

Association of polymorphism rs1859962 with prostate cancer in Iranian men

Zahra Masori¹ , Seyedabdolhamid Angaji^{1*} , Gilda Karimi^{1*} , Behnaz Beikzadeh² ,
Raheleh Roudi³ 

¹ Dept of Molecular Cell Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

² Dept of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Dept of Radiology, Molecular Imaging Program at Stanford, Stanford University, Stanford, CA94305, USA

Article Info

Article type:
Research article

Article History:

Received: 13 June 2023

Revised: 05 July 2023

Accepted: 18 July 2023

Published Online: 16 December 2023

* Correspondence to:

Seyedabdolhamid Angaji
Gilda Karimi

Dept of Molecular Cell
Biology, Faculty of Biological
Sciences, Kharazmi
University, Tehran, Iran
Email:
angaji@khu.ac.ir
g.karimi@khu.ac.ir

ABSTRACT

Introduction: One of the most common malignancies in men is prostate cancer. According to genome-wide association studies (GWAS), some single nucleotide polymorphisms (SNPs) are likely factors for prostate cancer.

Objective: The aim of this study was to investigate the association between the rs1859962 polymorphism and prostate cancer risk.

Material & Methods: This case-control study was conducted on 172 peripheral blood samples, including 72 cases of prostate cancer and 100 control subjects with BPH. The Tetra - ARMs PCR technique was used for SNP genotyping.

Results: The results showed that the GG genotype of the rs1859962 polymorphism had a significant association with prostate cancer risk in the recessive model ($P=0.022$; $OR=3.426$; $95\% CI=1.135-10.344$). According to the results of the dominant and additive models, there is no risk of prostate cancer in these genetic models. The polymorphism Rs1859962 was correlated with $GS \geq 8$ ($P=0.021$; $OR=2.088$; $95\% CI=1.11-3.928$), EPE ($P=0.002$) and $PSA > 10$ ($P=0.016$; $OR=2.133$; $95\% CI=1.44-3.978$).

Discussion & Conclusion: Our results suggest that the rs1859962 polymorphism is associated with prostate cancer risk in a recessive model and can be considered as a potential biomarker for screening prostate cancer patients.

Keywords: rs1859962, Single Nucleotide Polymorphism, Prostate Cancer

➤ How to cite this paper

Masori Z, Seyedabdolhamid A, Karimi G, Beikzadeh B, Roudi R. Association of polymorphism rs1859962 with prostate cancer in Iranian men. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2023;31(5): 85-93.

بررسی ارتباط پلی مورفیسم Rs1859962 با خطر سرطان پروستات در مردان ایرانی

زهرا ماسوری^۱، سیدعبدالحمید انگجی^{۱*}، گیلدا کریمی^{۱*}، بهناز بیک زاده^۲، راحله رودی^۳

^۱ گروه زیست شناسی سلولی مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

^۲ گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ گروه رادیولوژی، برنامه تصویربرداری مولکولی در استنفورد، دانشگاه استنفورد، استنفورد، CA94305، ایالات متحد آمریکا

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۲۳

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۲۷

تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵

نویسنده مسئول:

سیدعبدالحمید انگجی

گیلدا کریمی

گروه زیست شناسی سلولی

مولکولی، دانشکده علوم

زیستی، دانشگاه خوارزمی،

تهران، ایران

Email:

angaji@khu.ac.ir

g.karimi@khu.ac.ir

مقدمه: سرطان پروستات (PC) یکی از سرطان‌های رایج در میان مردان است. مطالعه همبستگی سراسرنوم (GWAS) بیانگر این است، بعضی از چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphisms) از عوامل احتمالی سرطان پروستات هستند. هدف از این تحقیق بررسی ارتباط احتمالی پلی مورفیسم Rs1859962 با خطر سرطان پروستات در مردان ایرانی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه موردی-شاهدی روی ۷۲ مرد با سرطان پروستات، به‌عنوان مورد و ۱۰۰ مرد بدون سرطان پروستات تأیید شده، به‌عنوان شاهد، در سال ۱۴۰۰ انجام شد. همه افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر از بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران انتخاب گردیدند. تشخیص هر یک از دو گروه به‌واسطه مقدار آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، تست دیجیتال رکتوم، بیوپسی پروستات و تأیید پزشکی متخصص صورت گرفت. به‌منظور SNP genotyping در هر نمونه، روش Tetra-PCR ARMs به‌کاربرده شد و برای بررسی‌های آماری از نرم‌افزار SPSS vol.25 استفاده گردید.

