

بررسی ارتباط پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز با خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم

موجه حاجی اسمعیل^۱ (M.Sc)، فرزانه تفویضی^{۱*} (Ph.D)، سهیلا سرمدی^۲ (M.D)

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران

۲- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سرطان دهانه رحم یکی از سرطان‌های شایع در زنان می‌باشد. فاکتورهای متعددی در ابتلا به این سرطان نقش دارند که می‌توان به عفونت پاپیلوما ویروس (HPV)، تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون غیرطبیعی پروموتور ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) و برخی پلی مورفیسم‌ها از جمله، پلی مورفیسم MTHFR C677T اشاره کرد. MTHFR آنزیمی است که در تنظیم متابولیسم فولات و متیونین نقش دارد. هدف از این تحقیق بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روی ۱۰۰ بافت سرطانی دهانه رحم و ۱۰۰ نمونه سیتولوژی زن سالم دارای پاپ اسمیر نرمال و عدم آلودگی به ویروس HPV انجام گرفت. هر دو گروه از نظر سنی بین ۲۰-۴۵ سال همسان‌سازی شدند. DNA ژنومی از نمونه‌ها استخراج شد و از نظر پلی مورفیسم MTHFR C677T بررسی شدند. جهت شناسایی پلی مورفیسم C677T از روش PCR-RFLP استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق، حاکی از وجود ارتباط معنی‌داری در ژنوتیپ‌های CT و TT و کاهش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشد. محاسبه تعادل هاردی-وینبرگ نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های مشاهده شده و پیش‌بینی شده وجود ندارد ($P > 0.05$). لذا جمعیت‌های افراد بیمار و سالم برای هر دو جایگاه ژنی در تعادل می‌باشند نتیجه‌گیری: در افراد دارای ژنوتیپ CC، افزایش خطر ابتلا به سرطان دهانه مشاهده شد. ال C، به عنوان یک ال پر خطر عمل کرده و ریسک ابتلا به بیماری را افزایش می‌دهد. ال T، به عنوان یک ال حفاظتی عمل کرده و ریسک ابتلا به بیماری را کاهش می‌دهد ($OR = 0.95$ ، $CI = 0.28 - 0.89$ ، $P = 0.028$).

واژه‌های کلیدی: سرطان دهانه رحم، پلی مورفیسم MTHFR C677T.

مقدمه

ضروری در تکوین سرطان دهانه رحم می‌باشد [۲]. HPV از طریق بیان ۲ پروتئین اولیه E6/E7 منجر به سرطان می‌شود. این پروتئین‌ها به پروتئین‌های سرکوب‌کننده سرطان از جمله P53 و رتینوبلاستوما متصل و آن‌ها را غیر فعال می‌کنند [۳]. متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون در یک شبکه اپی‌ژنتیک پیچیده، تنظیم ساختار کروماتین و رونویسی ژن را به عهده

سرطان دهانه رحم پنجمین سرطان شایع زنان در ایران است و چهارمین سرطان شایع بین (۱۵-۴۵) سال در زنان ایرانی است [۱]. فاکتورهای متعددی در ابتلا به این بیماری نقش دارند که از بین آن‌ها عفونت ویروسی Human Papilloma Virus (HPV) نقش برجسته‌ای دارد و یک عامل

پلی مورفیسیم C677T و خطر ابتلا به نئوپلازی دهانه رحم و مصرف فولیک اسید بعد از ابتلا به نئوپلازی دهانه رحم مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق، افراد مبتلا به CIN II به عنوان گروه کنترل و CIN I به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند و ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسیم CT/TT و ابتلا به CIN II حاصل شد [۱۱]. در مطالعه Tomita و همکارانش بر روی پلی مورفیسیم‌های متابولیسم فولات و ارتباط آن با رژیم غذایی فولات و ویتامین B6 و سرطان دهانه رحم، ارتباط معنی داری بین تجویز فولات و کاهش عفونت به ویروس پاپیلوما انسانی و سرطان دهانه رحم حاصل شد [۱۲]. بر اساس مطالعات ارتباط مثبتی بین غلظت فولات سرم با میزان پیشرفت CIN وجود دارد، بنابراین احتمالاً مسیر فولات در پیشرفت این بیماری مهم می‌باشد [۱۳]. هدف از تحقیق حاضر بررسی ارتباط بین پلی مورفیسیم MTHFR C677T و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشد. تحقیقات صورت گرفته در این زمینه در سراسر جهان به نتایج بسیار متفاوتی دست یافتند و هم‌چنین نتایجی در این خصوص در ایران منتشر نشده است. نتایج این تحقیق می‌تواند نتایج مثبت و ارزشمندی در زمینه تنوع ژنتیکی این ژن و فراوانی ژنوتیپ‌ها و درمان بیماران در اختیار پزشکان قرار دهد.

مواد و روش‌ها

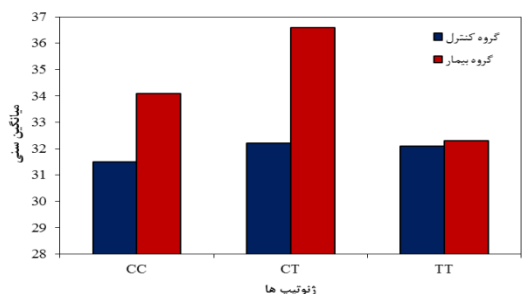
در این تحقیق، ۱۰۰ نمونه بلوک پارافین سرطان دهانه رحم از بخش پاتولوژی بیمارستان زنان میرزا کوچک خان با مطالعه پرونده‌های بیماران و بررسی لام‌های مربوطه توسط متخصص پاتولوژی با تشخیص کارسینوم مهاجم یا Invasive Carcinoma (IC) و Intraepithelial Neoplasia (CINI) از سال (۱۳۹۴-۱۳۹۲) تهیه شد. هم‌چنین ۱۰۰ زن سالم با سیتولوژی نرمال و عدم عفونت به ویروس HPV نیز به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. هر دو گروه از نظر عدم مصرف سیگار، قرص‌های ضد بارداری، قرص فولیک اسید و هم‌چنین عدم ابتلا به بیماری‌های سیستم ایمنی، یکسان‌سازی شدند. از بلوک‌های فوق، برش‌های ۱۰ میکرونی تهیه شد.

