مجله دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (پیاورد سلامت) دوره ۸ شماره ۶ بهمن و اسفند ۱۳۹۳، ۴۹۱-۴۷۸

مقاله پژوهشی

پلی مورفیسم rs2228480 در ژن ESR1 و خطر ابتلا به سرطان پستان

دکتر سکینه عباسی[۱]، دکتر پتیما اسماعیل[۲]، دکتر سیروس عظیمی[۳]
دکتر فریبا نباتچیان[۴]، دکتر سمیرا کلباسی[۵]

چکیده

زمینه و هدف: تغییرات مسیر سیگنالینگ استروژن، مانند تغییر در ژن گیرنده استروژن α (ESR1)، در روند بیماری سرطان پستان به ویژه در سفیدپوستان سهم بسزایی دارد. بنابراین، داده‌های ژنومی ESR1 در تصمیم گیری‌های بالینی از ارزش بسیاری برخوردار است. لذا در این پژوهش به تعیین پلی مورفیسم rs2228480 در ژن ESR1 و خطر ابتلا به سرطان پستان پرداخته شد.

روش بررسی: این تحقیق یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی است که به منظور ایجاد پایگاه اطلاعاتی از پلی مورفیسم ژن ESR1 در جمعیت ایران انجام شد. گوناگونی ژنتیکی با استفاده از روش PCR-SSCP و تعیین توالی مستقیم برای اگزون ۸ در ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و در ۱۴۷ نفر افراد سالم بررسی شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت ACA/ACG در بیماران مبتلا به سرطان پستان ۴۸٪ در مقایسه با افراد شاهد(۴۱٪) بود. همچنین، فراوانی آلل جهش یافته ACA در بیماران مبتلا به سرطان پستان با سن شروع قاعدگی زیر ۱۲ سال(۴۰/۸٪) نسبت به کسانی که سن شروع قاعدگی آنها بالای ۱۲ سال(۲۳/۹٪) است، به طور قابل توجهی بالاتر بود. مطالعه آلل جهش یافته ACA نشان داد که هر چه فراوانی این آلل بیشتر باشد، احتمال متاستاز غدد لنفاوی در بیمار کمتر است.

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم کدان ۵۹۴ در ژن ESR1 با جنبه‌های مختلف سرطان پستان در ایران در ارتباط بوده و در ارزیابی‌های قبل از عمل جراحی به عنوان یک نشانگر در پیش بینی روند متاستاز سرطان پستان در جمعیت ایرانی نقش مهمی دارد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، ژن گیرنده استروژن-α، پلی مورفیسم، PCR-SSCP

* نویسنده مسئول :
دکتر سکینه عباسی؛
دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
Email :
Abbasisk@tums.ac.ir

- دریافت مقاله : مهر ۱۳۹۳ پذیرش مقاله : دی ۱۳۹۳

مقدمه

سرطان پستان با سهم ۲۵/۵٪ در میان سرطان‌ها اولین علل عمده مرگ و میرناشی از سرطان در میان زنان در سراسر جهان و ایران است(۲و۱).

به طوری که در هر سه دقیقه، یک زن در ایالات متحده به سرطان پستان مبتلا می‌شود. این بیماری شایع ترین سرطان در میان زنان ایرانی با بیش از ۷۰۰۰ بیمار جدید در هر سال است. روشهای نوین موجود تنها می‌توانند به ۶۰ درصد از مبتلایان به سرطان پستان در تشخیص و درمان کمک کند. میزان بروز سرطان پستان در زنان بالاتر از ۳۰ سال ۲۲ نفر در هر ۱۰۰.۰۰۰ نفر در ایران است(۴و۳).

استروژن نقش مهمی در بروز و پیشرفت بیماری سرطان پستان دارد. اثرات استروژن از طریق گیرنده

[۱] استادیار گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] استاد گروه زیست پزشکی، دانشکده علوم پزشکی و بهداشت، دانشگاه پوترا مالزی، سردانگ، مالزی
[۳] دانشیار گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۴] استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۵] دکتری دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

استروژن(ESR) داخل سلولی اعمال می‌شود. ESRs، پروتئین‌های گیرنده هسته‌ای هستند که یک جایگاه اتصال استروژن و یک جایگاه اتصال برای مولکول DNA دارند. تا به امروز، دو نوع گیرنده استروژن شناخته شده است، ESR1 و ESR2 ژن ESR1 روی کروموزوم ۶ وژن ESR2 روی کروموزوم ۱۴ قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهد که اهمیت استروژن در بروز سرطان پستان به دلیل تغییرات قابل توجه در سیگنالینگ استروژن و در بیان دو گیرنده‌ی استروژن آلفا و بتا، در طول تومورزایی پستان و پیشرفت آن است(۱۲-۵).

شواهد موجود حاکی از آن است که سرطان پستان نتیجه‌ای از تعامل بین عناصر ژنتیکی و عوامل احتمالی زیست محیطی است. قومیت نیز نقش مهمی در خطر ابتلا به سرطان پستان با شیوع کمترین در گروه‌های خاصی از زنان آسیایی تا بالاترین شیوع در زنان قفقازی ایفا می‌کند(۱۳). آسیایی- آمریکایی‌ها کمترین خطر ابتلا به سرطان پستان در ایالات متحده آمریکا را دارند، هر چند این اختلاف در طی چند نسل اخیر کاهش یافته است(۱۴و۱۳).

پژوهش‌ها نشان می‌دهد که جهش و پلی مورفیسم ژنهای مرتبط با سرطان پستان در پیش آگهی و پیش بینی تشکیل تومور نقش مهمی داشته به طوری که گوناگونی آلل ESR1 با خطر ابتلا به سرطان پستان در سفیدپوستان، با ویژگی‌های خاص بالینی از جمله وجود سابقه خانوادگی سرطان پستان و متاستاز گره‌های لنفاوی مرتبط است(۱۶و۱۵) .گرچه این اثر گاهی مثبت(۱۹-۱۶) و یا گاهی منفی گزارش شده است(۲۳-۲۰).

