رابطه بین پلی‌مورفیسم در ژن‌های گیرنده استروژن و پروژسترون با سرطان پروستات

خدیجه عنصری[*1] (Ph.D)، منا موسوی[2] (M.Sc)، زهرا حاجی مهدی‌نوری[3] (M.Sc)، نسترن وهابی برزی[4] (M.Sc)

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، پرند، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

۳- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران

۴- گروه اندرولوژی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پروستات، شایع‌ترین سرطان در میان مردان و یک سرطان وابسته به گیرنده های هورمون جنسی است. جهش ژن این گیرنده‌ها احتمالا در ایجاد سرطان پروستات نقش دارد. هدف از این مطالعه، بررسی فراونی پلی‌مورفیسم در اینترون ۱ از ژن گیرنده آلفا استروژن (ERα) ، اگزون ۵ در ژن گیرنده بتا استروژن(ERβ) استروژن و اینترون ۷ در ژن گیرنده پروژسترون (PR) و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پروستات می‌باشد.

مواد و روش‌ها: آنالیز PCR-RFLP بر روی ژن‌های ERα، ERβ و PR بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات مراجعه‌کننده به بخش اورولوژی، انستیتوی علوم پزشکی و تحقیقاتی واقع در چندیگر، هندوستان صورت گرفته و با همان تعداد فرد سالم به عنوان کنترل مراجعه‌کننده به همان مرکز مقایسه گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه مورد – شاهدی ، نتایج نشان داد که رابطه مستقیمی بین خطر ابتلا به سرطان پروستات در بین حاملین ژنوتیپ -/- از ژن ERα وجود دارد (OR،۲/۷۰: ٪۹۵ CI.، ۱/۰۸-۶/۷۰، P=۰/۰۳) در حالی‌که رابطه معناداری بین این بیماری و ژنوتیپ Rr از ژن ERβ (OR،۱/۶۵: ٪۹۵ CI.، ۰/۵۲-۵/۲۳، P=۰/۲۱) و ژنوتیپ A1/A2 از ژن PR (OR،۱/۹۰: ٪۹۵ CI.، ۰/۷۰-۵/۱۵، P=۰/۲۰۴) وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که افزایش چشم‌گیری در افراد با ژنوتیپ -/- از ژن ERα با خطر ابتلا به سرطان پروستات وجو دارد که از لحاظ آماری نیز معنادار می‌باشد در حالی‌که چنین ارتباطی با دیگر ژنوتیپ‌های ژن‌های ERβ و PR با این بیماری در جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشده است.

واژه‌های کلیدی: گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون، پلی‌مورفیسم ژنتیکی، سرطان پروستات

مقدمه

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها و دومین سرطان کشنده در بین مردان آمریکایی گزارش شده است [۱]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که شیوع این نوع سرطان در مناطق مختلف جغرافیایی و نژادی متفاوت می‌باشد به طوری‌که شیوع پایین در آسیا (۳ تا ۸ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ مرد در سال)، شیوع متوسط آن در آفریقا و شرق اروپا و شیوع بالای آن در غرب اروپا و شمال آمریکا گزارش شده است، به‌طوری که در ایالت متحده آمریکا این نوع سرطان تقریباً ۳۰٪ کل سرطان‌های شایع را در بین مردان تشکیل می‌دهد [۲،۳]. شیوع سرطان پروستات در کشورهای مختلف آسیایی متفاوت است، به‌طوری‌که از شیوع کم دو نفر از هر