دارند. در بسیاری از سرطان‌ها، الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون، نقش‌های متفاوتی را در مراحل مختلف سرطان‌زایی بازی می‌کنند. مهم‌ترین این مکانیسم‌ها، غیر فعال‌سازی ژن سرکوب‌کننده تومور از طریق هایپرمتیلاسیون پروموتور است [۴]. متیلن تتراهیدروفولات ردوکناز (MTHFR)، آنزیمی کلیدی در متابولیسم فولات، سنتز بازهای DNA و واکنش‌های رمتیلاسیون (متیلاسیون مجدد) است که در تبدیل ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات به ۵-متیل تتراهیدروفولات نقش حیاتی دارد. متیل تتراهیدروفولات به عنوان دهنده گروه متیل به هوموسیستئین و S-آدنوزیل هوموسیستئین پلاسمای می‌باشد و سبب تبدیل هوموسیستئین به متیونین می‌شود. متیونین به نوبه خود به S-آدنوزیل متیونین که به عنوان دهنده گروه متیل در واکنش‌های متعددی عمل می‌کند، تبدیل شده و سوبستراهایی از جمله DNA، RNA، هورمون‌ها و لیپیدها را متیله می‌نماید [۵]. لذا این آنزیم دارای نقش حیاتی در متعادل کردن ذخیره گروه‌های متیل بین سنتز DNA و متیلاسیون آن می‌باشد [۶]. تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون غیرطبیعی پروموتور ژن MTHFR، موتاسیون‌ها و برخی پلی مورفیسیم‌ها از جمله، پلی مورفیسیم C677T باعث کاهش فعالیت این آنزیم می‌شوند [۷]. پلی مورفیسیم C677T با خطر ابتلا به بیماری‌های بیماری‌های قلبی-عروقی، نقص لوله عصبی در دوران جنینی و هم‌چنین سرطان در ارتباط می‌باشد [۸]. نقص شدید MTHFR با افزایش هوموسیستئین خون و ورود آن به ادرار همراه است [۹]. در مطالعه‌ای، ارتباط بین سطح هوموسیستئین و سرطان دهانه رحم مستقل از ژن متیلن تتراهیدروفولات در بانوان هندی، توسط Kohaar و همکارانش مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه بر روی افراد مبتلا به نئوپلازی داخل اپی‌تیلیومی دهانه رحمی (CINI- CINI) در مقایسه با گروه کنترل انجام شد. ارتباط معنی داری بین سطح هوموسیستئین و سرطان دهانه رحم حاصل نشد [۱۰]. در مطالعه دیگری، ارتباط متیلاسیون با PBMC L1 (Peripheral Blood Mononuclear Cell L1)

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار GraphPad Prisme 6 و POPGENE Version 1.32 انجام گرفت. از نظر آماری، $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

نتایج

عوامل متعددی در ابتلا به سرطان دهانه رحم نقش دارد از جمله می‌توان به نژاد (ژنتیک)، مصرف سیگار، استفاده از داروهای ضد بارداری (کنتراسپتیو)، سهم شریک جنسی مرد، سرکوب سیستم ایمنی و ویروس پاپیلوما انسانی اشاره کرد. در این مطالعه ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان دهانه رحم و ۱۰۰ فرد نرمال به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه در هر دو گروه، انتخاب افراد در محدوده سنی بین ۲۰ تا ۴۵ سال بود که سابقه مصرف قرص‌های ضد بارداری (بیش از ۵ سال)، سیگار و همچنین مصرف قرص فولیک اسید و هیچ بیماری سیستم ایمنی نداشتند. همان‌طور که در شکل ۱ گزارش شده است. میانگین سنی افراد با ژنوتیپ CC در گروه کنترل 31.5 ± 6.5 و در گروه بیمار 34.7 ± 6.7 سال می‌باشد. میانگین سنی افراد با ژنوتیپ CT در گروه کنترل 32.2 ± 6.7 و در گروه بیمار 36.6 ± 7.2 سال می‌باشد. میانگین سنی افراد با ژنوتیپ TT در گروه کنترل 32.1 ± 6.8 و در گروه بیمار 32.3 ± 7.2 سال می‌باشد. نتایج مربوط به میانگین سن ژنوتیپ‌های ژن MTHFR 677 در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱- میانگین سنی افراد دارای ژنوتیپ‌های CC، CT، TT ژن MTHFR 677

تکثیر ژنی ناحیه C677T ژن MTHFR با روش PCR

پس از استخراج DNA از بافت گروه بیمار و سلول‌های واژینال گروه کنترل با استفاده از جفت پرایمر برای

پارافین‌زدایی از نمونه‌ها، طبق روش استاندارد انجام شد [۱۴]. سپس به منظور استخراج DNA از کیت High-pure PCR template (Product No:11796828001) Roche preparation kit for Genomic DNA استفاده شد. کیفیت و کمیت DNA استخراج شده و میزان خلوص آن، با اندازه‌گیری نسبت جذب نوری محلول در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر توسط نانودراپ DeNovix و الکتروفورز روی ژل آگارز تعیین گردید. به منظور تعیین پلی مورفیسم C677T از روش PCR-RFLP استفاده شد. واکنش PCR توسط پرایمرهای زیر انجام شد [۱۵].