در حال حاضر اطلاعات کمی در مورد بیان ژن ESR1، میزان فراوانی جهش، و گوناگونی آللی آن در سرطان پستان در میان آسیایی‌ها، به خصوص آنهایی که در کشور مادری خود اقامت دارند وجود دارد. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر، پلی مورفیسم را در ژن ESR1 در اگزون ۸ در میان بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان به منظور ایجاد یک پایگاه داده‌ها برای پلی مورفیسم بخش رمز دار ژن ESR1 در ژنوم ایرانی و مقایسه با توزیع فراوانی این گوناگونی در جوامع غربی و آسیایی دیگر و همچنین به منظور یافتن هر گونه ارتباط موجود بین این پلی مورفیسم و ویژگی‌های بالینی در ایران انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه مورد- شاهدی بیماران مبتلا به سرطان پستان به تعداد ۱۵۰ نفر با تشخیص متخصصان و تایید متخصص آسیب شناسی در انستیتو کانسر مجتمع بیمارستان امام خمینی(ره) انجام شد که عمدتاً ساکن تهران بودند. گروه شاهد(N=۱۴۷) شامل زنان سالم ساکن تهران بدون هر سابقه‌ی سرطان پستان و یا هر بیماری بدخیم دیگر، و همچنین هیچ یک از بستگان آنها سابقه‌ی سرطان پستان نداشتند. زنان با هیسترکتومی و یائسگی مصنوعی و یا چنانچه آنهایی که در معرض هر نوع اشعه و شیمی درمانی در زمان زندگی خود قرار داشتند، از این مطالعه حذف شدند. لازم به ذکر است که پس از کسب اجازه از کمیته اخلاق بیمارستان و قبل از ورود جامعه‌ی هدف به مطالعه‌ی حاضر، اجازه‌ی کتبی از تمامی بیماران و افراد کنترل شرکت کننده در این پروتکل با مطالعه و امضای رضایت نامه‌ی آگاهانه تهیه شد.

اطلاعات جمعیتی و عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان با استفاده از پرسش نامه ساختار کوتاه جمع آوری شد که تمامی گویه‌های پرسش نامه استاندارد و روایی و پایایی آن نیز تأیید شد. این اطلاعات شامل

سن، وزن، قد، نژاد، مذهب، وضعیت تأهل، تعداد حاملگی و کودکان، سن در تولد اولین فرزند، میانگین دوره شیردهی، سابقه فامیلی سرطان پستان(فامیل درجه یک)، سن شروع قاعدگی، سن ازدواج، تعداد فرزند، سن اولین حاملگی، وضعیت یائسگی، سن یائسگی، نژاد، گروه‌های خونی، سن شروع بیماری، متاستاز در غدد لنفاوی بود که از طریق مصاحبه با بیماران و اعضای خانواده به دست آمد. سپس ۳ میلی لیتر خون محیطی از جامعه مورد مطالعه جمع آوری و تا زمان آزمایش‌های ژنومیک و تجزیه و تحلیل ژنوتایپی نگهداری شد.

به منظور شناسایی هر گونه جهش و گوناگونی در ژن ESR1 اگزون ۸ در جامعه ایران، غربالگری نمونه‌های DNA اولیه برای کل منطقه اگزون ۸ با استفاده از روش PCR پلی مورفیسم ساختار سه بعدی تک رشته DNA (SSCP) استفاده شد. در این مرحله مجموعاً ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۴۷ نفر به عنوان گروه شاهد مورد بررسی ژنتیکی قرار گرفتند. DNA ژنومی از سلول‌های خون مطابق با دستورالعمل کارخانه‌ی سازنده‌ی کیت استخراج DNGTM (.Cinnagen Inc، تهران، ایران) استخراج شد. سپس جهت تعیین ژنوتیپ، ۵۰ نانوگرم DNA ژنومی برای انجام PCR مورد استفاده قرار گرفت. پرایمرها بر اساس مطالعه Hsiao و همکاران(۱۴) انتخاب شدند:

Forward primer 5`– CTGTGTCTTCCCACCTACAG -3` (۳۳۷–۳۵۶)

Reverse primer 5`– GGGTAAAATGCAGCAGGGATT- 3` (۶۲۱–۶۴۱)

PCR در ۳۰ دوره به شکل زیر انجام شد: ۳۰ ثانیه در دمای C °۹۵، ۳۰ ثانیه در C °۵۸ و ۴۰ ثانیه در C°۷۲. جدایی الکتروفورتیک مطلوب برای SSCP در ژل پلی اکریل آمید ۸٪(۱۹: ۱ آکریل آمید: بیس آکریل امید) در بافر تریس- بورات (mmol/l Tris-borate and 2 mmol/l EDTA) در ۲۰۰ ولت به مدت ۲ ساعت با ۲۵۰ ولت به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۱۶ درجه سانتی گراد انجام شد. پس از الکتروفورز، باند DNA روی ژل با استفاده از ۰/۱٪ نیترات نقره رنگ آمیزی شد. نمونه‌های PCR که جابه جایی باند در روی ژل داشتند پس از تصفیه از روی ژل آگارز با استفاده از کیت استخراج DNA، Fermenta # K0153، آلمان، به طور مستقیم با پرایمر Forward و بر اساس روش استاندارد Sequencing kit big dye terminator V3.1 Cycle در دستگاه تعیین توالی (Applied Biosystem Kit, Microgen Co., USA ABI 3130XL) (16capillaries) توالی یابی شد و جهت تایید توالیهای پلی مورفیسم بدست آمده، محصول PCR با استفاده از کیت خالص سازی QIAGEN cat. #28104, USA (از طریق شرکت زیست باران ایران) تخلیص شده و مجدداً با پرایمرReverse تعیین توالی گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS- ۱۶ و آزمون کای اسکوئر($\chi 2$) تجزیه و تحلیل شدند و نسبت شانس(OR) نیز محاسبه گردید. سطح معنی داری آزمون‌ها کمتر از ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵۰ بیمار با متوسط سن ۱۱/۴۳± ۴۷/۴۹ سال و ۱۴۷ زن سالم با متوسط سن ۱۰/۵۴± ۴۰/۷۵ سال شرکت کردند. جدول ۱ توزیع فراوانی ویژگی‌های دموگرافیک و عوامل خطر عمده در ابتلا به سرطان پستان از جمله BMI، سن در زمان شروع قاعدگی، گروه‌های خونی ABO در جمعیت مورد مطالعه گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. توزیع فراوانی همه ویژگی‌های ذکر شده در بین افراد مبتلا و شاهد از نظر آماری معنی دار بود($P<۰/۰۵$).