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۹۱۰۲۰۸۹۰

Email: onsory@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۵/۱۷

۱۰۰۰۰۰ در ایران تا شیوع بالا ۲۰ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ در فیلیپین متغیر است [۴]. افزایش مداوم ابتلا به سرطان پروستات در برخی از کشورهای آسیایی به ویژه سنگاپور، چین، مالزی و ژاپن در ۲۵ سال گذشته، منعکس‌کننده تغییراتی در رژیم غذایی، سبک زندگی و تغییر در دیگر عوامل محیطی می‌باشد [۵]. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که در کشورهای در حال توسعه مانند هند، میزان ابتلا به سرطان پروستات نسبت به کشورهای غربی کم‌تر می‌باشد اما رواج سبک زندگی جدید، شیوع این نوع سرطان را افزایش داده است، به‌طوری‌که در سال ۲۰۰۸ شیوع سرطان پروستات در این کشور، ۷٫۳ از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است [۶]. سرطان پروستات یک بیماری پیچیده‌ای است که عوامل ژنتیکی و محیطی بسیاری در ایجاد و پیشرفت این بیماری دخیل هستند [۷]. با وجود این واقعیت که علت سرطان پروستات مبهم باقی مانده است ولی عوامل متعددی مانند افزایش سن، تغییرات زیست محیطی و تغییرات فرهنگی در ایجاد این بیماری نقش دارند [۹،۸]. با این حال توسعه سرطان پروستات در افرادی که در معرض این ریسک فاکتورها قرار نمی‌گیرند نشان‌دهنده این است که عوامل ژنتیکی متعددی در ابتلا افراد به این نوع سرطان نقش دارند. شیوع سرطان پروستات با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد، به طوری که خطر ابتلا به این نوع بیماری در ۳/۴ مردان بالای ۶۴ سال افزایش چشمگیری نشان می‌دهد [۲،۱۰]. سرطان پروستات همانند سرطان سینه و تخمدان، وابسته به هورمون می‌باشد [۱۱]، بنابراین، عدم تعادل هورمونی می‌تواند در تومورزایی و توسعه آن نقش بسزایی داشته باشد [۱۲]. سرطان پروستات یکی از علل اصلی مرگ و میر در بین مردان ایرانی گزارش شده است [۱۳]. اطلاعات نسبتاً کمی در مورد اپیدمیولوژی سرطان پروستات در ایران بیان شده است، ولی گزارشات حاکی از آن است که سرطان پروستات دومین سرطان شایع در میان مردان پس از سرطان معده محسوب می‌گردد و این شیوع با مهاجرت آن‌ها به کشورهای غربی افزایش می‌یابد [۱۴-۱۶]. از مهم‌ترین عوامل محیطی در ابتلا افراد به سرطان پروستات می‌توان فاکتورهای سن، نژاد و سابقه خانوادگی را نام برد [۱۷]. مطالعات اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد که تغذیه و شیوه زندگی نیز نقش بسیار مهمی در ایجاد این بیماری دارد، به طوری که بسیاری از مواد مغذی و مکمل‌های غذایی باعث کاهش سرعت پیشرفت بیماری شده و باعث بهبود کیفیت زندگی می‌گردد [۱۸]. از آن جایی که کمپلکس هورمون‌های استروئیدی- گیرنده به عنوان فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند، در نتیجه در تقسیم و تمایز سلولی نقش موثری دارند، بنابراین میتوان گفت هورمون‌های استروئیدی مانند استروژن و پروسترژون نقش بسزایی در پیشرفت روند سرطان دارند [۲۰،۱۹]. تاثیرات عمیق هورمون‌های استروئیدی بر پیشرفت روند سرطان از طریق گیرنده‌های این هورمون‌ها در بافت پروستات اعمال می‌گردد [۲۰]. هدف از این تحقیق، بررسی پلی‌مورفیسم در ژن کدکننده گیرنده‌های استروژن آلفا، بتا و پروژسترون و ارتباط آن در ابتلای مردان شمال هندوستان به سرطان پروستات می‌باشد.

مواد و روش‌ها

استخراج DNA. در جستجوی یافتن رابطه بین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتید در ژن کدکننده‌ی گیرنده استروژن و پروژسترون و خطر ابتلا به سرطان پروستات، در این مطالعه Case-control، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات پذیرش شده در مرکز تحقیقاتی- پزشکی Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER) در شهر چندیگر، هندوستان، مورد تحقیق قرار گرفتند. بافت‌های تازه در لوله‌های کوچک حاوی آب مقطر توسط جعبه یخ به آزمایشگاه دانشگاه انتقال داده شد. نوع موتاسیون و پلی‌مورفیسم مربوطه بررسی و با ۱۰۰ نمونه خون که از افراد سالم به عنوان کنترل جمع‌آوری گردید مورد مقایسه قرار گرفت. استخراج DNA از نمونه‌های بافتی و خون افراد سالم توسط کیت استخراج (Bioneer, Germany) صورت گرفت.