یافته‌های پژوهش: با توجه به نتایج به‌دست آمده، پلی مورفیسم Rs1859962 در مدل ژنتیکی مغلوب (GG) با خطر سرطان پروستات ارتباط معناداری را نشان می‌دهد ($P=0.022$ ، $OR: 3.426$ ، $95\% CI=1.135-10.344$). با توجه به نتایج به‌دست آمده از بررسی مدل غالب و افزایشی (به ترتیب $P=0.580$ ، $OR: 0.834$ ، $95\% CI=0.439-1.586$ و $P=0.057$ ، $OR: 2.873$ ، $95\% CI=0.8-937.813$)، پلی مورفیسم Rs1859962 در این مدل‌های ژنتیکی با خطر سرطان پروستات ارتباط معناداری را نشان نمی‌دهد. پلی مورفیسم Rs1859962 با مشخصات بالینی افراد شرکت کننده شامل $GS \geq 8$ ($P=0.21$)، $PSA > 10$ ($P=0.016$)، $CI=1.3-11.928$ ، $OR: 2.088$ ، $CI=1.3-11.928$)، درگیری خارج پروستاتی (EPE) ($P=0.002$) و $PSA > 10$ ($P=0.016$)، $CI=1.3-11.928$)، $OR: 2.133$ ، $95\% CI=1.144-9.78$) ارتباط معنادار نشان داد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان می‌دهد که پلی مورفیسم Rs1859962 به‌صورت هموزیگوت (GG) با خطر سرطان پروستات ارتباط دارد و ممکن است به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه در غربالگری بیماران مبتلا به سرطان پروستات در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پروستات، Rs1859962، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات

استناد: ماسوری، زهرا؛ انگجی، سیدعبدالحمید؛ کریمی، گیلدا؛ بیگ‌زاده، بهناز؛ رودی، راحله. بررسی ارتباط پلی مورفیسم Rs1859962 با خطر سرطان پروستات در مردان ایرانی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، آذر ۱۴۰۲؛ ۳۱(۵): ۹۳-۸۵



سرطان پروستات (PC) یکی از سرطان‌های رایج در میان مردان است و با توجه به میزان شیوع و مرگ‌ومیر فراوان، یکی از بدخیمی‌های مهم غیرپوستی است. سرطان پروستات به دومین سرطان بدخیم در میان مردان و پنجمین سرطان شایع در جهان تبدیل شده است و یکی از سرطان‌های شایع در کشورهای توسعه‌یافته است، به طوری که تقریباً ۲۴۸۵۳۰ مورد جدید سرطان پروستات در ایالت متحده، در سال ۲۰۲۱ گزارش شده است (۱). سرطان پروستات مشکلی جهانی است؛ اما میزان بروز آن در قاره‌های مختلف بسیار متفاوت است؛ به طوری که میزان مرگ‌ومیر در مردان نژاد آفریقایی نسبت به مردان سفیدپوست، بیشتر است. کمترین میزان مرگ‌ومیر در مردان نژاد آسیایی گزارش شده است؛ اما میزان مرگ‌ومیر به سرعت در سراسر قاره افزایش یافته است (۲).

بیش از ۸۵ درصد همه سرطان‌های پروستات پراکنده و تنها ۱۵-۱۰ درصد از نظر ژنتیکی تعیین شده‌اند. سرطان پروستات پراکنده در مردانی که سابقه خانوادگی ندارند، اتفاق می‌افتد. در مردان، افزایش سطح آندروژن همراه با افزایش خطر سرطان پروستات است. ژن گیرنده آندروژن (AR) نقش مهمی در بروز و پیشرفت سرطان پروستات دارد. ژن AR بر بازوی کوتاه کروموزوم X قرار گرفته است و جهش در گیرنده آندروژن تقریباً در همه موارد سرطان پروستات دیده می‌شود. ژن‌های RNASEL در جایگاه HPC1، ژن ELAC2 در جایگاه HPC2، ژن MSR1 بر کروموزوم ۸، ژن BRCA1 و BRCA2 هر کدام به نحوی در ایجاد سرطان پروستات خانوادگی نقش دارند. سرطان پروستات ترکیب ژنتیکی پیچیده‌ای شامل تغییر در تعداد نسخه‌های سوماتیکی (SCNAs)، جهش‌های نقطه‌ای، آرایش مجدد ساختاری و چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNP) است (۳، ۴). مطالعاتی که بر روی دوقلوهای مونوزیگوت و دیزیگوت انجام شده است، نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی در بروز سرطان پروستات نقش بسزایی دارند. سلول‌های سرطانی در اثر اختلال در تنظیم بیان ژن‌ها ایجاد می‌شوند (۵). مطالعه همبستگی سراسر ژنوم (GWAS) بیانگر این