جدول ۱: توزیع فراوانی انتخاب شده ویژگی‌های دموگرافیک و عوامل خطر عمده در جمعیت مورد مطالعه مبتلا به سرطان پستان در مقابل گروه شاهد

مشخصات	مورد	کنترل	مجموع	نتیجه آزمون*
سن(سال)	***درصد***	***درصد***	***درصد***	
=/<۴۰	۴۱/۳	۵۷/۳	۵۰/۵	χ^2=۷/۴۱۷
>۴۰	۵۸/۷	۴۲/۷	۴۹/۵	P=۰/۰۰۶
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
BMI (kg/m^2)				
(زیر وزن طبیعی) ۱۸/۵ =/<	۳/۳	۶/۱	۴/۷	χ^2=۲۱/۶۶۳
(وزن طبیعی) ۲۴/۹-۱۸/۶	۳۸/۰	۶۱/۲	۵/۴۹	P=۰/۰۰۱
(اضافه وزن) ۲۹/۹-۲۵	۳۶/۷	۲۳/۸	۳۰/۰	
(چاق) ۳۰<	۲۲/۰	۸/۹	۱۵/۵	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
شغل				
خانه دار	۸۶/۰	۱۸/۳	۵۲/۵	χ^2=۱۳۷/۶۴۲
دانشجو	۳/۱	۲۱/۸	۱۱/۵	P=۰/۰۰۱
سایر	۱۲/۷	۹۵/۹	۳۶	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
دین				
مسلمان	۹۸/۷	۹۹/۳	۹۹/۰	χ^2=۰/۱۳۶
غیر مسلمان	۱/۳	۰/۷	۱/۰	P=۰/۵۴۷
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
سن اولین قاعدگی(سال)				
=/<۱۲	۴۰/۰	۲۴/۵	۳۲/۳	χ^2=۸/۱۶۵
>۱۲	۶۰/۰	۷۵/۵	۶۷/۷	P=۰/۰۰۴
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
وضعیت تاهل				
متاهل	۹۳/۳	۶۷/۳	۸۰/۵	χ^2=۱/۹۹۲
مجرد	۶/۷	۳۲/۷	۱۹/۵	P=۰/۰۰۱
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
سن ازدواج(سال)				
=/<۲۰	۶۵/۷	۴۰/۴	۵۵/۲	χ^2=۱۴/۹۶۲
>۲۰	۳۴/۳	۹۵/۶	۴۴/۸	P=۰/۰۰۱
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	

تعداد زایمان (افراد متاهل)				
۰	۴/۳	۵/۱	۴/۶	χ^2=۴۳/۴۹۱
۱	۶/۴	۳۷/۴	۱۹/۳	P= ۰/۰۰۱
۲	۱۵/۰	۲۹/۲	۲۰/۹	
۳>/=	۷۴/۵	۲۸/۳	۵۵/۲	
مجموع	**۱۰۰**	**۱۰۰**	**۱۰۰**	
تعداد کودکان(افراد متاهل)				
۰	۴/۳	۵/۱	۴/۶	χ^2=۳۸/۲۸۵
۱	۷/۱	۳۸/۴	۲۰/۱	P=۰/۰۰۱
۲	۲۱/۴	۳۱/۳	۲۵/۵	
۳>/=	۶۷/۲	۲۵/۲	۴۹/۸	
مجموع	**۱۰۰**	**۱۰۰**	**۱۰۰**	
وضعیت یائسگی				
بلی	۳۹/۳	۱۲/۲	۲۵/۹	χ^2=۲۸/۳۶۷
خیر	۶۰/۷	۸۷/۸	۷۴/۱	P=۰/۰۰۱
مجموع	**۱۰۰**	**۱۰۰**	**۱۰۰**	
نژاد				
عرب و ارمنی	۲/۰	-	۱/۰	
فارس	۴۰/۰	۵۹/۹	۴۹/۸	χ^2=۷/۳۵۱
لر و کرد	۱۲/۰	۶/۱	۹/۱	P=۰/۰۰۷
ترک	۳۰/۷	۲۶/۵	۲۸/۶	
گیلکی و مازندرانی	۱۵/۳	۷/۵	۱۱/۵	
مجموع	**۱۰۰**	**۱۰۰**	**۱۰۰**	
گروه‌های ABO و RH خون				
A^+	۱۸/۰	۲۶/۵	۲۲/۲	
B^+	۸/۰	۲۱/۱	۱۴/۵	
AB^+	۴/۰	۱۰/۲	۷/۱	χ^2=۲۵/۱۴۴
O^+	۶۶/۷	۳۲/۰	۴۹/۵	P=۰/۰۲۳
A^-	-	۲۴/۷	۱/۴	
B^-	۱/۳	۲/۷	۲/۰	
AB^-	-	۰/۷	۰/۳	
O^-	۲/۰	۴/۱	۳/۰	
مجموع	**۱۰۰**	**۱۰۰**	**۱۰۰**	