PCR-RFLP. واکنش PCR شامل آب مقطر، dNTP با غلظت نهایی ۰/۲ mM، $MgCl_2$ با غلظت نهایی ۱/۵ mM،

بافر X۱۰، پرایمرهای پیشرو و پیرو با غلظت نهایی pM ۰/۴ و آنزیم‌های محدوالاثر به هر Strip حاوی ۱ میکرولیتر نمونه DNA اضافه گردید. پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر ژن ERα عبارتست از

ACCCTGGCGTCGATTATCTGA-3′R-5
F-5′-ATCCAGGGTTATGTGGCAATGAC-3′.

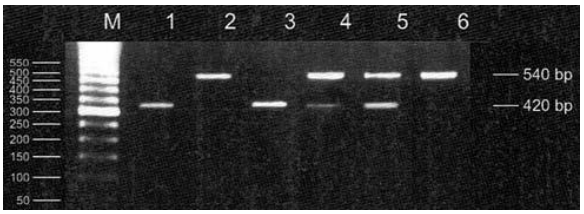
آنالیز ژن ERβ بر اساس تکثیر این ژن با استفاده از توالی

R-5′-CAGGCTTTGTGGAGCTCAG-3
و F-5′-ACCTGTCCAGAACAAGATCT-3′

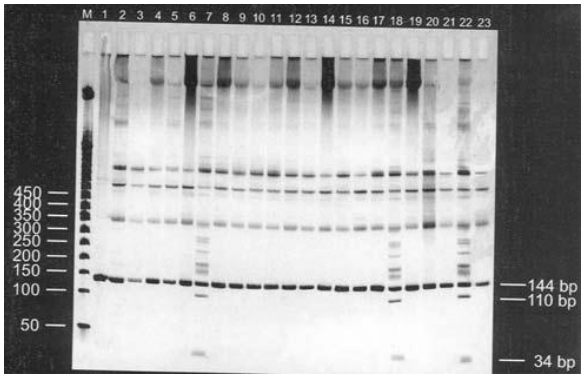
صورت گرفت. پرایمرهای اختصاصی جهت تکثیر ژنPR عبارت بود از:

R-5′-GCCTCTAAAATGAAAGGCAGAAAGC-3′ و
F-5′-GCGCGTATTTTCTTGCTAAATGTCTG-3 [۱۲].

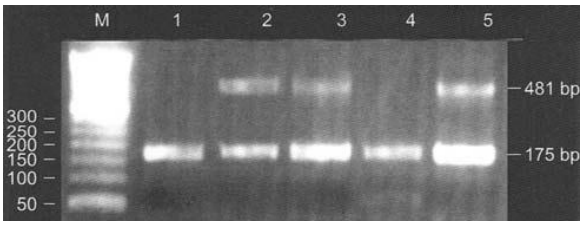
برنامه دستگاه ترموسیکلر شامل دمای اولیه C ˚۹۵ برای ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل سه مرحله‌ای دناتوره شدن در C ˚۹۵، واسرشت شدن در دمایC ˚۵۷ برای ژن ERα، C ˚۶۲ برای ژن ERβ وC ˚۶۰ برای ژن PR، گسترش یافتن در دمای C۷۲˚ هر کدام به مدت یک دقیقه و دمای نهایی C ˚۷۲ برای ۵ دقیقه می‌باشد. محصولات PCR پس از انجام الکتروفورز در ژل ۲٪ با رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید مشاهده شد. سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR ژن ERα توسط پنج واحد از آنزیم محدوالاثر PvuII (New England, Biolabs, USA) به مدت دو ساعت در دمای C ˚۳۷ مورد برش آنزیمی قرار گرفت. سپس برش آنزیمی PvuII (Rs2234693) در اینترون ۱ ژن ERα مورد بررسی قرار گرفت. وجود جایگاه برش با (+) و عدم وجود این جایگاه با (−) دیده می‌شود (شکل ۱). محصول PCR ژن ERβ توسط آنزیمRsaI (Takara Shuzou, Kyoto, Japan) به مدت یک شبانه روز در دمای C ˚۳۷ مورد برش آنزیمی قرار گرفت و پلی‌مورفیسم (RS1256049) مورد بررسی قرار گرفت. وجود موتاسیون نقطه‌ای در کدون ۳۲۸ این ژن باعث ایجاد برش در محصول PCRبا طول bp ۱۴۴ و ایجاد قطعات bp۱۱۰ و bp ۳۴ گردید (شکل ۲). محصول bp ۳۰۶ از ژن PR با وجود پلی‌مورفیسم در اینترون ۷ مورد بررسی قرار گرفت. آلل A1 شامل یک قطعه با طول bp ۱۷۵ نشان‌دهنده عدم وجود Insertion و Alu insertion که به هاپلوتایپ PROGINS یا آلل A2 معروف می‌باشد به صورت قطعه bp ۴۸۱ مشاهده گردید (شکل ۳). برای اطمینان بیش‌تر از عمل‌کرد صحیح آنزیم، ۱۰ درصد از محصولات PCR برای Sequencing ارسال گردید. نتایج خوانش توالی توسط نرم‌افزار Finch TV خوانده و با توالی مرجع در سایت EBI.UK.ir، تطبیق داده شد.