است که بعضی از چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphisms) از عوامل احتمالی سرطان پروستات هستند (۶). SNP تغییری در یک موقعیت واحد در یک توالی DNA در میان افراد است. توالی DNA از زنجیره‌ای متشکل از چهار باز نوکلئوتیدی تشکیل شده است: A، C، G و T. اگر بیش از ۱ درصد از یک جمعیت، همان نوکلئوتید را در یک موقعیت خاص در توالی DNA حمل نکنند، این تغییر را می‌توان به‌عنوان SNP طبقه‌بندی کرد. اگر یک SNP در یک ژن رخ دهد، آنگاه ژن بیش از یک آلل دارد. در این موارد، SNP‌ها ممکن است به تغییراتی در توالی اسید آمینه منجر شوند. با این حال، SNP‌ها تنها با ژن‌ها مرتبط نیستند. آن‌ها همچنین می‌توانند در مناطق غیر کدکننده DNA رخ دهند. اگرچه یک SNP خاص ممکن است باعث اختلال نشود، برخی SNP‌ها با بیماری‌های خاصی مرتبط هستند. این ارتباطات به دانشمندان اجازه می‌دهد تا به دنبال SNP‌ها بگردند تا استعداد ژنتیکی فرد برای ابتلا به بیماری را ارزیابی کنند. علاوه بر این، اگر مشخص شود که SNP‌های خاصی با یک صفت مرتبط هستند، دانشمندان ممکن است بخش‌هایی از DNA را در نزدیکی این SNP‌ها، در تلاش برای شناسایی ژن یا ژن‌های مسئول این ویژگی بررسی کنند. بیشتر چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNP) روی کروموزوم‌های 17، 3، 22 و X قرار دارند.

پلی‌مورفیسم Rs1859962 در موقعیت q24.31۷ قرار دارد که در برخی از مطالعات، نشان‌دهنده ارتباط آن با سرطان پروستات است. Rs1859962 در یک منطقه بیابانی ژنی قرار دارد که عملکرد بیولوژی این SNP شناخته شده نیست (۷، ۸). این SNP روی ژن CASC17 واقع شده است که نوعی ncRNA (Non coding RNA) را کد می‌کند. SOX9، KCNJ2 و KCNJ1 نزدیک‌ترین ژن‌ها به این SNP هستند. داده‌های Rs1859962 به دست آمده از SNPedia نشان می‌دهد که نسخه‌های متناوب آللی Rs1859962، G و T هستند (۹). برخی از مطالعات گزارش کردند که چنین پلی‌مورفیسمی ممکن است خطر سرطان پروستات را افزایش دهد؛ اما در برخی دیگر همراهی مشاهده نشده است که ممکن

است بیش از ارزشمندی دربارهٔ بیولوژی سرطان پروستات ارائه دهد (۱۰).

در این پژوهش، به علت شیوع بالای سرطان پروستات در میان مردان ایرانی، پلی مورفیسم Rs1859962 در موقعیت q24.31۷، در مبتلایان به سرطان پروستات و همچنین ارتباط آن با متغیرهای بالینی افراد مانند سطح PSA، سن و Gleason Score در میان جمعیت ایران بررسی شد.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه: این مطالعه موردی-شاهدی روی ۷۲ مرد با سرطان پروستات، به‌عنوان مورد و ۱۰۰ مرد بدون سرطان پروستات یا هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات تأیید شده، به‌عنوان شاهد، در سال ۱۴۰۰ انجام گردید. همهٔ افراد شرکت‌کننده در مطالعه حاضر از بیمارستان هاشمی‌نژاد تهران انتخاب شدند. نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری گردید و برای سالم ماندن نمونه‌ها، لوله‌های حاوی نمونه خون، به فریزر منتقل و در دمای ۲۰- نگهداری شد. لازم به ذکر است، رضایت کتبی آگاهانه برای آزمایش از هر فرد شرکت‌کننده اخذ گردید. پروپوزال طرح در جلسه کمیته اخلاق دانشگاه خوارزمی بررسی شد و مورد تصویب کمیته اخلاق واقع گردید (IR.KHU.REC.1400.032).