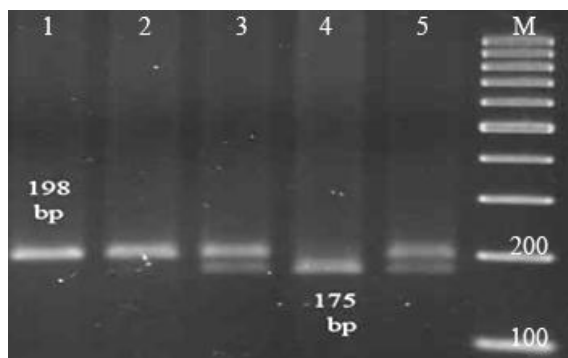
Forward: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGG-3'
Reverse: 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGT-3'

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۲۰ پیکومول از هر پرایمر، ۱۲/۵ میکرولیتر از RealQ Plus Master mix for Probe high ROX و ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک انجام شد. برنامه حرارتی PCR در جدول ۱ نمایش داده شده است.

جدول ۱. پروفایل حرارتی PCR برای پلی مورفیسم MTHFR C677T

شرایط	دما و زمان				
	واشرشت	۳۰ چرخه			طول شدن نهایی
		واشرشت	اتصال	طول شدن	
C677T	۵ دقیقه ۹۴ °C	۳۰ ثانیه ۹۴ °C	۴۰ ثانیه ۶۷ °C	۴۰ ثانیه ۷۲ °C	۵ دقیقه ۷۲ °C

سپس ۱۴ میکرولیتر از محصول (۱۹۸bp) PCR تحت اثر آنزیم Hinf I فرمنتاس، cat no: ER0801 قرار گرفت. نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای تاثیر آنزیم محدودکننده و ۲۰ دقیقه در انکوباتور ۷۰ درجه سانتی‌گراد برای غیر فعال کردن آنزیم قرار گرفتند. برای مشاهده نتایج کار ۱۸ میکرولیتر از محصول واکنش RFLP به همراه ۶ X Loading dye روی ژل آگارز ۳ درصد در کنار ۲ میکرولیتر مارکر ۱۰۰ bp الکتروفورز شدند. در اثر جابه‌جایی C با T در نوکلئوتید شماره ۶۷۷ یک جایگاه برش برای این آنزیم محدودکننده ایجاد می‌گردد. در نتیجه قطعه فوق به دو قطعه ۱۷۵ و ۲۳ جفت بازی برش داده می‌شود.



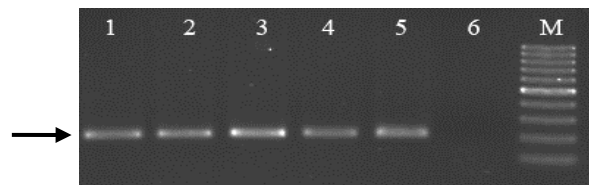
شکل ۳. اثر آنزیم *HinfI* بر روی محصول PCR پلی مورفیسم *C677T* ژن *MTHFR*. ۱، محصول PCR بدون هضم آنزیمی؛ ۲، هموزیگوت *CC* که به علت نداشتن جایگاه برش، تحت اثر آنزیم *HinfI* قرار نگرفته است؛ ۳، هتروزیگوت (*CT*) - ۴ هموزیگوت موتانت (*TT*)؛ ۵، کنترل مثبت (فرد هتروزیگوت برای جهش)؛ *M* نشان دهنده مارکر ۱۰۰ جفت بازی است.

فراوانی آللی در پلی مورفیسم *MTHFR C677T* با

استفاده از نرم افزار POPGENE Ver 1.32 فراوانی آللی در این جایگاه ژنی برای هر دو جمعیت بیمار و کنترل (سالم) محاسبه گردید. به طوری که فراوانی آلل *C* در گروه بیمار و سالم به ترتیب ۷۱٪ و ۵۵٪ بود. فراوانی آلل *T*، به ترتیب ۲۸٪ و ۴۵٪ در گروه بیمار و سالم برآورد شد. با توجه به نتایج حاصله در جمعیت مورد بررسی، فراوانی آلل *C* در گروه بیماران بیش تر از آلل *T* بود. به طوری که، آلل *T* به عنوان یک آلل محافظتی عمل کرده ریسک ابتلا به بیماری را کاهش می دهد ($OR=0/5$ ، $95\% CI: 0/28-0/89$ ، $P=0/028$) و آلل *C* به عنوان آلل پرخطر شناخته شد.

ارتباط ژنوتیپ های *MTHFR C677T* با خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم. بیش ترین فراوانی ژنوتیپی، متعلق به ژنوتیپ *CC* در گروه بیمار (۴۷٪) بود. فراوانی ژنوتیپ های *CT* و *TT* نیز به ترتیب ۴۳٪ و ۶٪ در گروه بیماران برآورد شد. با توجه به نتایج تحقیق، اختلاف معنی داری در ژنوتیپ های *CT* ($OR=0/056$ ، $95\% CI: 0/22-0/76$ ، $P=0/0056$) و *TT* ($OR=0/41$ ، $95\% CI: 0/07-0/59$ ، $P=0/0030$) و کاهش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم مشاهده شد. توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و سالم و

پلی مورفیسم *MTHFR C677T* انجام شد. قطعه ۱۹۸ bp حاصل از تکثیر ژن مذکور در شکل ۲ نمایش داده شده است.



