۰۱
AACT	۳/۶۴۵	۱	۰/۰۵۶
AATT	۳/۰۵۷	۱	۰/۰۸۰
ACCC	۲/۹۳۹	۱	۰/۰۸۶
ACCT	۱/۵۹۵	۱	۰/۲۰۷
ACTT	۱/۳۴۵	۱	۰/۲۴۶
CCCC	۰/۶۳۹	۱	۰/۴۰۵
CCCT	۰/۷۵۴	۱	۰/۳۸۵
CCTT	۱/۰۲۶	۱	۰/۳۱۱
مقدار کل P	۲۰/۸۸۱	۸	۰/۰۰۷

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]



شکل شمارهٔ ۳. بررسی آماری هاپلوتیپ ها به‌وسیلهٔ نرم‌افزار SNP Analyser2. ضریب جهش عدد ۰/۰۸ را نشان می‌دهد؛ یعنی در ۸ درصد موارد، دو جهش باهم به ارث می‌رسند.

جدول شمارهٔ ۵. نتایج ارتباط متغیرها با سرطان پستان در دو گروه بیمار و کنترل

متغیر	X^2	P value
سن	۲۵/۵۷۷	۰/۰۰۴
تحصیلات	۲۲/۴۹۰	۰/۰۰۴
شغل	۷/۲۹۰	۰/۲۹۵
وضعیت تاهل	۹/۴۷۲	۰/۰۴۵
یائسگی	۱۲/۳۹۸	۰/۰۰۰۲
مصرف قرص ضدبارداری	۱/۲۳۴	۰/۲۱۹
رژیم غذایی	۱/۴۸۲	۰/۴۷۷
سن شروع قاعدگی	۳۸/۹۲۱	۰/۰۰۰
داشتن سقط جنین	۱۷/۱۲۲	۰/۰۰۲
داشتن مرده زایی	۱۴/۰۰۲	۰/۰۰۷
سن اولین زایمان	۲/۹۰۲	۰/۵۷۴
تعداد فرزندان	۱/۵۲۹	۰/۸۲۲
سابقه ی فامیلی	۹/۹۴۶	۰/۰۰۷

بررسی تعادل هاردی واینبرگ نشان داد که هردو پلی‌مورفیسم در تعادل هاردی واینبرگ بودند (جدول شمارهٔ ۲). انجام آزمون مربع کای نشان داد که ژنوتیپ هتروزیگوت rs1801133 CT در گروه بیماران (۵/۶۵ درصد) در مقایسه با گروه کنترل (۳۸/۷۵ درصد) افزایش داشته است (P=0.006, OR=2.634, CI=95%; 1.392 - 4.987, P=0.003)؛ بنابراین، این ژنوتیپ در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌تواند مؤثر باشد. هیچ ارتباط مهمی میان پلی‌مورفیسم rs1801131 و سرطان پستان مشاهده نشد (جدول شمارهٔ ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان و علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است (۹). در ایران، سرطان پستان ۱۶ درصد از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد و همچنان در رتبهٔ اول قرار دارد. بروز سرطان پستان در تقریباً همهٔ استان‌های ایران بسیار بالاست (۱۰). عوامل مختلفی مانند هورمون‌ها، سبک زندگی، عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی در ابتلا به سرطان نقش دارند (۱۱). برخی مطالعات روی جهش‌های ژنتیکی آنزیم‌های شرکت‌کننده در متابولیسم یک کربن با خطر ابتلا به سرطان پستان متمرکز شده‌اند (۱۲). پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی ژن MTHFR می‌تواند یک عامل خطر در ابتلا به سرطان پستان باشد (۱۳). متیلن تتراهیدروفولات نقش برجسته‌ای در تعادل گروه‌های متیل بین سنتز DNA و متیلاسیون DNA دارد (۱۴). آنزیم MTHFR این نقش را با تسریع تبدیل دائمی ۵و۱۰-متیلن تتراهیدروفولات (موردنیاز برای سنتز DNA) به ۵-متیل تتراهیدروفولات (موردنیاز برای متیلاسیون DNA) انجام

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

می‌دهد؛ پس فعالیت کاهش‌یافتهٔ این آنزیم (که ناشی از تغییر نوکلئوتیدی در MTHFR است) به اختلال در فرایند سنتز DNA و ترمیم آن و درنتیجه، به افزایش خطر ایجاد تومور پستان منجر می‌شود (۱۰).