استخراج DNA از خون و بررسی کمی و کیفی:

در این مطالعه، DNA با استفاده از کیت استخراج DNA ژنومی Favorgen استخراج شد. سپس کمی و کیفیت DNA استخراج‌شده به ترتیب با اسپکتروفتومتر و ژل الکتروفورز بررسی گردید. نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ مقدار ۱/۸ به‌دست آمد که این مقدار قابل قبول است.

واکنش Tetra-ARMs PCR: در این مطالعه،

به‌منظور SNP genotyping در هر نمونه، از روش Tetra-

ARMs PCR با نام کامل Tetra-primer Amplification refractory mutation system استفاده شد که روشی بر پایهٔ PCR است و برای تشخیص وجود چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتید (SNP) در ژنوم به‌کار برده می‌شود. این تکنیک قادر به تفکیک افراد هتروزیگوت و هموزیگوت از لحاظ یک جایگاه ژنی است. از مزیت‌های این روش می‌توان به نیاز نداشتن به استفاده از آنزیم محدودکننده اشاره کرد. واکنش‌های PCR در حجم کل ۲۰ میکرولیتر حاوی ۱ میکرولیتر از هر پرایمر، ۲ میکرولیتر DNA، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس و ۴ میکرولیتر آب PCR-grade انجام شد. هر واکنش PCR شامل ۱. دناتورهٔ اولیه در دمای ۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه، ۲. دناتورهٔ ثانویه در دمای ۹۵ درجه به مدت ۳۵ ثانیه، ۳. اتصال در دمای ۶۲ درجه به مدت ۱ دقیقه، ۴. گسترش در دمای ۷۲ درجه به مدت ۱ دقیقه و ۵. گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه به مدت ۵ دقیقه است. مراحل دو تا چهار ۳۵ سیکل هستند.

طراحی پرایمر برای پلی مورفیسم Rs1859962:

در روش Tetra-ARMs PCR، طراحی پرایمرها به‌گونه‌ای صورت می‌گیرد که بتوان دو واکنش PCR با پرایمر مختص آلل وحشی و پرایمر مختص آلل موتانت را هم‌زمان در یک واکنش PCR بررسی کرد. در این مطالعه، به‌منظور طراحی پرایمرها، ابتدا توالی ژن مدنظر از بانک اطلاعاتی NCBI به‌دست آورده شد. پس از اینکه جایگاه پلی مورفیسم Rs1859962 در توالی ژن مشخص گردید، پرایمرها توسط برنامهٔ آنالین PRIMER1 طراحی شدند و پرایمرهای طراحی شده از نظر صحت و درستی با Primer Blast و از نظر ساختار ثانویه با mFOLD بررسی گردیدند. مشخصات پرایمرهای استفاده‌شده در این مطالعه در جدول شماره ۱ آورده شده است.

جدول شماره ۱. پرایمرهای طراحی‌شده برای پلی مورفیسم Rs1859962

	3' → 5' توالی	اندازه (N)	دما (°C)	سایز محصول
Forward inner primer (T allele)	ACTTTTCAAATCCCTGCCGCGT	۲۴	۶۷/۴۸	۳۹۱
Reverse inner primer (G allele)	AGAAATCTTGGGACCTTTAAAGTGTTACCC	۳۱	۶۵/۲۸	۳۱۳

Forward outer primer	TTGCTGCCCTTATTACTGTGGGAGAGG	۲۸	۶۶/۳۹	۶۴۹
Revers outer primer	ACAGGCTGAGCAACTATGATACCCCTGG	۲۸	۶۷/۶۰	

یافته های پژوهش

مطالعه جمعیت: مشخصات سنی برای مردان مبتلا به

سرطان پروستات مطالعه شده مورد ۵۲ مطالعه ۸/۵۲ ± ۶۸/۰۴ سال و برای مردان سالم ۷/۲۷ ± ۶۵/۷۵ سال بود. با استفاده از آزمون t مستقل (P=0.06 value=۰/۰۶)، تفاوت سنی در دو گروه وجود نداشت. جدول شماره ۲. مشخصات بالینی شرکت کنندگان در دو گروه آدنوکارسینوما پروستات و هایپرپلازی خوش خیم پروستات را نشان می دهد.