شکل ۲. ژل آگارز ۱/۳ درصد مربوط به الکتروفورز محصول PCR پلی مورفیسم *MTHFR C677T*. علامت پیکان در سمت چپ نشان دهنده قطعه تکثیر شده ۱۹۸ جفت بازی می باشد. نمونه های ۱-۴ قطعات ۱۹۸ جفت بازی ناحیه *C677T* در آگرون ۴ ژن *MTHFR* در افراد مورد بررسی را نشان می دهند که با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی تکثیر شده اند. نمونه های ۵ و ۶ به ترتیب کنترل مثبت و کنترل منفی PCR می باشند. ردیف *M* نشان دهنده مارکر ۱۰۰ جفت بازی است. علامت پیکان در سمت چپ نشان دهنده قطعه تکثیر شده ۱۹۸ جفت بازی می باشد.

RFLP محصول PCR مربوط به پلی مورفیسم *C677T*

MTHFR از آنجایی که هدف بررسی موتاسیون *C677T* آگرون شماره ۴ ژن *MTHFR* بود و در این ناحیه، جایگاه برش برای آنزیم محدودکننده *HinfI* وجود دارد، از روش هضم آنزیمی برای تشخیص موتاسیون استفاده شد. جایگاه شناسایی این آنزیم توالی '۵...3...GANTC' و محل برش بین نوکلئوتید *A* و *G* می باشد. محل شناسایی در ژنوتیپ *C677C* وجود ندارد، بنابراین برش توسط آنزیم صورت نمی گیرد. اما در اثر موتاسیون *C677T* و تغییر نوکلئوتید *C* به *T* محل شناسایی آنزیم محدودکننده *HinfI* ایجاد شده و پس از هضم آنزیمی برش صورت می گیرد. بنابراین در ژنوتیپ *C677C*، قطعه ۱۹۸ جفت بازی، در ژنوتیپ *C677T*، قطعات ۱۹۸، ۱۷۵ و ۲۳ جفت بازی و در ژنوتیپ *T677T*، قطعات ۱۷۵ و ۲۳ جفت باز حاصل شدند. قطعات حاصل از برش آنزیمی ژنوتیپ های مختلف در شکل ۳ نمایش داده شده است.

جدول ۳. بررسی ارتباط ژنوتیپ های MTHFR C677T با CIN III

ژنوتیپ	کنترل	CIN III	OR (% 95 CI)	P عدد
CC	26	34	1 (Reference)	-
CT	58	36	0.47 (0.25 – 0.92)	0.03
TT	16	4	0.19 (0.06 – 0.64)	0.005

جدول ۴. بررسی ارتباط ژنوتیپ های MTHFR C677T با IC

ژنوتیپ	کنترل	IC	OR (% 95 CI)	P عدد
CC	26	13	1 (Reference)	-
CT	58	7	0.24 (0.09 – 0.67)	0.009
TT	16	2	0.25 (0.05 – 1.26)	0.11

بررسی ارتباط ژنوتیپ های MTHFR C677T با خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. ارتباط بین ژنوتیپ های ژن MTHFR C677T و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم

ژنوتیپ	کنترل (%)	بیمار (%)	OR (% 95 CI)	P عدد
CC	26	47	1 (Reference)	-
CT	58	43	0.41 (0.22 – 0.76)	0.0056
TT	16	6	0.21 (0.07 – 0.59)	0.0030
CT+TT	74	49	0.37 (0.22 – 0.76)	0.0011

بحث و نتیجه گیری

سرطان دهانه رحم، سومین سرطان شایع و چهارمین سرطان منجر به مرگ و میر در سرتاسر جهان می باشد. سازمان World Health Organization (WHO) در سال ۲۰۱۰ بیان کرد تعداد ۲۵/۶۱ میلیون خانم ایرانی بالای ۱۵ سال در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم قرار دارند [۱۶]. مکانیسم کارسینوزن سرطان سرویکس هنوز به طور کامل شناخته نشده است ولی فاکتورهای متعددی در ابتلا به این بیماری نقش دارند که از آن جمله می توان به عفونت ویروسی HPV، سبک زندگی، نژاد و ژنتیک افراد اشاره کرد [۱۷]. HPV به تنهایی در پیشرفت سرطان کافی نیست و سایر فاکتورهای میزبان از جمله میزان هموسیستین، کمبود فولات از جمله عوامل موثر در سرطان زایی به شمار می روند. به نظر می رسد که فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در آسیب پذیری میزبان نسبت به بیماری دارند [۱۸].

ژن MTHFR در قسمت انتهایی بازوی بلند کروموزوم ۱ در ناحیه Ip36.32 قرار داشته و دارای یازده آگزون با طول های متفاوت از ۱۰۲ bp تا ۴۳۲ bp است. طول اینترون ها نیز از ۲۵۰ bp تا ۱/۵ kb متغیر است، به استثناء یک اینترون که ۴/۲ kb طول دارد. در کل چهار رونوشت متفاوت MTHFR1 (دو نوع)، MTHFR2 و MTHFR3 مشخص شدند که در آگزون ۱ با هم متفاوتند. رونوشت ۱ در دو واریانت متفاوت حضور دارد که با حضور یا غیاب سه نوکلئوتید در نتیجه دو سیگنال برش و اتصال متفاوت ایجاد

با استفاده از نرم افزار POPGENE Ver 1.32، تعادل هاردی-وینبرگ محاسبه گردید. با توجه به این که مقادیر P-Value در جایگاه ژنی برای افراد بیمار و سالم بیش تر از ۰/۰۵ بود لذا اختلاف معنی داری بین ژنوتیپ های مشاهده شده و پیش بینی شده وجود ندارد. لذا جمعیت های افراد بیمار و سالم برای هر دو جایگاه ژنی در تعادل می باشد.