شکل ۱. آنالیز RFLP ژن ERα با استفاده از آنزیم PvuI. ستون M، ۵۰bp مارکر (Invitrogene)، ستون۳و۱، +/+ (۴۲۰bp) ، ستون ۶و۲، −/− (۵۴۰bp)، ستون ۵ و۴ +/− (۵۴۰bp و ۴۲۰)



شکل۲. آنالیز RFLP ژن ERβ با استفاده از آنزیم Rsa-I. ستون M، bp ۵۰ مارکر، ستون های ۶-۱، ۱۷-۸، ۲۱-۱۹، ۲۳، RR، (۱۴۴ bp) ، ستون های ۷،۱۸،۲۲ Rr (۱۴۴ bp،۱۱۰،۳۴)



شکل ۳. نتایج حاصل از PCR اینترون ۷ ژن PR. ستون M، bp ۵۰ مارکر، ستون های ۴ و۱، A_1/A_1 (۱۷۵ bp) ، ستون های ۳،۲، ۵ A_1/A_2 (۱۷۵-۴۸۱bp)

تجزیه و تحلیل داده‌ها. اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS (version 19) مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. توصیف داده‌ها با میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد صورت گرفت و برای تحلیل داده‌ها از آزمون کای دو، رگرسیون لجستیک، Odds Ratio،Confidence Interval (CI) استفاده شد. P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

پرسش‌نامه‌ای در مورد سن، سابقه خانوادگی، مصرف الکل و سیگار در اختیار افراد دو گروه قرار گرفت. سن بیماران ۸۵- ۴۲ و در گروه کنترل ۸۳-۴۵ سال می‌باشد. میانگین سنی در بیماران (۱۰/۸۶±) (SD ±)۶۶/۲۱ و در افراد کنترل (۱۱/۵۱±) (SD ±)۶۰/۷۱ به‌دست آمده است. بیش‌ترین درصد (۴۰٪) مبتلایان به سرطان پروستات در Stage D بیماری قرار داشتند و بیش‌ترین تعداد مبتلایان (۵۴٪) به‌صورت Moderate differentiated، ۳۷٪ به‌صورت Poor differentiated و تنها ۹٪ بیماران در گروه Well differentiated قرار داشتند. تعداد سیگاری‌های سنگین در بین بیماران ۳۴٪ در مقایسه با گروه کنترل بیش‌تر می‌باشد. ۵۸٪ بیماران از گروه مصرف‌کنندگان الکل بودند. سابقه خانوادگی مثبت ۱۱٪ در بین بیماران و ۱٪ در گروه کنترل بود (جدول ۱).

فراوانی ژنوتیپ -/- از ژن ERα در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بالاتر (۱۸٪) از گروه کنترل (۱۰٪) می‌باشد. خطر ابتلا به سرطان پروستات در حاملین این ژنوتیپ در مقایسه با ژنوتیپ +/+ سه برابر افزایش نشان می‌دهد (OR،۲/۷۰: ٪۹۵ CI.، ۱/۰۸-۶/۷۰، P=۰/۰۳) با توجه به ژنوتیپ +/-، تفاوت زیادی بین گروه بیماران مبتلا به سرطان پروستات (۵۴٪) در مقایسه با گروه کنترل (۴۸٪) مشاهده نشد و از نظر آماری هم رابطه معناداری بین این ژنوتیپ با گسترش بیماری نشان داده نشده است (CI, ۰/۹۱-۳/۱۲, P=۰/۰۹ ٪۹۵ :OR,۱/۶۸). هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ Rr در ERβ در افراد مبتلا به سرطان پروستات (۸٪) در مقایسه با افراد سالم (۵٪) بالاتر است اما ارتباط مستقیمی بین این ژنوتیپ و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده نشده است (P=۰/۳۹ ،OR،۱/۶۵: ٪۹۵ CI.، ۰/۵۲-۵/۲۳). در میان بیماران مبتلا به سرطان پروستات، فراوانی ژنوتیپ A1/A2 در ژن PR ۱۶٪ می‌باشد که در مقایسه با گروه کنترل (۱۰٪) بالاتر است. خطر ابتلا به سرطان پروستات در حاملین این ژنوتیپ تا دو برابر افزایش نشان می‌دهد، اما این رابطه از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد (OR،۱/۷۱: ٪۹۵ CI.، ۰/۷۳-۳/۹۸، P=۰/۲۱) (جدول ۲).