گروه خون ABO				
A	۱۸/۰	۲۹/۲	۲۳/۶	
B	۹/۳	۲۳/۸	۱۶/۵	χ^2=۳۳/۲۰۱
AB	۴/۰	۱۰/۹	۷/۴	P=۰/۰۰۱
O	۶۸/۷	۳۶/۱	۵۲/۵	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
گروه های خون RH				
مثبت	۹۶/۷	۹۸/۸	۹۳/۳	χ^2=۵/۸۱۳
منفی	۳/۳	۱۰/۲	۶/۷	P=۰/۰۱۶
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
سابقه خانوادگی سرطان پستان				
درجه اول خانواده را تحت تاثیر قرار می دهد	۱۲/۷	-	۶/۴	χ^2=۱۹/۸۹۳
تحت تاثیر قرار نمی دهد	۸۷/۳	۱۰۰	۹۳/۶	P=۰/۰۰۱
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	
سابقه خانوادگی بستگان درجه اول به سرطان پستان				
مادر	۵/۳	-	۲/۷	
خواهر	۴/۰	-	۲/۰	
دختر	۲/۷	-	۱/۴	χ^2=۲۷/۲۳۲
مادر و خواهر	۰/۷	-	۰/۳	P=۰/۰۰۱
تحت تاثیر قرار نمی دهد	۸۷/۳	۱۰۰	۹۳/۶	
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	

***X²**

اگزون ۸ در ژن ESR1 در میان ۲۹۷ زنان ایرانی(۱۵۰ بیماران مبتلا به سرطان پستان و ۱۴۷ فرد سالم) جهت یافتن هر نوع گوناگونی(جهش یا نوع پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی(SNP)) توسط PCR SSCP و تعیین توالی DNA غربالگری شد.

در حالی که جهش جدیدی در جمعیت ایرانی مورد مطالعه دیده نشد، اما پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی(SNP) ساکت در کدان ۵۹۴ (ACG→ACA) و rs2228480 (dbSNP128)، که در آن نوکلئوتید G به A تبدیل شده است، مشاهده گردید که فراوانی بسیار متفاوتی را بین بیماران مبتلا به سرطان با ۴۸٪ و شاهد ۱/۴٪ نشان می‌دهد.

فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم G →A در جمعیت مورد مطالعه شامل گروه بیمار و گروه شاهد در حضور و عدم حضور عوامل خطر در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: توزیع فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی استروژن گیرنده α اگزون ۸، کدان ۵۹۴(ACG / ACA) در جمعیت مورد مطالعه؛ سرطان پستان در مقابل گروه شاهد و موارد ابتلا به سرطان سینه را در حضور در مقابل عدم وجود عوامل خطر عمده

کدان	۵۹۴	ER–α ژنوتیپ			ER–α آلل	
مشخصات		a	b	c	d	e
سرطان پستان						
مورد	(n=۱۵۰)	۶۸(۴۵/۳%)	۷۲(۴۸/۰%)	۱۰(۷/۶%)	۲۰۸(۶۹/۳%)	۹۲(۳۰/۷%)
کنترل	(n=۱۴۷)	۱۴۵(۹۸/۶%)	۲(۱/۴%)	-	۲۹۲(۹۹/۳%)	۲(۰/۷%)
		χ^2=۲۷/۰۳۵, P=۰/۰۰۱			χ^2=۱۰۰/۲۳۲, P=۰/۰۰۱	
سن اولین قاعدگی (سال)						
=/<۱۲	(n=۶۰)	۲۱(۳۵/۰%)	۲۹(۴۸/۳%)	۱۰(۱۶/۷%)	۷۱(۵۹/۲%)	۴۹(۴۰/۸%)
>۱۲	(n=۹۰)	۴۷(۵۲/۲%)	۴۳(۴۷/۸%)	-	۱۳۷(۷۶/۱%)	۴۳(۲۳/۹%)
		χ^2=۱۷/۳۵۸, P=۰/۰۰۱			χ^2=۹/۷۲۳, P=۰/۰۰۲	
نژاد						
عرب و ارمنی	(n=۳)	-	۱(۳۳/۳%)	۲(۶۶/۷%)	۱(۱۶/۷%)	۵(۸۳/۳%)
فارس	(n=۶۰)	۲۳(۳۸/۳%)	۳۱(۵۱/۷%)	۶(۱۰/۰%)	۷۷(۶۴/۲%)	۴۳(۳۵/۸%)
لر و کرد	(n=۱۸)	۱۰(۵۵/۶%)	۷(۳۸/۹%)	۱(۵/۵%)	۲۷(۷۵/۰%)	۹(۲۵/۰%)
ترک	(n=۴۶)	۲۴(۵۲/۲%)	۲۱(۴۵/۷%)	۱(۲/۱%)	۶۹(۷۵/۰%)	۲۳(۲۵/۰%)
گیلکی و مازندرانی	(n=۲۳)	۱۱(۴۷/۸%)	۱۲(۵۲/۲%)	-	۳۴(۳۷/۹%)	۱۲(۲۶/۱%)
		P=۰/۰۰۲ ،χ^2=۹ /۶۰۲			χ^2=۵/۴۹۴, P=۰/۰۱۹	
سابقه خانوادگی به سرطان پستان						
درجه اول خانواده را تحت تاثیر قرار می دهد	(n=۱۹)	۷(۳۶/۸%)	۱۱(۵۷/۹%)	۱(۵/۳%)	۲۵(۶۵/۸%)	۱۳(۳۴/۲%)
تحت تاثیر قرار نمی‌دهد	(n=۱۳۱)	۶۱(۴۶/۶%)	۶۱(۴۶/۶%)	۹(۶/۸%)	۱۸۳(۶۹/۸%)	۷۹(۳۰/۲%)
		χ^2=۰/۸۵۴, P=۰/۶۵۲			χ^2=۰/۲۵۷, P=۰/۶۱۲	
متاستاز غدد لنفاوی						
بلی	(n=۲۳)	۱۱(۴۷/۸%)	۱۰(۴۳/۵%)	۲(۸/۷%)	۳۲(۹۶/۶%)	۱۴(۳۰/۴%)
خیر	(n=۱۲۷)	۵۷(۴۴/۹%)	۶۲(۴۸/۸%)	۸(۶/۳%)	۱۷۶(۶۹/۳%)	۷۸(۳۰/۷%)
		χ^2=۰/۳۲۱, P=۰/۸۵۲			χ^2=۰/۰۰۱, P=۰/۹۷	