در مطالعهٔ صورت‌گرفته، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم rs1801133 با خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده شد (P=0.006). در این بررسی، آلل T در افراد بیمار با فرکانس بیشتری نسبت به افراد سالم وجود دارد و ژنوتیپ هتروزیگوت CT با بیماری همراهی نشان داد. افراد با حداقل یک آلل T در ژنوتیپ خود (CT+TT)، در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان هستند (OR=3.375، P=0.000). در مطالعهٔ حاضر، ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم rs1801131 با خطر ابتلا به سرطان مشاهده نگردید. ارتباط معناداری میان فراوانی آللی و بیماری وجود نداشت (P=0.550). فراوانی ژنوتیپی در دو گروه کنترل و بیمار با بیماری همراهی نشان نداد؛ همچنین در ترکیب ژنوتیپ‌های AC+CC همراهی معناداری دیده نشد.

در مقایسهٔ نتایج حاصل با سایر تحقیقات انجام‌شده باید گفت که اکرم محمد و همکاران (۲۰۱۲) در پاکستان، برای بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم C667T با سرطان پستان تحقیقی انجام دادند. آنان ژنوتیپ ۱۱۰ فرد بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۱۰ فرد سالم را با استفاده از روش RFLP و Sequencing analyzer مطالعه کردند. نتایج آنان نشان داد که ژنوتیپ rs1801133 ارتباط معناداری با استعداد ابتلا به سرطان پستان دارد (۸).

در مطالعهٔ وسیم و همکاران (۲۰۱۶)، اشخاص با ژنوتیپ CT ارتباط چشمگیری با ابتلا به سرطان پستان داشتند (P=0.041، OR=1.6)؛ همچنین ارتباط قابل‌توجهی برای آلل T و افزایش خطر سرطان پستان یافت شد (۳). مطالعهٔ عمران و همکاران در سال ۲۰۲۱ که روی جمعیتی از زنان مصری انجام شد، ارتباط معناداری میان آلل T و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داد (۱۵). مطالعهٔ لیلین هه و همکاران در سال ۲۰۱۷ نیز این ارتباط را تأیید کرد (۱۶). در سال ۲۰۲۱، لی و همکاران مطالعه‌ای برای بررسی پلی‌مورفیسم rs1801133 انجام دادند و نتیجه گرفتند که میان این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری هست (۱۷). این نتایج با نتایج مطالعهٔ ما همخوانی دارد. در مطالعات دیگری، جمعیت‌های مطالعه‌شده ارتباط معناداری میان این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان نشان ندادند؛ مانند مطالعهٔ مارتینز و همکاران در سال ۲۰۲۱ که شامل ۶۰۶ زن برزیلی (۱۲۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۴۷۸ فرد شاهد) بود و با تکنیک توالی‌یابی تعیین ژنوتیپ شدند. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهندهٔ نبود ارتباط معنادار میان پلی‌مورفیسم rs1801133 و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان بود (P>0.005) (۱۸)؛ همچنین در سال ۲۰۲۲، لال و همکاران پلی‌مورفیسم rs1801133 را در ۲۴۷ بیمار سرطان پستان و ۲۴۷ فرد کنترل از جمعیت پنجابی، با استفاده از روشPCR-RFLP تجزیه‌وتحلیل و بررسی کردند. اگرچه در این مطالعه، ژنوتیپ‌های CT و TT در مواردی بالاتر از گروه کنترل بود؛ اما تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. بر اساس این پژوهش، این پلی‌مورفیسم عامل خطرناکی برای سرطان پستان در جمعیت پنجابی نیست (۱۹).

در مطالعه‌ای که در کشور چین، هیی و همکاران (سال ۲۰۱۴) انجام دادند، ارتباط میان پلی‌مورفیسم rs1801131 بررسی گردید و ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم موردمطالعه و خطر ابتلا به سرطان پستان نیز مشاهده نشد (۲۰)؛ همچنین در سال ۲۰۲۱، برای بررسی اثر پلی‌مورفیسم rs1801131 روی جمعیت ساردین مطالعه‌ای انجام دادند. نتایج بیانگر نبود ارتباط معنادار میان این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پستان بود (P>0.005) (۲۱). با مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱، آجاز و همکاران روی ۱۲۴ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۶۳ فرد سالم برای بررسی پلی‌مورفیسم rs1801131 انجام دادند، مشخص گردید که ارتباط معناداری میان این پلی‌مورفیسم با خطر ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد. مشاهدات مهم دیگر در مطالعهٔ یادشده، وجود

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

نداشتن ژنوتیپ MTHFR 1298CC در بیماران مبتلا به سرطان پستان بود (۲۲). این مطالعات با نتایج به‌دست‌آمده در تحقیق ما همخوانی دارند.