تجزیه و تحلیل آماری: به منظور ارزیابی فراوانی

آلی و ژنوتیپی پلی مورفیسم Rs1859962 در هر دو گروه مورد و شاهد، از آزمون مربع کای و فیشر استفاده شد. توزیع ژنوتیپها در بین میان گروههای مورد و شاهد با تعادل هاردی واینبرگ (HWE) بررسی شد گردید. خطرات نسبی با odd ratio و با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI 95%) ارزیابی شدند. سطح معناداری P<0.05 به عنوان حد آماری معناداری در نظر گرفته شده است. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS vol.25 انجام گردید.

جدول شماره ۲. مشخصات بالینی شرکت کنندگان در دو گروه

مشخصات بالینی	آدنوکارسینوما پروستات	هایپرپلازی خوش خیم پروستات
سن		
۶۰ <	۱۳ (درصد ۱۰/۹)	۲۱ (درصد ۲۱)
۶۰-۶۹	۲۷ (درصد ۳۷/۵)	۴۶ (درصد ۴۶)
۷۰ ≥	۳۵ (درصد ۴۸/۶)	۳۳ (درصد ۳۳)
PSA(ng/ml)		
۴ ≤	۱۳ (درصد ۱۸/۱)	۱۹ (درصد ۱۹)
۴/۱-۱۰	۳۲ (درصد ۴۴/۴)	۵۲ (درصد ۵۲)
۱۰ ≥	۲۷ (درصد ۳۷/۵)	۲۹ (درصد ۲۹)
PI		
مثبت	۴۴ (درصد ۶۱/۱)	۰ (درصد ۰/۰)
منفی	۲۸ (درصد ۳۸/۲)	۰ (درصد ۰/۰)
EPE		
مثبت	۱۰ (درصد ۱۳/۹)	۰ (درصد ۰/۰)
منفی	۶۲ (درصد ۸۶/۱)	۰ (درصد ۰/۰)

سطح معناداری: P<0.05؛ تجزیه تحلیل آماری: نرم افزار SPSS vol.25

جدول شماره ۲. میانگین و انحراف معیار سن مادران مطالعه شده و سن فرد همراه در دو گروه مداخله و کنت

میان گروههای پژوهش تفاوت معناداری وجود دارد (P=0.016).

تحلیل آماری: در مرحله اول، فراوانی ژنوتیپ Rs1859962 در گروه مورد و شاهد، به صورت جداگانه در جدول شماره ۳ گزارش شده است. دادهها نشان می دهد که

جدول شماره ۳. فراوانی ژنوتیپ rs1859962 در گروه مورد و شاهد

P-Value	هایپرپلازی خوش خیم پروستات N (%)	ادنوکارسینوما پروستات N (%)	ژنوتایپ
۰/۰۱	۵ (۵)	۱۱ (۱۵/۲۷)	GG
	۳۱ (۳۱)	۱۲ (۱۶/۶۶)	GT
	۶۴ (۶۴)	۴۹ (۶۸/۰۵)	TT

سطح معناداری: $P < 0.05$; تجزیه تحلیل آماری: نرم افزار SPSS vol.25

با توجه به نتایج به دست آمده از تعادل هاردی واینبرگ (HWE)، گروه کنترل در حالت تعادل ($P=1.000$) و گروه مورد خارج از تعادل ($P=0.011$) هاردی واینبرگ بودند؛ در نتیجه می توان هر دو مدل ژنتیکی غالب و مغلوب را مطالعه کرد. در مدل مغلوب، ارتباط معنی داری میان

با توجه به نتایج به دست آمده از تعادل هاردی واینبرگ (HWE)، گروه کنترل در حالت تعادل ($P=1.000$) و گروه مورد خارج از تعادل ($P=0.011$) هاردی واینبرگ بودند؛ در نتیجه می توان هر دو مدل ژنتیکی غالب و مغلوب را مطالعه کرد. در مدل مغلوب، ارتباط معنی داری میان