جدول ۱. اطلاعات مربوط به بیماران و افراد سالم

متغیرها	بیماران (٪)	کنترل (٪)
Age	۴۲-۸۵	۴۵-۸۳
Mean (±SD)	۶۶/۲۱ (±۱۰/۸۶)	۶۰/۷۱ (±۱۱/۵۱)
Stage [1]		
A	۲۲(٪۲۲)	
B	۱۵(٪۱۵)	
C	۲۳(٪۲۳)	
D	۴۰(٪۴۰)	
[2] Grade		
Well differentiated	۹(٪۹)	
Moderate differentiated	۵۴(٪۵۴)	
Poor differentiated	۳۷(٪۳۷)	
Cigarette smoking		
Nonsmokers	۴۹(۴۹٪)	۵۵(٪۵۵)
Light smokers	۱۷(٪۱۷)	۲۷(٪۲۷)
Heavy smokers	۳۴(٪۳۴)	۱۸(٪۱۸)
Alcohol consumption		
Alcoholic	۵۸(٪۵۸)	۶۸(٪۶۸)
Non-alcoholic	۴۲(٪۴۲)	۳۲(٪۳۲)
Family history		
Positive family history	۱۱(٪۱۱)	۱(٪۱)

[1]Localized (A, B and C) and Advanced (D) status.
[2] Well and moderate differentiated (low grade; <7) and poor differentiated (high grade; ≥7).

جدول ۲. توزیع آلل ها بین افراد سالم و بیمار

ژنوتیپ	بیماران (٪)	کنترل (٪)	*OR (95%CI)	P-Value
ERα +/+	۲۸ (۲۸٪)	۴۲ (۴۲٪)	۱	
ERα +/-	۵۴ (۵۴٪)	۴۸ (۴۸٪)	۱/۶۸ (۰/۹۱-۳/۱۲)	۰/۰۹
ERα -/-	۱۸ (۱۸٪)	۱۰ (۱۰٪)	۲/۷۰(۱/۰۸-۶/۷۰)	۰/۰۳
ERβ RR	۹۲ (۹۲٪)	۹۵ (۹۵٪)	۱	
ERβ Rr	۸ (۸٪)	۵ (۵٪)	۱/۶۵ (۰/۵۲-۵/۲۳)	۰/۳۹
PR A1/A1	۸۴ (۸۴٪)	۹۰ (۹۰٪)	۱	
PR A1/A2	۱۶ (۱۶٪)	۱۰ (۱۰٪)	۱/۷۱ (۰/۷۳-۳/۹۸)	۰/۲۱

P<۰/۰۵ از نظر آماری معنا دار است.