مژگان حسینی و همکاران در سال ۲۰۱۰، ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های کاندید rs1801131 و استعداد ابتلا به سرطان پستان را در جمعیت استان تهران بررسی کردند. مطالعه آنان نشان داد که ژنوتیپ MTHFR 1298AC به‌عنوان عامل خطر مهمی در این جمعیت عمل می‌کند. آنان همچنین نتیجه گرفتند که میان استعداد ابتلا به سرطان پستان و پلی‌مورفیسم A1298C ممکن است ارتباط معناداری وجود داشته باشد که با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعهٔ حاضر همخوانی ندارد (۵)؛ همچنین اکرم و همکاران در سال ۲۰۱۲، با بررسی پلی‌مورفیسم rs1801131 و پلی‌مورفیسم دیگر ژن MTHFR نتیجه گرفتند که هیچ‌گونه ارتباط معناداری میان پلی‌مورفیسم rs1801131 و خطر ابتلا به سرطان پستان نیست (۲۳).

تفاوت نتایج برخی از این مطالعات ممکن است به علت تفاوت در نقشهٔ ژنتیکی متفاوت، عوامل مداخله‌گر غیرقابل‌کنترل و تفاوت در عامل‌های خطرزای محیطی برای سرطان پستان باشد؛ همچنین در مطالعات پیشین، جمعیت‌های بزرگ‌تری بررسی شده‌اند. برای به‌دست آوردن نتایج دقیق‌تر بهتر است نمونه‌های موردمطالعه از نواحی مختلف جمعیت ایرانی انتخاب شوند.

بر اساس آزمون آماری مربع کای، در مقایسهٔ ترکیب ژنوتیپ‌های دو پلی‌مورفیسم مطالعه‌شده، میان دو گروه بیمار و کنترل تفاوت معناداری مشاهده گردید؛ به این معنا که برخی از ژنوتیپ‌های ترکیبی مربوط به دو پلی‌مورفیسم مطالعه‌شده با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معناداری دارند، به‌گونه‌ای که داشتن برخی ژنوتیپ‌های ترکیبی خاص، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند.

در این مطالعه، میان متغیرهایی مانند سن، سابقهٔ فامیلی، تحصیلات، داشتن سقط‌جنین، قاعدگی زودرس با خطر ابتلا به سرطان پستان همراهی مشاهده شد. درواقع، با افزایش سن احتمال ابتلا به سرطان افزایش می‌یابد و داشتن سابقهٔ فامیلی نقش مؤثری در ابتلا به سرطان پستان دارد؛ همچنین بالا رفتن میزان تحصیلات افراد در سطح جامعه باعث آگاهی بیشتر افراد نسبت به وضعیت سلامتی خود می‌شود و افراد با تحصیلات دانشگاهی برای پیدا کردن علائم سرطان پستان، عوامل خطر، خودآزمایی پستان و روش‌های تشخیصی زودرس در خود، آگاهی و تمایل بیشتری نسبت به سایرین دارند.

پژوهش حاضر بر پایهٔ مطالعهٔ مورد-شاهدی، برای بررسی دو پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی ژن MTHFR روی ۸۰ فرد بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۸۰ فرد سالم در جمعیت زنان ساکن استان مرکزی انجام شد. نتیجهٔ این مطالعه بدین‌صورت بود که ارتباط معناداری میان ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs1801133 و سرطان پستان وجود داشت، درحالی‌که هیچ‌گونه ارتباط معناداری میان ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs1801131 و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نگردید. با توجه به اینکه فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف این ژن در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف، متفاوت است، لازم است برای دستیابی به نتایج قابل‌اطمینان‌تر، مطالعات گسترده‌تری روی جایگاه‌های مختلف پلی‌مورف این ژن با تعداد نمونه‌های بیشتر و از گروه‌های مختلف جمعیتی انجام پذیرد. علاوه بر این، علی‌رغم ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR و سرطان پستان، نقش این پلی‌مورفیسم‌ها در تنظیم مصرف فولات مستحق مطالعهٔ بیشتر در آینده است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همهٔ افرادی که در این پژوهش یاری رساندند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

تعارض منافع

نتایج این پژوهش با منافع هیچ سازمان یا افرادی تعارض ندارند.