ارتباط ژنوتیپ های MTHFR C677T با استیج بیماری بیش ترین فراوانی ژنوتیپی در مرحله CIN III، بیماری مربوط به ژنوتیپ CT (حدود ۴۸٪) و در مرحله IC مربوط به ژنوتیپ CC (حدود ۵۹٪) بود. با توجه به مقدار P-Value در این جایگاه ژنی بین ژنوتیپ CT و TT در استیج CIN III، ارتباط معنی دار دیده شد ولی بین ژنوتیپ TT با بیماری در مرحله IC اختلاف معنی دار دیده نشد ($P > 0/05$). از طرفی با توجه به عدد OR محاسبه شده برای بررسی ارتباط ژنوتیپ ها و استیج بیماری، افراد دارای ژنوتیپ CT و TT، میزان پیشرفت بیماری در استیج Cervical Intraepithe Lialneoplasia (CIN III) و Invasive Cervical IC نسبت به ژنوتیپ CC کم تر می باشد. به عبارتی در افراد دارای ژنوتیپ CC، احتمال پیشرفت بیماری به CIN III بیش تر خواهد بود. ارتباط بین ژنوتیپ های MTHFR C677T با استیج بیماری در جداول ۳ و ۴ گزارش شده است.

این تغییر در ناحیه کاتالپتیک آنزیم قرار دارد و هموزیگوسیتی آن باعث فعالیت کم تر این آنزیم و نیز کاهش پایداری در دمای بالا می‌شود. سطح هموسیستئین پلاسما افراد هموزیگوت افزایش می‌یابد. تجمع هموسیستئین باعث بروز بیماری و مشکلات خاصی می‌گردد. فراوانی این پلی‌مورفیسم در بین گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است. سطح هموسیستئین پلاسما افراد هموزیگوت افزایش می‌یابد. تجمع هموسیستئین باعث بروز بیماری و مشکلات خاصی می‌گردد. فراوانی این پلی‌مورفیسم در بین گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است. برای سفیدپوستان در جمعیت‌های مختلف، بین ۱۴-۶٪ متغیر است [۲۰].

در رابطه با ارتباط پلی‌مورفیسم MTHFR C677T مطالعات مختلفی انجام گرفته و نتایج مختلفی گزارش شده است که در ادامه به آن پرداخته می‌شود. بعضی از نتایج به ارتباط پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم اشاره دارند و بعضی نیز به عدم ارتباط تاکید کرده‌اند. طی مطالعه Tong و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در کره، گزارش شد که رابطه مستقیمی بین سطح فولات سرم و ویتامین B12 و خطر ابتلا به سرطان سرویکس وجود دارد. افرادی که سطح فولات پایینی دارند در معرض ریسک بیش‌تری هستند. نتایج تحقیق نشان داد که پلی‌مورفیسم MTHFR C677T با افزایش ابتلا به نئوپلازی داخل اپی‌تیلیومی دهانه رحمی همراه است [۲۱]. بر طبق نتایج Nandan و همکارانش، زنان دارای ژنوتیپ TT و CT، سه برابر ریسک بیش‌تری برای ابتلا به سرطان سرویکس نسبت به ژنوتیپ CC دارند [۲۲]. Goodman و همکارانش به این نتیجه رسیدند که زنان با ژنوتیپ CT، دو برابر و زنان با ژنوتیپ TT، سه برابر خطر ریسک ابتلا به ضایعات سرویکس squamous Intraepithelia lesions (SILS) را داشتند [۲۳]. با توجه به نتایج این تحقیق، به نظر می‌رسد که کاهش میزان فولات و وجود ال C، در افزایش خطر ابتلا به سرطان سرویکس تاثیر دارد. Sull و همکاران در سال ۲۰۰۴، اثر پلی‌مورفیسم MTHFR C677T بر پیشرفت سرطان دهانه رحم در زنان کوره‌ای را بررسی

می‌شوند ولی تأثیری در توالی پلی‌پپتید ایجاد شده ندارد. واریانت‌های ۱، ۲، ۳ به ترتیب طول‌های ۱۹۷۱، ۲۰۹۴ و ۲۰۴۰ جفت باز دارند و mRNAهای ۲/۸، ۷/۲ و ۹/۸ kb ایجاد می‌کنند که هر یک کدون آغازی ATG منحصر به خود اما با انتهای C یکسان دارند و پلی‌پپتیدهای ۶۵۷، ۶۹۸ و ۶۸۰ اسید آمینه‌ای را ایجاد می‌کنند.

متیلن ترا هیدروفولات ردوکتاز، آنزیمی کلیدی در متابولیسم فولات، سنتز بازهای DNA و واکنش‌های رمتیلاسیون است که در تبدیل ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات به ۵-متیل تتراهیدروفولات نقش کلیدی دارد. متیل تتراهیدروفولات به عنوان دهنده گروه متیل به هموسیستئین و S-آدنوزیل هموسیستئین پلاسما می‌باشد و سبب تبدیل هموسیستئین به متیونین می‌شود. متیونین به نوبه خود به S-آدنوزیل متیونین که به عنوان دهنده گروه متیل در واکنش‌های متعددی عمل می‌کند، تبدیل شده و سوبسترایی از جمله DNA، RNA، هورمون‌ها و لیپیدها را متیله می‌نماید. لذا این آنزیم دارای نقش حیاتی در متعادل کردن ذخیره گروه‌های متیل بین سنتز DNA و متیلاسیون آن می‌باشد. تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون غیرطبیعی پروموتور ژن MTHFR، موتاسیون‌ها و برخی پلی‌مورفیسم‌ها باعث کاهش فعالیت این آنزیم می‌شوند [۱۹].