*OR, odds ratio; CI, confidence interval

بحث و نتیجه‌گیری

هورمون‌های استروئیدی استروژن نقش اساسی در بروز سرطان پروستات و هم‌چنین بیماری‌های مربوط به پروستات دارند و تاثیر خود را از طریق رسپتورهای α و β بر روی این بافت اعمال می‌کنند [۲۱]. بنابراین هرگونه تغییر ژنتیکی در گیرنده‌های استروژن می‌تواند خطر بروز این بیماری را افزایش دهد [۲۲]. در مطالعات متعددی ارتباط بین این پلی مورفیسم و سرطان پروستات گزارش شده است شده است [۲۴،۲۳]. در ابتدا تصور می‌شد که هورمون استروژن تنها با واسطه گیرنده استروژن آلفا (ERα) عمل می‌کند ولی بعدها مشخص گردید که گیرنده استروژن بتا (ERβ) نیز در این پروسه نقش دارد [۲۶،۲۵]. اگر چه این دو گیرنده ۴۷٪ شباهت ساختاری دارند ولی با توجه به خواص فیزیولوژیکی می‌توان آن‌ها را از هم تفکیک نمود [۲۷،۲۵]. ERα عمدتاً در استرومای پروستات متمرکز می‌شود در حالی که ERβ اغلب در اپیتلیوم پروستات قرار دارند. ERα در توسعه پروستات نقش اساسی دارد [۲۸] و از طرف دیگر ERβ یک تنظیم‌کننده مهم عمل‌کرد پروستات به شمار می‌رود [۲۹]. ژن کدکننده ERα در انسان بر روی کروموزوم **6p24-27** قرار گرفته، kb140 طول داشته و شامل ۸ اگزون، ۷ اینترون، ۲ ناحیه پروموتوری و ۵ دومین عمل‌کردی است [۲۱]. پروتئین گیرنده استروژن دارای ۵۹۵ آمینواسید با وزن مولکولی ۶۶،۱۸۲ دالتون است [۳۰]. جایگاه ژن کدکننده ERβ در انسان بر روی کروموزوم ۱۴ q23-24 بوده و شامل ۸ اگزون می‌باشد [۳۱،۳۰]. پلی‌مورفیسم در ژن‌های کدکننده ERα و ERβ و ارتباط آن‌ها با سرطان پروستات در مطالعات متعددی گزارش شده است [۳۳،۳۲]. از طرفی ژن PR بر روی کروموزوم 11q22-23 قرار گرفته، بیش از 90kb طول داشته و دارای ۸ اگزون ۷ اینترون می‌باشد [۳۴]. در سال ۱۹۹۵، پلی‌مورفیسم در ژن گیرنده پروژسترون انسان شناسایی و PROGIN نامیده شد [۳۶،۳۵]. این پلی‌مورفیسم شامل ۳ نوع پلی‌مورفیسم افزایشی، جهش نقطه‌ای (Silent mutation) در اگزون ۵ و جهش عمل‌کردی در اگزون ۴ این ژن می‌باشد [۳۷]. در مطالعه درج‌شدگی (Insertion) ۳۶۰ جفت بازی توالی Alu در اینترون G ژن PR گزارش شده است [۳۶]. این درج شدگی PROGINS نامیده می‌شود که با یک جهش خاموش در اگزون ۵ (کدون ۷۷۰) و یک جهش در اگزون ۴ (کدون ۶۶۰) ترکیب شده است که باعث تغییر اسید آمینه والین به لوسین در hing rigion در ژن کدکننده PR می‌شود. مطالعات بسیاری ارتباط این PROGINS و خطر ابتلا به سرطان تخمدان یا سینه را در جمعیت‌های مختلف نشان می‌دهد [۳۵]. PR همانند سایر فاکتورهای رونویسی می‌تواند به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی (Transactivator) و سرکوبگر رونویسی (Silencer) عمل کند [۳۸]. PR دو ایزوفرم دارد: PRA و PAB که هر دو ایزو فرم توسط همان ژن کد گذاری می‌شود و در پروسه بیان ژنی همکاری می‌کنند [۳۹]. PRB شامل ۹۹۳