جدول شماره ۴. مدل های ژنتیکی غالب، مغلوب و افزایشی

P-Value	95% CI		OR	شاهد	مورد	Rs1859962(G>T)
	Lower and Upper bounds					
۰/۵۸	۰/۴۳۹-۱/۵۸۶		۰/۸۳۴ (مرجع) ۱	۳۶ (۳۶) ۶۴ (۶۴)	۲۳ (۳۱/۹) ۴۹ (۱/۶۸)	غالب TG+GG TT
۰/۰۲	۱/۱۳۵-۱۰/۳۴۴		۳/۴۲۶ (مرجع) ۱	۵ (۵) ۹۵ (۹۵)	۱۱ (۱۵/۳) ۶۱ (۸۴/۷)	مغلوب GG TT+TG
۰/۰۵	۰/۹۳۷-۸/۸۱۳		۲/۸۷۳ (مرجع) ۱	۵ (۷/۲) ۳۱ (۳۲/۶)	۱۱ (۱۸/۳) ۱۲ (۱۹/۷)	افزایشی GG GT
۰/۰۷	۰/۲۳۶-۱/۰۸۵		۶۴ (۹۲/۸) (مرجع) ۱	۶۴ (۹۲/۸)	۴۹ (۸۱/۷)	TT

سطح معناداری: $P < 0.05$; تجزیه تحلیل آماری: نرم افزار SPSS vol.25

ما همچنین ارتباط بین فراوانی ژنوتیپ Rs1859962 را در گروه مورد و شاهد با ویژگی های بالینی مانند سن، نمره گلیسون، سطح PSA، PI و EPE تجزیه و تحلیل تجزیه و تحلیل کردیم (جدول شماره ۵)؛ همچنین یافته های ما ارتباط

ما همچنین ارتباط بین فراوانی ژنوتیپ Rs1859962 را در گروه مورد و شاهد با ویژگی های بالینی مانند سن، نمره گلیسون، سطح PSA، PI و EPE تجزیه و تحلیل تجزیه و تحلیل کردیم (جدول شماره ۵)؛ همچنین یافته های ما ارتباط

جدول شماره ۵. ارتباط میان پلی مورفیسم Rs1859962 با ویژگی های بالینی سرطان پروستات

P-Value	rs1859962 G > T			تعداد	مؤلفه ها
	TT	TG	GG		

0.02	1677	30	GS \geq 88	غالب
0.93	2254	31	GS=77	
0.13	009	9	GS<77	
0.088	2492 2332	42 28	مثبت منفی	PI
0.088	2492 2332	42 28	مثبت منفی	EPE
0.016	1768	31	PSA>10	PSA(ng/ml)
0.634	2353	31	PSA 4.1–10	
0.134	910	10	PSA<4	

سطح معناداری: $P < 0.05$; تجزیه تحلیل آماری: نرم افزار SPSS vol.25

کردند. در مطالعه لوبین و همکاران که شامل ۱۰۱۵ مرد از ۴۰۳ خانواده غیر اسپانیایی قفقازی بود، به این نتیجه دست یافتند که تفاوت معناداری در فراوانی آللی پلی مورفیسم Rs1859962 میان گروه مورد و شاهد مشاهده نمی شود ($P=13$) که با نتایج مطالعه حاضر همسو نیست (۱۴، ۱۳).

در مطالعه‌ای که واترز و همکاران روی ۲۷۶۸ بیمار و ۲۳۵۹ فرد سالم، شامل افریقایی-آمریکایی‌ها، اروپایی-آمریکایی، لاتین تبارها، ژاپنی-آمریکایی و بومیان هاوایی، انجام دادند، هیچ گونه ارتباط مثبت و معناداری میان پلی مورفیسم Rs1859962 با سرطان پروستات در هیچ یک از جمعیت‌ها مشاهده نشد (۱۵)؛ همچنین در مطالعه دیگری که یامادا و همکاران در جمعیت ژاپن انجام دادند، پلی مورفیسم Rs1859962 با خطر سرطان پروستات مرتبط نبود که با نتایج مطالعه ما همسو نیست (۱۶). از طرفی، در مطالعه‌ای که سان و همکاران در سال ۲۰۰۸، روی جمعیت اروپایی انجام دادند، نتایج حاکی از آن بود که Rs1859962 با سرطان پروستات ارتباط معناداری دارد ($P=0.003$; $CI=1.02-1.45$ ؛ $OR=1.21$) که با نتایج مطالعه ما همسو است (۱۷).