از عوامل کنترل‌کننده در بیان ژن MTHFR می‌توان dihydrofolate (DHF) and S-adenosylmethionine (SAM), or AdoMet نام برد. پلی‌مورفیسم‌های متعددی از این ژن شناسایی شده که از جمله، پلی‌مورفیسم C677T و A1298C دارای شیوع بالاتری بوده که از مهم‌ترین فراوانترین پلی‌مورفیسم‌های این ژن می‌باشند و باعث کاهش فعالیت این آنزیم می‌شوند. پلی‌مورفیسم‌های دیگر این ژن بسیار نادر می‌باشند و از بین آن‌ها می‌توان به پلی‌مورفیسم‌های MTHFR C677T اشاره کرد. پلی‌مورفیسم MTHFR C677T شامل جایگزینی C→T در جفت باز ۶۷۷ در آگرون ۴ است که سبب جایگزینی والین با آلانین در اسید آمینه ۲۲۲ می‌شود.

علاوه بر این در چند مطالعه به نقش حفاظتی ال T در میزان ابتلا به سرطان سرویکس اشاره شده است که نتایجی مشابه نتایج حاصل از تحقیق حاضر می باشد که می توان به مطالعات زیر اشاره نمود. بر طبق مطالعات Zoodsma و همکارانش کاهش خطر ابتلا به سرطان سرویکس در افراد هموزیگوت و هتروزیگوت دارای ال T مشاهده شد و ال C، با افزایش خطر ابتلا به سرطان سرویکس و CIN همراه است [۳۰]. Piyathilake و همکارانش به بررسی ارتباط فولات با ابتلا به ویروس پرخطر پاپیلوما ویروس پرداختند. این مطالعه به عنوان اولین مطالعه بلندمدت، نقش محافظتی غیر وابسته سطح بالای فولات بر روی چندین ویروس پرخطر HPV را بعد از بررسی رسیک فاکتورها مورد مطالعه قرار می دهد. افزایش سطح فولات می تواند یک اثر مثبت در پیشگیری از ابتلا به HPV پرخطر باشد. بر طبق گزارش منتشر شده، در افراد دارای ژنوتیپ CT و TT احتمال کم تری در ابتلا به سرطان سرویکس CIN II, III وجود دارد [۳۱]. در مطالعه ای که توسط Shekari و همکارانش در شمال هندوستان انجام گرفت، بر کاهش ریسک ابتلا به سرطان در افراد دارای ژنوتیپ CT و CT+TT تاکید شده است [۳۲]. Piyathilake و همکارانش در سال ۲۰۰۷ به بررسی اثر محافظتی توسط ریپوفالوین بر ارتباط پلی مورفیسم MTHFR بر نشوونمایی دهانه رحم پرداختند. در این مطالعه افراد دارای پلی مورفیسم MTHFR و سطح پایین ریپوفالوین احتمال خطر کم تری در ابتلا به CIN II, III در مقایسه با افراد فاقد پلی مورفیسم و سطح بالای ریپوفالوین داشتند. به عبارتی به نظر می رسد که اثر حفاظتی پلی مورفیسم MTHFR بر روی سرطان سرویکس با تغییر سطح ریپوفالوین تغییر می یابد. اما پلی مورفیسم MTHFR ارتباطی با CIN II و یا CIN III در بانوانی با سطح بالای ریپوفالوین ندارد. هم چنین هیچ ارتباطی با سطح فولات نیز ندارد [۳۳]. در مطالعه انجام یافته توسط Agodi و همکاران، کاهش ریسک ابتلا به CIN در افراد دارای ژنوتیپ TT گزارش شد. در واقع ال T به صورت یک فاکتور حفاظتی در برابر کارسینوژن زایی سرویکس عمل کرد داشت [۳۴].

کردند. بر طبق نتایج گزارش شده، در افراد دارای ژنوتیپ TT، خطر ابتلا بیش تری برای سرطان سرویکس مشاهده شد [۲۴]. Ma و همکاران در مطالعه ای در چین دریافتند که بین پلی مورفیسم MTHFR و آسیب پذیری در برابر سرطان سرویکس رابطه معنی داری وجود دارد. به طوری که افراد دارای ژنوتیپ TT دارای بیش ترین خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می باشند. در مقابل با این گزارشات، مقالاتی نیز بر عدم ارتباط پلی مورفیسم مربوطه و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم تاکید دارند. در مطالعه ای که توسط Lambropoulos و همکارانش در سال ۲۰۰۳ در یونان انجام شد، ارتباطی بین پلی مورفیسم MTHFR C677T و خطر دیسپلازی سرطان دهانه رحم یافت نشد. فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیماران نسبت به گروه کنترل بیش تر بود [۲۵]. Prasad و همکارانش در بررسی ارتباط پلی مورفیسم MTHFR C677T با سرطان های کلون، تیروئید، پستان، تخمدان و دهانه رحم، فقط در ارتباط بین پلی مورفیسم C677T و سرطان کلون ارتباط معنی دار پیدا کردند. اما با سایر سرطان ها ارتباط معنی دار یافت نشد [۲۶]. بر طبق گزارش Mostowska و همکارانش در لهستان، متیلاسیون نا به جای DNA، می تواند با عفونت HPV و سرطان سرویکس و تومورزایی مرتبط باشد. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم C677T و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم مشاهده نشد [۲۷]. Kang و همکارانش دریافتند که ژنوتیپ MTHFR 677CT به طور معنی داری با کاهش هایپرمتیلاسیون پروموتور MGMT همراه می باشد. ولی ارتباط معنی داری بین MTHFR C677T با سرطان دهانه رحم مشاهده نشد [۲۸]. Kohaar و همکارانش به بررسی ارتباط سطح هموسیستئین با سرطان دهانه رحم غیر وابسته به ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز پلی مورفیسم در جامعه هندی پرداختند. ارتباط معنی داری بین بالا بودن سطح هموسیستئین و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم یافت شد. اما بین پلی مورفیسم ژن MTHFR C677T و سرطان دهانه رحم ارتباطی پیدا نکردند [۲۹].