و PRA شامل ۷۹۶ اسید آمینه است. نقش ایزوفرم‌های PR هنوز به طور کامل مشخص نشده است [۴۰]. گیرنده پروژسترون عضوی از گروه‌های گیرنده‌های استروئیدی و نیز یک عضو از خانواده بزرگ گیرنده‌های داخل هسته‌ای به شمار می‌آید [۴۱]. وقتی پروژسترون در فضای خارج سلولی ترشح می‌شود، با پروتئینی به نام Steroid binding protein (SBP) باند شده و به داخل سیتوپلاسم سلول هدف منتقل می‌شود. زمانی که گیرنده با لیگاند باند می‌شود، تغییر شکل فضایی گیرنده تغییر می‌کند و اجازه می‌دهد که دایمر Hsp90 که یک چپرون است به کمپلکس گیرنده- لیگاند متصل شود و در نهایت در داخل هسته Hsp-90 از کمپلکس جدا می‌شود. حال گیرنده- لیگاند با Hormone response element (HRE) در پروموتور ژن هدف باند شده و رونویسی فعال می‌گردد [۴۲]. گزارشات حاکی از آن است که پلی‌مورفیسم ژنتیکی در ژن‌های کدکننده گیرنده‌های استروژن α، β و پروژسترون با خطر ابتلا به سرطان پروستات همراه بوده است [۴۳،۳۳]. در مطالعه انجام شده بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات در بین جمعیت مورد مطالعه، رابطه معناداری بین پلی‌مورفیسم در ژن‌های ERβ و PR مشاهده نشده است که با بررسی تعادی از محقیقن مشابه می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده توسط Chae در سال ۲۰۰۹ که بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات در واشنگتن صورت گرفته نشان دهنده این است که پلی‌مورفیسم ژنتیکی ERα و ERβ به طور کلی با خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط نیست (P>۰/۰۵) [۴۴]. هم‌چنین پروفسور Hagan و همکارانش در آلمان با بررسی اثر پلی‌مورفیسم گیرنده پروژسترون بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم این ژن و خطر ابتلا به سرطان پروستات وجود ندارد P=۰/۲۲۶ [۴۵]. در حالی‌که Fukatsu و همکارانش در کشور ژاپن پس از انجام آزمایشات به ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن PR و احتمال خطر ابتلا به سرطان پروستات پی بردند P=۰/۰۲ [۴۶]. Manalitsas و همکاران پس از بررسی‌های به عمل آمده مشاهده کردند که پلی‌مورفیسم ژن PR در احتمال بروز سرطان سینه (P=۰/۷۳) و سرطان تخمدان (P=۰/۸۶) تاثیری ندارد [۴۷]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ توسط Li و همکارانش در تیاچین کشور چین انجام گرفت، گزارش کردند که بین پلی‌مورفیسم در ژن گیرنده ERα و وقوع سرطان پروستات ارتباط معنی‌داری وجود دارد P<۰/۰۵ [۴۸] Thellenberg و همکارانش در آزمایشی که در سال ۲۰۰۶ بر روی مردان مبتلا به سرطان پروستات در کشور سوئد انجام دادند، به ارتباطی با این SNP در ناحیه پروموتور ژن ERβ و خطر ابتلا به سرطان پروستات پی بردند (P=۰/۰۳). البته اهمیت بیولوژیکی این یافته نامشخص است اما از فرضیه تنوع توالی در منطقه پروموتور ژن ERβ و خطر ابتلا به سرطان پروستات حمایت می‌کند [۴۹]. تحقیقات انجام شده برای یافتن رابطه بین پلی‌مورفیسم در ژن‌های ERα، ERβ و PR و ابتلا افراد به انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات در جمعیت‌های مختلف با یک‌دیگر تفاوت داشته و نشان‌دهنده اهمیت این ژن‌ها می‌باشد. یکی از محدودیت‌های تحقیق حجم کم نمونه‌ها می‌باشد که در مطالعات بعدی بررسی این نوع پلی مورفیسم با انواع سرطان‌ها با استفاده از تعداد نمونه‌های بیش‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

نتایج به‌دست آمده از این تحقیق که بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات شمال هندوستان صورت گرفته است، نشان می‌دهد که در بیماران دارای ژنوتیپ -/- از ژن ERα احتمال بروز سرطان پروستات افزایش یافته است در حالی‌که ارتباط مستقیمی بین هیچ یک از آلل‌های ژن‌های ERβ و PR با خطر ابتلا به این بیماری مشاهده نگردید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آقای دکتر شارما در بخش اورولوژی مرکز PGI، چندیگر، هندوستان که با در اختیار قرار دادن نمونه‌ها ما را در انجام این پروژه یاری نمودند نهایت امتنان و تشکر را داریم.

منابع

[1] Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 824-842.

[2] Diokno AC. Epidemiology of prostate cancer. West J Med 1998; 169: 111-112.

[3] Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, Al-Awadi KA, Daar AS, Al-Hunayan A, et al. Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men. BJU Int 2005; 96: 308-312.

[4] Parkin DM VV. Cancer registration in Asia in the year 2000. Past, Present and Future. Asian Pacific J Cancer Prevention 2001; 5: 1-89.

[5] Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. Eur J Cancer 2005; 41: 834-845.

[6] Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France). 2012.