در مطالعه‌ای دیگر که ژو و همکاران در یک جمعیت چینی و روی ۱۲۴ بیمار به عنوان مورد و ۱۱۱ فرد سالم به عنوان شاهد انجام دادند، تفاوت قابل توجهی در آلل G پلی مورفیسم Rs1859962 با خطر سرطان پروستات یافت شد ($P=0.035$ ؛ $OR=1.15$ ؛ $CI=1.2-03.21$)؛ همچنین مطالعه‌ای که روزان و همکاران در جمعیت اسپانیایی تبار انجام دادند، نشان دهنده

بحث و نتیجه گیری

متداول ترین روش های غربالگری که برای سرطان پروستات استفاده می شوند، قادر به تشخیص بیماری در مراحل اولیه نیستند، درحالی که ارتباط معناداری میان چندشکلی های تک نوکلئوتیدی (SNP) و صفات مختلف زیستی یافت شده است؛ زیرا هنگامیکه SNP در میان یک ژن یا در ناحیه تنظیمی نزدیک به یک ژن رخ می دهد، ممکن است با اثرگذاری بر فعالیت ژن ها، نقش مستقیمی را در بیماری داشته باشد؛ بنابراین، از آن ها می توان به عنوان تست های غربالگری استفاده کرد. Rs1859962 از جمله این پلی مورفیسم ها است که در تحقیق حاضر، ارتباط آن با خطر و تظاهرات بالینی سرطان پروستات بررسی شد که با توجه به اطلاعات به دست آمده از سایت NCBI، پلی مورفیسم Rs1859962 در 2417q در یک منطقه بیابانی ژنی قرار دارد و تاکنون عملکرد بیولوژیکی آن مشخص نشده است (۱۲، ۱۱).

در این مطالعه، ارتباط معنی داری میان Rs1859962 و حساسیت به سرطان پروستات در مدل مغلوب وجود داشت ($P=0.02$ ، $CI=1.13-10.34$ ، $OR:3.42$). این نتایج همچنین ارتباط Rs1859962 را با $GS \geq 8$ ($P=0.21$ ، $CI=1.3-11.928$)، درگیری خارج پروستاتی (EPE) ($P=0.002$) و $PSA > 10$ ($P=0.016$ ، $CI=1.3-144.978$)، 95% ($OR: 2.088$)، 95% ($OR: 2.133$) نشان می دهد.

اولین بار در سال ۲۰۰۷، ارتباط Rs1859962 با سرطان پروستات را گودموندسون و همکارانش گزارش

ارتباط معنی دار پلی مورفیسم Rs1859962 با سرطان پروستات مطالعه حاضر همسو است. (۱۸) (جدول شماره ۶).
 است (P=1؛ CI=0.2-3.38؛ OR=0.84) که با نتایج

جدول شماره ۶. بررسی ارتباط پلی مورفیسم Rs1859962 با سرطان پروستات در جمعیت‌های مختلف

مطالعه	قومیت	همراهی
لوین و همکاران (۲۰۰۸)	غیر اسپانیایی قفقازی	ندارد
واترز و همکاران	افریقای-آمریکایی‌ها، اروپایی-آمریکایی، لاتین تبارها، ژاپنی-آمریکایی و بومیان هاوایی	ندارد
یامادا و همکاران (۲۰۰۹)	ژاپن	ندارد
چان هو و همکاران (۲۰۱۱)	جمعیت چینی	دارد
روژان و همکاران (۲۰۱۴)	اسپانیایی تبار	دارد
سان و همکاران (۲۰۰۸)	اروپایی	دارد

پژوهش با منافع هیچ سازمانی تعارض ندارد.

کد اخلاق

IR.KHU.REC.1400.032

در این مطالعه، ما دریافتیم که پلی مورفیسم Rs1859962 با خطر ابتلا به سرطان پروستات در جمعیت ایران مرتبط است که با نتایج به دست آمده از جمعیت چینی و جمعیت اروپایی مطابقت داشت؛ اما با مطالعه‌ای که در خانواده غیر اسپانیایی قفقازی و جمعیت‌های افریقای-آمریکایی‌ها، اروپایی-آمریکایی، لاتین تبارها، ژاپنی-آمریکایی و بومیان هاوایی که در بالا مورد بحث قرار گرفت، سازگار نبود. در ارتباط با این اختلافات می‌توان چنان توضیح داد که با توجه به تفاوت در زمینه‌های ژنتیکی، حجم نمونه، موقعیت جغرافیایی، قومیت‌های مختلف، نژاد و سبک زندگی ممکن است یافته‌ها مغایرت داشته باشند. با این حال، تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر برای آشکار کردن ارتباط میان این پلی مورفیسم و خطر PCA مورد نیاز است.