(TT) با کاهش خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در ارتباط می‌باشد. با توجه به اهمیت سرطان دهانه رحم پیشنهاد می‌شود این پلی مورفیسم در جوامع بزرگ‌تری بررسی شود. دستیابی به نتایج متفاوت در تحقیقات مختلف ناشی از عوامل تاثیرگذاری از جمله وجود تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف، نژاد، تفاوت جغرافیایی، شیوه متفاوت زندگی می‌باشد. از این رو غرباگری و شناسایی ژنوتیپ‌ها در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف در تخمین خطر ابتلا به سرطان‌ها و پیشبرد اهداف درمانی مفید راه‌گشا خواهد بود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری پرسنل آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان محب یاس (میرزا کوچک خان) و حمایت‌های همه جانبه مدیریت و همکاران بخش ژنتیک مولکولی آزمایشگاه دنا قدردانی می‌شود.

منابع

- [1] Mortazavi S, Zali M, Raoufi M, Nadji M, Kowsarian P, Nowroozi A. The prevalence of human papillomavirus in cervical cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002; 3: 69-72.
- [2] Luhn P1, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 265-270.
- [3] Tanton C, Soldan K, Beddows S, Mercer CH, Waller J, Field N, et al. High-Risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical cancer prevention in britain: evidence of differential uptake of interventions from a probability survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 842-853.
- [4] Tran P, Leclerc D, Chan M, Pai A, Hiou-Tim F, Wu Q, et al. Multiple transcription start sites and alternative splicing in the methylenetetrahydrofolate reductase gene result in two enzyme isoforms. *Mamm Genome* 2002; 13: 483-492.
- [5] Goyette, P, Christensen B, Rosenblatt DS, Rozen R. Severe and mild mutations in cis for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, and description of five novel mutations in MTHFR. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1268-1275.
- [6] Tonetti C, Burtcher A, Bories D, Tulliez M, Zittoun J. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in four siblings: clinical, biochemical, and molecular study of the family. *Am J Med Genet* 2000; 91: 363-367.
- [7] Yi P, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Hine RJ, James SJ. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increase in plasma S-adenosylhomocystein and lymphocyte DNA hypomethylation. *J Biol Chem* 2000; 275: 29318-29323.

با توجه به نتایج این تحقیق، در راستای سایر تحقیقات انجام یافته به نظر می‌رسد در افراد دارای ال T، کاهش ریسک ابتلا به بیماری وجود دارد. افراد دارای ژنوتیپ CC، ۴/۸۲ برابر بیش‌تر نسبت به افراد هتروزیگوت CT و هموزیگوت TT، در معرض خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم می‌باشند. از طرفی با توجه به عدد OR محاسبه شده برای بررسی ارتباط ژنوتیپ‌ها و استیج بیماری، افراد دارای ژنوتیپ CT و TT، میزان پیشرفت بیماری در استیج CIN III و IC نسبت به ژنوتیپ CC کم‌تر می‌باشد. به عبارتی در افراد دارای ژنوتیپ CC، احتمال پیشرفت بیماری به CIN III بیش‌تر خواهد بود. از نظر استیج بیماری و سن بیمار نیز بررسی صورت گرفت. هم‌بستگی پائین ($r=-0/1$) و غیر معنی‌داری بین استیج بیماری و سن بیمار وجود دارد که از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد ($P=0/32$). بنابراین با استفاده از داده‌های جمع‌آوری شده و نتایج حاصل از آنالیز آماری، می‌توان این چنین نتیجه گرفت که بین سن بیمار و استیج بیماری رابطه‌ی معناداری وجود ندارد.

لازم به ذکر است که ژنوتیپ هموزیگوت MTHFR T677T نقش دوجانبه هم در ایجاد و گسترش سرطان و هم در کاهش سرطان بازی می‌کند. افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت TT، فقط ۲۵٪ دارای فعالیت آنزیمی هستند که این امر سبب کاهش فولات پلاسما و افزایش هموسیستین پلاسما می‌شود. احتمال می‌رود که در افراد دارای هموزیگوت TT با افزایش میزان هموسیستین پلاسما، DNA در حالت هایپومتیلیاسیون باقی می‌ماند که این امر سبب افزایش خطر سرطان می‌شود. اگر چه ژنوتیپ هموزیگوت TT نیز می‌تواند با دسترس قرار دادن بیش‌تر ۵ و ۱۰- متیلن تتراهیدروفولات و تایمیدین سبب افزایش سنتز پورین و کاهش شکست و آسیب‌های DNA و نهایتاً منجر به کاهش خطر ابتلا به سرطان گردد [۳۵].

در یک نگاه کلی به نتایج ذکر شده در جمعیت مورد بررسی در این تحقیق، به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم C677T MTHFR در حالت هتروزیگوت (CT) و هموزیگوت موتان

- methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to cervical cancer in Indian women. *Drug Metab Lett* 2008; 2: 18-22.
- [23] Goodman MT, McDuffie K, Hernandez B, Wilkens LR, Bertram CC, Killeen J, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1275-1280.
- [24] Sull JW, Jee SH, Yi S, Lee JE, Park JS, Kim S, et al. The effect of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T on cervical cancer in Korean women. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 557-563.
- [25] Lambropoulos AF, Agorastos T, Foka ZJ, Chrisafi S, Constantinidis TC, Bontis J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is not associated to the risk of cervical dysplasia. *Cancer Lett* 2003; 191: 187-191.
- [26] Prasad VV, Wilkhoo H. Association of the functional polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with colorectal, thyroid, breast, ovarian, and cervical cancers. *Onkologie* 2011; 34: 422-426.
- [27] Mostowska A, Myka M, Lianeri M, Roszak A, Jagodziński PP. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin Biochem* 2011; 44: 596-600.
- [28] Kang S, Kim JW, Kang GH, Park NH, Song YS, Kang SB, et al. Polymorphism in folate- and methionine-metabolizing enzyme and aberrant CpG island hypermethylation in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 173-180.
- [29] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, Hussain S, Niyaz MK, Das BC, et al. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population. *Biomarkers* 2010; 15: 61-68.
- [30] Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M, Oosterom E, van der Steege G, de Vries EG, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre) neoplastic cervical disease. *Hum Genet* 2005; 116: 247-254.
- [31] Piyathilake CJ, Macaluso M, Johanning GL, Whiteside M, Heimburger DC, Giuliano A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Anticancer Res* 2000; 20: 1751-1757.
- [32] Shekari M, Sobti RC, Kordi Tamandani DM, Suri V. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) codon (677) and methionine synthase (MS) codon (2756) on risk of cervical carcinogenesis in North Indian population. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 517-524.
- [33] Piyathilake CJ, Azrad M, Macaluso M, Johanning GL, Cornwell PE, Partridge EE, et al. Protective association of MTHFR polymorphism on cervical intraepithelial neoplasia is modified by riboflavin status. *Nutrition* 2007; 23: 229-235.
- [34] Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Marzagalli R, La Rosa N, Caruso M, et al. Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 141-146.
- [35] Mei Q, Zhou D, Gao J, Shen S, Wu J, Guo L, et al. The association between MTHFR 677C>T polymorphism and cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12: 467.
- [8] Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 169-172.
- [9] Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997; 78: 523-526.
- [10] Kohaar I, Kumar J, Thakur N, Hussain S, Niyaz MK, Das BC, et al. Homocysteine levels are associated with cervical cancer independent of methylene tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms in Indian population. *Biomarkers* 2010; 15: 61-68.
- [11] Badiga S, Johanning GL, Macaluso M, Azuero A, Chambers MM, Siddiqui NR, et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era. *PLoS One* 2014; 9: e110093.
- [12] Tomita LY, D'Almeida V, Villa LL, Franco EL, Cardoso MA. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism modify the association of dietary and circulating folate and vitamin B-6 with cervical neoplasia. *J Nutr* 2013; 143: 2007-2014.
- [13] Sibani S, Leclerc D, Weisberg IS, O'Ferrall E, Watkins D, Artigas C, et al. Characterization of mutations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency reveals an FAD responsive mutation. *Hum Mutat* 2003; 21: 509-520.
- [14] Chan PK, Chan DP, To KF, Yu MY, Cheung JL, Cheng AF. Evaluation of extraction method from paraffin wax embedded tissues for PCR amplification of human and viral DNA. *J Clin Pathol* 2001; 54: 401-403.
- [15] Abbate R, Sardi I, Pepe G, Marcucci R, Brunelli T, Prisco D, et al. The high prevalence of thermolabile 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in Italians is not associated to an increased risk for coronary artery disease (CAD). *Thromb Haemost* 1998; 79: 727-730.
- [16] Summary Report Update. 3rd ed 2010. Human Papillomavirus and Related Cancers. WHO/ICO HPV information center.
- [17] Mwaka AD, Orach CG, Were EM, Lyrtzopoulos G, Wabinga H, Roland M. Awareness of cervical cancer risk factors and symptoms: cross-sectional community survey in post-conflict northern Uganda. *Health Expect* 2015; 23.
- [18] Li J, Mei J, Wang X, Hu L, Lin Y, Yang P. Human papillomavirus type-specific prevalence in women with cervical intraepithelial neoplasm in Western China. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1079-1081.
- [19] Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1052-1059.
- [20] Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46: 905-912.
- [21] Tong SY, Kim MK, Lee JK, Lee JM, Choi SW, Friso S, et al. Common polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with risks of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in women with low serum folate and vitamin B12. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 63-72.
- [22] Nandan NK, Wajid S, Biswas S, Juneja SS, Rizvi M, Prakash R, et al. Allelic variations in 5, 10-

The association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and cervical cancer

Mogge Hajiesmaeil (M.Sc)¹, Farzaneh Tafvizi (Ph.D)^{*1}, Soheila Sarmadi (M.D)²

1 – Dept. of Biology, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran

2 – Dept. of Pathology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

(Received: 8 Sep 2015; Accepted: 30 Dec 2015)

Introduction: Cervical cancer is one of the common cancers in women. Several factors can lead to cervical cancer; among which, infection with human papilloma virus (HPV), abnormal epigenetic changes such as methylation of gene promoter, methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms such as MTHFR C677T polymorphism are notable. MTHFR is an enzyme that plays a role in regulating the metabolism of folate and methionine. This study was aimed to illustrate the relationship between MTHFR gene C677T polymorphism and the risk of cervical cancer.

Materials and Methods: This study examined 100 cervical cancerous tissues in compare to 100 cytology samples of normal healthy women without HPV infection. The age status of both groups was between (20-45) years old. PCR-RFLP was used for MTHFR polymorphism detection.

Results: The results showed a significant correlation between the CT and TT genotypes and reduced risk of cervical cancer. Hardy-Weinberg equilibrium calculation showed that there was not any significant differences between observed and predicted genotypes; hence, the population of patients and the healthy participants for both loci were in balance.

Conclusion: There was an increased risk of cervical cancer in individuals with genotype CC. It is more likely that allele C to be a high-risk allele, increasing the risk of cancer. Allele T, probably acts as a protective allele, which reduces the risk of the disease (OR: 0.5, % 95 CI: 0.28 - 0.89, P = 0.028).

Keywords: Cervical Cancer, Polymorphism MTHFR C677T

* Corresponding author. Tel: +98 9125709532
farzanehtafvizi54@gmail.com