ژنوتیپ a نرمال ACG / ACG، ژنوتیپ B هتروزیگوت ACG / ACA، ژنوتیپ C هموزیگوت ACA / ACA،[e] آلل نرمال ACG، [d] آلل جهش یافته ACA

چنانچه در جدول ۲ مشاهده می‌شود، فراوانی ژنوتیپ نرمال(ACG / ACG) ۴۵/۳٪ در گروه بیماران و ۹۸/۶٪(دو برابر بالاتر) در گروه شاهد و فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت(ACG / ACA) در افراد شاهد(۱/۴٪) و در بیماران مبتلا به سرطان(۴۸٪) است و این اختلاف فاحش بین

گروه‌های مورد و شاهد از نظر آماری معنی دار نیز بود (۲۷/۰۳۵ = χ^2, ۰/۰۰۱ = P). فراوانی ژنوتیپی برای ژنوتیپ هموزیگوت(ACG / ACG) تنها در بیماران مبتلا به سرطان(۶/۷٪) یافت شد. همچنین، فراوانی آلل جهش یافته(ACA) در کدان ۵۹۴ نیز به طور معنی داری در بیماران مبتلا به سرطان(۳۰/۷٪) نسبت به افراد شاهد بیشتر بود(۰/۷٪) (۱۰۰/۲۳۲ = χ^2, ۰/۰۰۱ = P).

فراوانی ژنوتیپی از نوع هتروزیگوت، در کدان ۵۹۴ در بیماران مبتلا به سرطان با شروع قاعدگی ۱۲ سال یا کمتر(۴۸/۳٪)، به عنوان یکی از عوامل خطر مهم در ابتلا به سرطان پستان، نسبت به بیماران با سن شروع قاعدگی بالای ۱۲ سال(۴۷/۸٪) بالاتر بود. علاوه بر این، همه افراد هموزیگوت برای کدان ۵۹۴(ACA / ACA) در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان با سن شروع قاعدگی ۱۲ سال یا کمتر قرار داشتند(۱۷/۳۵ = χ^2, ۰/۰۰۱ = P). فراوانی آلل جهش یافته(ACA) در کدان ۵۹۴ به طورقابل توجهی(دو برابر) در بیماران مبتلا به سرطان با سن شروع قاعدگی ۱۲ سال یا کمتر، نسبت به بیمارانی با سن شروع قاعدگی بالای ۱۲ سال(۹/۷۲۳ = χ^2 , ۰/۰۰۲ = P) بالاتر بود. یکی دیگر از صفاتی که در آن فراوانی آللی و ژنوتیپی از نظر آماری تفاوت معنی داری را نشان داد، قومیت بود. چنانچه جدول ۲ نشان می‌دهد، فراوانی ژنوتیپی از نوع هتروزیگوت، در کدان ۵۹۴ به طور قابل توجهی در قوم فارس با ۵۱/۷٪ و گیلکی و مازنی با ۵۲/۲٪ در مبتلایان به سرطان پستان نسبت به گروه شاهد و دیگر قوم‌ها بالاتر بود. در مقابل، فراوانی ژنوتیپی از نوع هموزیگوت در کدان ۵۹۴ در قوم عرب و ارمنی(۶۶/۷٪) نسبت به سایر قوم‌ها در مبتلایان به سرطان پستان نسبت به گروه شاهد به میزان قابل توجهی بالاتر بود (۹/۶۰۲= χ^2, ۰/۰۰۲= P). به علاوه، فراوانی آلل جهش یافته(ACA) نیز در دو قوم عرب و ارمنی به طور معنی داری در مبتلایان به سرطان پستان نسبت به گروه شاهد و دیگر قوم‌ها بالاتر بود(در حدود سه برابر) (۸۳/۳٪) به (۵.۴۹۴= χ^2, ۰/۰۱۹= P).

جدول ۳: تخمین خطر برای ویژگی‌های دموگرافیک انتخابی و عوامل خطر عمده با ژنوتیپ‌های مختلف گیرنده استروژن α اگزون ۸، کدان ۵۹۴

سرطان پستان ژنوتیپ	بلی n=۱۵۰	خیر n=۱۴۷	مقدار *P*	OR *(95% CI)
نرمال [a]	۶۸(۳۱/۹%)	۱۴۵(۶۸/۱%)		۱/۰(مرجع)
هتروزیگوت [b]	۷۲(۹۷/۳%)	۲(۲/۷%)	۰/۰۰۱	۰/۰۱۳(۰/۰۰۳-۰/۰۵۵)
هموزیگوت [c]	۱۰(۱۰۰%)	-		-
متاستاز غدد لنفاوی ژنوتیپ	بلی n=۲۳	خیر n=۱۲۷	مقدار *P*	OR (۹۵% CI)
نرمال	۱۱(۱۶/.۲%)	۵۷(۸۳/۸%)		۱/۰(مرجع)
هتروزیگوت	۱۰(۱۳/۹%)	۶۲(۸۶/۱%)	۰/۸۵۲	۱/۱۹۶(۰/۴۷۳-۳/۰۲۹)
هموزیگوت	۲(۲۰/۰%)	۸(۸۰/۰%)		۰/۷۷۲(۰/۱۴۴-۴/۱۳۶)

[a] Genotype normal, ACG/ACG, [b] Genotype heterozygote, ACG/ACA, [c]Genotype homozygote, ACA/AC
*Odds Ratio