کد اخلاق: IR.ARAKMU.REC.1396.25

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

References

1. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2014; 64:52-62. doi: 10.3322/caac.21203.
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;5:66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
3. Waseem M, Hussain SR, Kumar S, Serajuddin M, Mahdi F, Sonkar SK, et al. Association of MTHFR (C677T) Gene Polymorphism with Breast Cancer in North India. Biomark Cancer 2016; 8:111-7. doi: 10.4137/BIC.S40446.
4. Ramos-Silva A, Figuera LE, Soto-Quintana OM, Puebla-Pérez AM, Ramírez-Patiño R, Gutiérrez-Hurtado I, et al. Association of the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with breast cancer in a Mexican population. Genet Mol Res 2015; 14:4015-26. doi: 10.4238/2015.April.27.16.
5. Hosseini M, Houshmand M. MTHFR polymorphisms and breast cancer risk. Arch Med Sci 2010; 7, 1: 134-137. doi: 10.5114/aoms.2011.20618.
6. Izmirli M. A literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk. Mol Biol Rep 2013;40:625-37. doi: 10.1007/s11033-012-2101-2.
7. Bravatà V. Controversial roles of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and folate in breast cancer disease. Int J Food Sci Nutr 2015;66:43-9. doi: 10.3109/09637486.2014.959896.
8. Akram M, Malik FA, Kayani MA. Mutational analysis of the MTHFR gene in breast cancer patients of Pakistani population. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:1599-603. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1599.
9. Li Z, Zhang J, Zou W, Xu Q, Li S, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism is associated with breast cancer subtype susceptibility in south-western China. PLoS One 2021 9;16: e0254267. doi: 10.1371/journal.pone.0254267.
10. Hamzeie M, Abdolmaleki A, Zohre-Vand F, Khazayel S. Correlation of a well-known genetic variation in one-carbon metabolism pathway with breast cancer susceptibility in Iranian population. Cent Asian J Med Pharm Sci Innov 2021; 1;1:176-84. doi:10.22034/CAJMPSI.2021.04.02.
11. Rahimi Z, Bozorgi M, Rahimi Z, Shakiba E, Yari K, et al. MTHFR C677T Polymorphism Is Associated with the Risk of Breast Cancer Among Kurdish Population from Western Iran. Int J Cancer Manag 2019; 12:e67895. doi: 10.5812/ijcm.67895.
12. Yang M, Efehi N, Jin Y, Zhang Q, Ebadi AG, et al. Hot Water Extraction of Crude Polysaccharide from Codonopsis pilosula and Determination of the Rheological Properties. Rev Chim 2020; 71: 441-9. doi: 10.37358/RC.20.5.8155
13. Liang H, Yan Y, Li T, Li R, Li M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer risk in Chinese population: a meta-analysis of 22 case–control studies. Tumor Biol 2014; 35:1695-701. doi: 10.1007/s13277-013-1234-9.
14. Bao S, Ebadi A, Toughani M, Dalle J, Maseleno A, et al. A new method for optimal parameters identification of a PEMFC using an improved version of Monarch Butterfly Optimization Algorithm. Int J Hydrogen Energy 2020; 45: 17882-92. doi: 10.1016/j.ijhydene.2020.04.256.
15. Ibrahim NE, Ramadan SS. Strong Correlation of MTHFR Gene Polymorphisms with Breast Cancer and its Prognostic Clinical Factors among Egyptian Females. Asian Pac J Cancer Prev 2021;22:617-26. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.2.617.
16. He L, Shen Y. MTHFR C677T polymorphism and breast, ovarian cancer risk: a meta-analysis of 19,260 patients and 26,364 controls. Onco Targets Ther 2017; 10:227-38. doi:10.2147/OTT.S121472.
17. Li Z, Zhang J, Zou W, Xu Q, Li S, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism is associated with breast cancer subtype susceptibility in south-western China. Plos one 2021; 9;16:e0254267. doi: 10.1371/journal.pone.0254267.
18. Gimenez-Martins AP, Castanhole-Nunes MM, Nascimento-Filho CH, Santos SP, Galbiatti-Dias AL, et al. Association between folate metabolism polymorphisms and breast cancer: a case-control study. Genet Mol Biol 2021; 22; 44. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2020-0485.
19. Lal H, Sharma B, Sambyal V, Guleria K, Singh NR, et al. Association of MTHFR 677C> T polymorphism with breast cancer risk: A case-control study and meta-analysis. J Cancer Res Ther 2022; 18:1451-60. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1063_20.
20. He JM, Pu YD, Wu YJ, Qin R, Zhang QJ, Sun YS, et al. Association between dietary intake of folate and MTHFR and MTR genotype with risk of breast cancer. Genet Mol Res 2014;13:8925-31. doi: 10.4238/2014.October.31.7.
21. Floris M, Sanna D, Castiglia P, Putzu C, Sanna V, et al. MTHFR, XRCC1 and OGG1 genetic polymorphisms in breast cancer: a case-control study in a population from North Sardinia. BMC cancer 2020; 20:1-5. doi: 10.1186/s12885-020-06749-w.
22. Ajaz S, Ali SM, Siddiqa A, Memon MA, Abid A, et al. Independent and Combined

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]

Associations of 677C/T and 1298A/C Polymorphisms in the MTHFR gene with Breast Cancers in a South-Asian Population. Medrxiv 2021; 03.13.21253512. doi:10.1101/2021.03.13.21253512.

23. Akram M, Malik FA, Kayani MA. Mutational analysis of the MTHFR gene in breast cancer patients of Pakistani population. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13:1599-603. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.4.1599.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.52547/sjimu.30.6.21]