سپاس‌گزاری

بدینوسیله از همه دانشجویانی که با ما در انجام این پژوهش همکاری کردند، صمیمانه سپاس‌گذاریم.

تعارض منافع

بدینوسیله نویسندگان اعلام می‌نمایند که نتایج این

References

1. Akter R, Islam MS, Islam MS, Aziz MA, Hussain MS, Millat MS, et al. A case-control study investigating the association of TP53 rs1042522 and CDH1 rs16260 polymorphisms with prostate cancer risk. *Meta Gene* 2021;30:100962. doi: 10.1016/j.mgene.2021.100962.
2. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol* 2019; 10:10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
3. Zhang X, Cowper-Sal R, Bailey SD, Moore JH, Lupien M. Integrative functional genomics identifies an enhancer looping to the SOX9 gene disrupted by the 17q24. 3 prostate cancer risk locus. *Genome Res* 2012; 22:1437-46. doi: 10.1101/gr.135665.111.
4. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev* 2010; 24:1967-2000. doi: 10.1101/gad.1965810.
5. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6:87-95. doi: 10.1038/ncpuro1290.
6. Yang Y, Wang W, Zhang L, Zhang S, Liu G, Yu Y, et al. Association of single nucleotide polymorphism rs6983267 with the risk of prostate cancer. *Oncotarget* 2016; 7:25528-34. doi: 10.18632/oncotarget.8186.
7. Jo A, Denduluri S, Zhang B, Wang Z, Yin L, Yan Z, et al. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases. *Genes Dis* 2014; 1:149-61. doi: 10.1016/j.gendis.2014.09.004.
8. Gray IC, Campbell DA, Spurr NK. Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Hum Mol Genet* 2000; 9:2403-8. doi: 10.1093/hmg/9.16.2403.
9. Van den Broeck T, Joniau S, Clinckemalie L, Helsen C, Prekovic S, Spans L, et al. The role of single nucleotide polymorphisms in predicting prostate cancer risk and therapeutic decision making. *Biomed Res Int* 2014; 2014:627510. doi: 10.1155/2014/627510.
10. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:95-101. doi: 10.3122/jabfm.16.2.95.
11. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319:1901-13. doi: 10.1001/jama.2018.3710.
12. Zhou CH, Wang JY, Cao SY, Shi XH, Zhang YG, Liu M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms on chromosome 17q and the risk of prostate cancer in a Chinese population. *Chin J Cancer* 2011; 30:721-30. doi: 10.5732/cjc.011.10070.
13. Levin AM, Machiela MJ, Zuhlke KA, Ray AM, Cooney KA, Douglas JA. Chromosome 17q12 variants contribute to risk of early-onset prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68:6492-5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0348.
14. Waters KM, Le Marchand L, Kolonel LN, Monroe KR, Stram DO, Henderson BE, et al. Generalizability of associations from prostate cancer genome-wide association studies in multiple populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1285-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1142.
15. Yamada H, Penney KL, Takahashi H, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, et al. Replication of prostate cancer risk loci in a Japanese case-control association study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1330-6. doi: 10.1093/jnci/djp287.
16. Sun J, Purcell L, Gao Z, Isaacs SD, Wiley KE, Hsu FC, et al. Association between sequence variants at 17q12 and 17q24. 3 and prostate cancer risk in European and African Americans. *Prostate* 2008; 68:691-7. doi: 10.1002/pros.20754.
17. Rojas PA, Torres-Estay V, Cerda-Infante J, Montecinos VP, Domínguez J, Arenas J, et al. Association of a single-nucleotide polymorphism from chromosome 17q12 with the aggressiveness of prostate cancer in a Hispanic population. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:783-8. doi: 10.1007/s00432-014-1635-1.
18. Zhou CH, Wang JY, Cao SY, Shi XH, Zhang YG, Liu M, et al. Association between single nucleotide polymorphisms on chromosome 17q and the risk of prostate cancer in a Chinese population. *Chin J Cancer* 2011; 30:721-30. doi: 10.5732/cjc.011.10070.