هنگامی که در جدول ۳ برآورد خطر خصوصیات دموگرافیک و عوامل اصلی خطر ابتلا به سرطان پستان در مقایسه با فراوانی ژنوتیپهای مختلف برای کدان ۵۹۴ اگزون ۸ مورد بررسی قرار می‌گیرد، توزیع فراوانی آنها در دو گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی داری را نشان می‌دهد(P=۰/۰۰۱). خطر برآورد شده در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد شاهد هتروزیگوت برای پلی مورفیسم کدان ۵۹۴ بسیار بالاتر بود(سی و شش برابر) (۰/۰۰۳–۰/۰۵۵ ٪۹۵ CI و OR=۰/۰۱۳) در مقایسه با افراد هموزیگوت که همه در میان بیماران مبتلا به سرطان(۱۰۰٪) مشاهده شدند. تنها ارتباط معنی دار(P=۰/۰۰۱) برای سن شروع قاعدگی ۱۲ سال و کمتر و بالای ۱۲ سال یافت شد. به طوری که خطر برآورد شده برای توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های طبیعی و هتروزیگوت در سن شروع قاعدگی ۱۲ سال و کمتر و بالای ۱۲ سال تقریباً یکسان است. این در حالی است که خطر برآورد شده برای افراد طبیعی هموزیگوت در کدان ۵۹۴ با سن شروع قاعدگی ۱۲ سال و کمتر در مقایسه با سن شروع قاعدگی بالای ۱۲ ساله دو برابر کمتر است(۰/۳۳۰–۱/۳۳۱ ٪۹۵ CI و OR=۰/۰۱۳). علاوه بر این، تمام افراد هموزیگوت در کدان ۵۹۴ سن شروع قاعدگی ۱۲ سال و کمتر را داشتند.

مطالعه آلل جهش یافته ACA در جدول ۳ نشان می‌دهد که هر چه فراوانی این آلل بیشتر باشد، احتمال متاستاز غدد لنفاوی(LN) در بیمار کمتر است.

بحث

پلی مورفیسم ژن ESR1 در ارتباط با سرطان پستان در مطالعات قبلی و تفاوت‌های غیر قابل توضیح بین جوامع آسیایی و غربی در عوامل موثر در بروز و نشانه‌های بیماری سرطان پستان، موجب شد تا به کمک روش PCR به تجزیه و تحلیل پلی مورفیسم در ژن ESR1 و به بررسی احتمال وجود عامل و یا عوامل ژنتیکی ناشناخته‌ای در ژنوم جمعیت زنان ایران پرداخته شود. لازم به ذکر است که هر دو کدان ACG و ACA، اسید آمینه ترئونین را کد می‌کنند، که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده‌اند(۲۵و۲۴و۱۶–۱۴). اگرچه، تعیین ژنوتیپ مبتنی برروش SSCP–PCR، به تشخیص هیچ جهش جدیدی نینجامید، اما این غربالگری حضور یک پلی مورفیسم تک نوکلئوئیدی ساکت(SNP) در کدان ۵۹۴ (AGA → ACG) (A / G، T3242T) را در جمعیت ایران نشان داد که قبلاً نیز درجامعه‌ی زنان مبتلا به سرطان در ایالات متحده آمریکا، استرالیا و تایوان گزارش شده است(۳۰–۲۶و۱۴).

تفاوت فراوانی آلل جهش یافته(ACA) بین گروه بیمار و گروه شاهد(۳۰/۷٪ و ۰/۷٪) قابل ملاحظه بود، به طوری که فراوانی آلل جهش یافته بدست آمده در جمعیت ایران در مقایسه با آنچه که قبلاً در ایالات متحده آمریکا(۱۹ درصد)، استرالیا(۲۴ درصد)، و تایوان (۱۸/۵ درصد) گزارش شده است، بیشتر بود(۱۴). به تازگی پژوهش مشابهی در بین ایالات شمالی زنان هندوستان نشان می‌دهد که در ژنوتیپ هموزیگوت موتاسیون یافته، احتمال بروز سرطان پستان ۶/۴ برابر بیشتر است تا ژنوتیپ طبیعی؛ و همچنین فراوانی آلل موتاسیون یافته در میان بیماران دو برابر بیش از افراد سالم است(۳۶٪ در مقابل ۱۹٪)(۲۱). به این ترتیب، جمعیت ایران یک الگوی متفاوتی از پلی مورفیسم ژن ESR1 را نشان می‌دهد.

فراوانی آلل جهش یافته(ACA) در کـدان ۵۹۴ در بیماران مبتلا به سرطان پستان با دو عامل خطر مهم، سن شروع قاعدگی ۱۲ سال یا پایین‌تر و نژاد(عرب و ارمنی) نسبت به گروهای دیگر با تفاوتی از لحاظ آماری معنی دار، بالاتر بود(دو و سه بـرابر) (به ترتیب χ^2= ۹/۷۳۲ ، P= ۰/۰۰۲ و χ^2= ۵/۴۹۴ ، P= ۰/۰۱۹).

متاستاز غدد لنفاوی، یک شاخص مهم در هنگام تصمیم گیری بـرای انجـام شیـمی درمـانی است (۳۵-۳۱). اندازه بزرگ تومور در سرطان پستان اولیه با افزایش بروز متاستاز غدد لنفاوی مرتبط است(۱۷). از آنجایی که خطر برآورد شده برای افراد هتروزیگوت در کدان ۵۹۴ تـا شـش برابر کمـتر(OR=۱/۱۹۶ ,CI ۹۵٪ ۰/۰۲۹-۰/۴۷۳) و برای افراد هموزیگوت(ACA/ACA) در کدان ۵۹۴ تا چهار برابر کمتر(OR=۰/۷۷۲ ,CI ۹۵٪ ۴/۱۳۶-۰/۱۴۴) نسـبـت بـه افـراد طبیـعی (ACG/ACG) بـود (تفاوت معنی دار نبود P=۰/۸۵۲). بنابراین، هرچه فراوانی آلل جهش یافته(ACA) بیشتر باشد، احتمال متاستاز غدد لنفاوی کمتر خواهد بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که این پلی مورفیسم تک نوکئوئیدی(SNP) خاص ممکن است دقت پیش بینی متاستاز غدد لنفاوی را در سرطان پستان افزایش دهد. اگر چه هنوز ارتباط بین پلی مورفیسم‌های ساکت و فنوتیپ نامشخص است، اما یکی از احتمالات، آن است که پلی مورفیسم ساکت در ارتباط با یک جهش ژنتیکی دیگر می‌تواند به طور مستقیم در فنوتیپ سرطان پستان تاثیر بگذارد. احتمال دیگر آن است که ساختار نوکلئوتیدی در محل ژن ساکت می‌تواند سطح بیان ژن ER-α را تغییر داده و در نتیجه منجر بـه متـاسـتاز LN در سرطان پستان شود(۱۴).

فراوانی آلل ACA در کدان ۵۹۴ در جمعیت ایرانی مورد مطالعه نسبت به جوامع غربی بسیار بیشتر بود. این یافته‌ها، همراه با میزان بروز نسبتاً پایین سرطان پستان در ایران، حاکی از آن است که این SNP، حفاظی علیه سرطان پستان در این جمعیت می‌باشد.

نتیجه گیری

فراوانی آلل جهش یافته(ACA) در کدان ۵۹۴ به طور قابل توجهی(دو برابر) در بیماران مبتلا به سرطان با سن شروع قاعدگی ۱۲ سال یا کمتر، نسبت به بیمارانی با سن شروع قاعدگی بالای ۱۲ سال بالاتر بود. علاوه براین، فراوانی آلل جهش یافته(ACA) نیز در دو قوم عرب و ارمنی به طور معنی داری در مبتلایان به سرطان پستان نسبت به گروه شاهد و دیگر قوم‌ها بالاتر بود. همچنین هر چه فراوانی آلل ACA بیشتر باشد، احتمال متاستاز غدد لنفاوی در بیمار کمتر است.

مطالعه حاضر به دلیل محدود بودن حجم نمونه، در بخش ارتباط بین متاستاز غدد لنفاوی و فراوانی آلل جهش یافته ACA در کدان ۵۹۴ نیازمند تایید بیشتری است و این امر به عنوان بخشی از کارهای پژوهش در آینده می‌تواند مورد توجه قرار گیرد، زیرا تعیین SNP از طریق خون محیطی یک گزینه بسیار عملی و غیر تهاجمی برای ارزیابی و تصمیم گیری قبل از هر عمل جراحی است.

تشکر و قدر دانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که با حمایت و تامین هزینه‌ها انجام طرح شماره ۸۴-۰۱-۳۱-۳۰۵۴ را امکـان پـذیر

نموده‌اند متـواضعـانه قـدردانی می‌نمائیم. همچنین از خانم‌ها الهام فرازنده و معصومه جعفری افتخار از آزمایشگاه سانترال مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره) که در تهیه نمونه‌های خون بیماران و مهندس رویا شریفیان که در تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها ما را صمیمانه یاری نمودند بسیار سپاس گزاریم.

منابع

1. Abbasi S, Azimi C, Othman F, Einollahi N, Dashti N, Nabatchian F, et al. Risk factors for breast cancer in Iranian women: A case control study. International Journal of Cancer Research 2009; 5(1): 1-11.

2. Lipphardt MF, Deryal M, Ong MF, Schmidt W & Mahlknecht U. ESR1 single nucleotide polymorphisms predict breast cancer susceptibility in the central European caucasian population. International Journal of Clinical & Experimental Medicine 2013; 6(4): 282-8.

3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: An epidemiological review. The Breast Journal 2007; 13(4): 383-91.

4. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A & Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: Result of a multi- cancer study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2004; 5(1): 24-7.

5. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor ß gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1997; 82(12): 4258-65.

6. Murphy LC, Dotzlaw H, Leygue E, Douglas D, Coutts A & Watson PH. Estrogen receptor variants and mutations. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 1997; 62(5-6): 363-72.

7. Herynk MH & Fuqua SA. Estrogen receptor mutations in human disease. Endocrine Reviews 2004; 25(6): 869-98.

8. Dotzlaw H, Leygue E, Watson PH & Murphy LC. Expression of estrogen receptor-beta in human breast tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1997; 82(7): 2371-4.

9. Hu YF, Lau KM, Ho SM & Russo J. Increased expression of estrogen receptor in chemically transformed human breast epithelial cells. International Journal of Oncology 1998; 12(6): 1225-8.

10. Iwao K, Miyoshi Y, Egawa C, Ikeda N & Noguchi S. Quantitative analysis of estrogen receptor-beta mRNA and its variants in human breast cancers. International Journal of Cancer 2000; 88(5): 733-6.

11. Henderson BE & Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis 2000; 21(3): 427-33.

12. Abbasi S, Azimi C, Othman F, Noori Daloii MR, Ashtiani ZO, Mojarrad M, et al. Estrogen receptor – α gene codon 10 (T392C) polymorphism in Iranian women with breast cancer: A case study. Trends in Molecular Science 2009; 1(1): 1-10.

13. Brinton L, Lacey JJ & Devesa SS. Epidemiology of breast cancer. Cancer of the breast. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002: 111-32.

14. Hsiao WC, Young KC, Lin SL & Lin PW. Estrogen receptor-α polymorphism in a Taiwanese clinical breast cancer population: A case–control study. Breast Cancer Research 2004; 6(3): 180-6.

15. Curran JE, Lea RA, Rutherford S, Weinstein SR & Griffiths LR. Association of estrogen receptor and glucocorticoid receptor gene polymorphisms with sporadic breast cancer. International Journal of Cancer 2001; 95(4): 271-5.

16. Vasconcelos A, Medeiros R, Veiga I, Pereira D, Carrilho S, Palmeira C, et al. Analysis of estrogen receptor polymorphism in codon 325 by PCR-SSCP in breast cancer: Association with lymph node metastasis. Breast Journal 2002; 8(4): 226-9.

17. Helding N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. Physiological Reviews 2007; 87(3): 905-31.

18. Holts F, Stahl PR, Ruiz C, Hellwinkel O, Jehan Z, Wendland M, et al. Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. Nature Genetics 2007; 39(5): 655-60.

19. Wang J, Hguchi R, Modugno F, Li J, Umblas N, Lee J, et al. Estrogen receptor alpha haplotypes and breast cancer risk in older caucasian women. Breast Cancer Research Treat 2007; 106(2): 273-80.

20. Slattery ML, Sweeney C, Herrick J, Wolff R, Baumgrtner K, Giuliano A & Byers T. ESR1, AR, body size, and breast cancer risk in Hispanic and- Hispanic white women living in the Southwestern United State. Breast Cancer Research Treat 2007; 105(3): 327-35.

21. Sobti RC, Askari M, Nikbakht M, Singh N, Sharma SC & Abitew AM. Genetic variants of EGFR (142285G>A) and ESR1 (2014G>A) gene polymorphisms and risk of breast cancer. Molecular and Cellural Biochemistry 2012; 369(1-2): 217-25.

22. Gonzalez- Zuloeta Ladd AM, Vasquez AA, Rivadeneira F, Siemes C, Hofman A, Stricker BHC, et al. Estrogen receptor a polymorphisms and post menopausal breast cancer risk. Breast Cancer Research Treat 2008; 107(3): 415-9.

23. Einarsdottir K, Darabi H, Li Y, Low YL, Li YQ, Bonnard C, et al. ESR1 and EGF genetic variation in relation to breast cancer risk and survival. Breast Cancer Research 2008; 10(1): 15.

24. Southey MC, Batten LE, McCredie MR, Giles GG, Dite G, Hopper JL, et al. Estrogen receptor polymorphism at codon 325 and risk of breast cancer in women before age forty. Journal of the National Cancer Institute 1998; 90(7): 532-6.

25. Kang HJ, Kim SW, Kim HJ, Ahn SJ, Bae JY, Park SK, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor-alpha gene and breast cancer risk. Cancer Letters 2002; 178(2): 175-80.

26. Abbasi S & Azimi C. Genetic polymorphisms in the estrogen receptor –α gene codon 325 (CCC/CCG) and risk of breast cancer among Iranian women: A case control study. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran 2009; 23(2): 75-82.

27. Abbasi S, Ismail P, Othman F, Rosli R & Azimi C. Estrogen receptor – α gene codon 594 (G3242A) polymorphism among Iranian women with breast cancer: A case control study. Asian Journal of Scientific Research 2009; 1(2): 51-60.

28. Abbasi S. Estrogen receptor- beta gene polymorphism in women with breast cancer at the Imam Khomeini hospital complex, Iran. BMC Medical Genetics 2010; 11(1): 109.

29. Koukouras D, Marioli DJ, Papadopoulos K, Adonakis GL, Armeni AK, Georgopoulos NA, et al. Association of estrogen receptor alpha (ERα) gene polymorphisms with endometrial thickness and lipid profile in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors. Gynecol Endocrinol 2012; 28(11): 859-62.

30. Li Y, Wedrén S, Li G, Charn TH, Desai KV, Bonnard C, et al. Genetic variation of ESR1 and its co-activator PPARGC1B is synergistic in augmenting the risk of estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Research 2011; 13(1): 10.

31. Ramalhinho AC, Marques J, Fonseca-Moutinho JA & Breitenfeld L. Genetic polymorphism of estrogen receptor alpha -397 PvuII (T>C) and -351 XbaI (A>G) in a portuguese population: Prevalence and relation with breast cancer susceptibility. Molecular Biology Reports 2013; 40(8): 5093-103.

32. Abbasi S, Nouri M & Azimi C. Estrogen receptor genes variations and breast cancer risk in Iran. International Journal of Clinical & Experimental Medicine 2012; 5(4): 332-41.

33. Chattopadhyay S, Siddiqui S, Akhtar MS, Najm MZ, Deo SV, Shukla NK, et al. Genetic polymorphisms of ESR1, ESR2, CYP17A1, and CYP19A1 and the risk of breast cancer: A case control study from North India. Tumour Biology 2014; 35(5): 4517-27.

34. Barzan D, Veldwijk MR, Herskind C, Li Y, Zhang B, Sperk E, et al. Comparison of genetic variation of breast cancer susceptibility genes in Chinese and German populations. European Journal of Human Genetics 2013; 21(11): 1286-92.

35. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Bruzzi P, et al. Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. European Journal of Surgical Oncology 1998; 24(2): 104-9.

rs2228480 Polymorphism In ESR1 Gene And Risk Of Breast Cancer

Abbasi Sakineh[1](Ph.D) - Ismail Patimah[2](Ph.D) – Azimi Cyrus[3](M.D.)
Nabatchian Fariba[4](Ph.D) – Kalbasi Samira[5](DVM.)

1 Assisstant Professor, Medical Biotechnology Department, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 Professor, Biomedical Sciences Department, School of Medicine & Health Sciences, University Putra Malaysia, Serdang, Malaysia
3 Associtae Professor, Genetics Department, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4 Assisstant Professor, Laboratory Sciences Deparment, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5 Veterinary Doctor, School of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract

Received : Sep 2014
Accepted : Des 2014

Background and Aim: ESR1 gene polymorphism has been found to be associated with breast cancer and clinical features of the disease in Caucasians. Genomic data for ESR1 in either population is therefore of value in the clinical setting for that ethnic group. In this study association of polymorphism in ESR1 gene with breast cancer risk was investigated.

Materials and Methods: A case-control study was conducted to establish a database of ESR1 polymorphisms in Iranian population. The ESR1 gene was scanned in Iranian patients newly diagnosed with invasive breast tumors, (150 patients) and in healthy individuals (147) (healthy control individuals). PCR single-strand conformation polymorphism technology and direct sequencing was performed.

Results: The frequency of heterozygote genotype in exon 8 (ACG → ACA/) was significantly higher in breast cancer patients (48.0%) than in control individuals (1.4%). We found that mutant allele (ACA) was significantly more common in breast cancer patients with age at menarche </=12 (40.8%) than in those which their menstruation began at older than 12 years old (23.9%). The mutant allele ACA exhibited, the greater the frequency, the lesser the likelihood of LN metastasis. Our results demonstrated that this particular SNP marker may increase accuracy in predicting LN.

Conclusion: Our data suggest that ESR1 polymorphisms are correlated with various aspects of breast cancer in Iranian ESR1 genotype, as determined during pre-surgical evaluation, might represent a surrogate marker to increase predicting breast cancer in Iranian population.

Key words: Breast Cancer, Estrogen Receptor-α, Polymorphism, PCR-SSCP

* **Corresponding Author:**
Abbasi S;
E -mail:
Abbasisk@tums.ac.ir