[7] Hemminki K. Genetic epidemiology--science and ethics on familial cancers. Acta Oncol 2001; 40: 439-444.

[8] Zhang H, Ma H, Xu Y, Li L. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. PloS one 2013; 8: e58170.

[9] Zhang H, Xu Y, Zhang Z, Li L. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis of 2584 cases and 3234 controls. BMC Cancer 2011; 11: 391.

[10] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.

[11] Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Res 1982; 42: 3232-3239.

[12] Lee YT. Better prognosis of many cancers in female: a phenomenon not explained by study of steroid receptors. J Surg Oncol 1984; 25: 255-262.

[13] Hosseini M, SeyedAlinaghi S, Mahmoudi M, McFarland W. A case-control study of risk factors for prostate cancer in Iran. Acta Med Iran 2010; 48: 61-66.

[14] Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M. Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001. Arch Iran Med 2009; 12: 15-23.

[15] Sadjadi A, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi MJ, Darvish-Moghadam S, et al. The incidence of prostate cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. Arch Iran Med 2007; 10: 481-485.

[16] Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, Sadjadi A, Nouraie M, Babai M, Malekzadeh R. Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. Asian Pac J Cancer Prev 2006; 7: 86-90.

[17] Shavers VL, Underwood W, Moser RP. Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer. Am J Prev Med 2009; 37: 64-67.

[18] Mandair D, Rossi RE, Pericleous M, Whyand T, Caplin ME. Prostate cancer and the influence of dietary factors and supplements: a systematic review. Nutr Metab 2014; 11: 30.

[19] Key TJ. Hormones and cancer in humans. Mutat Res 1995; 333: 59-67.

[20] Balducci L, Khansur T, Smith T, Hardy C. Prostate cancer: a model of cancer in the elderly. Arch Gerontol Geriatr 1989; 8: 165-187.

[21] Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. EMBO J 1988; 7: 3385-3388.

[22] Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, McDonnell DP, Li X, Hawkins GA, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. Circulation 2002; 105: 1879-1882.

[23] Signoretti S, Loda M. Estrogen receptor beta in prostate cancer: brake pedal or accelerator? Am J of pathol 2001; 159: 13-16.

[24] Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2003; 12: 665-668.

[25] Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 5925-5930.

[26] Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS lett 1996; 392: 49-53.

[27] Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology 1997; 138: 863-870.

[28] Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. J Natl Cancer Inst Monogr 2000; 27: 67-73.

[29] Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. Endocr Rev 2005; 26: 465-478.

[30] Ogawa S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Emi M, Muramatsu M, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphism with bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun 2000; 269: 537-541.

[31] Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4258-4265.

[32] Low YL, Taylor JI, Grace PB, Mulligan AA, Welch AA, Scollen S, et al. Phytoestrogen exposure, polymorphisms in COMT, CYP19, ESR1, and SHBG genes, and their associations with prostate cancer risk. Nutr Cancer 2006; 56: 31-39.

[33] Hedelin M, Balter KA, Chang ET, Bellocco R, Klint A, Johansson JE, et al. Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. Prostate 2006; 66: 1512-1520.

[34] Williams SP, Sigler PB. Atomic structure of progesterone complexed with its receptor. Nature 1998; 393: 392-396.

[35] McKenna NJ, Kieback DG, Carney DN, Fanning M, McLinden J, Headon DR. A germline TaqI restriction fragment length polymorphism in the progesterone receptor gene in ovarian carcinoma. Br J Cancer 1995; 71: 451-455.

[36] Rowe SM, Coughlan SJ, McKenna NJ, Garrett E, Kieback DG, Carney DN, et al. Ovarian carcinoma-associated TaqI restriction fragment length polymorphism in intron G of the progesterone receptor gene is due to an Alu sequence insertion. Cancer Res 1995; 55: 2743-2745.

[37] Runnebaum IB, Wang-Gohrke S, Vesprini D, Kreienberg R, Lynch H, Moslehi R, et al. Progesterone receptor variant increases ovarian cancer risk in BRCA1

and BRCA2 mutation carriers who were never exposed to oral contraceptives. Pharmacogenetics 2001; 11: 635-638.

[38] Renkawitz R. Repression mechanisms of v-ERBA and other members of the steroid receptor superfamily. Ann N Y Acad Sci 1993; 684: 1-10.

[39] Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H, et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. EMBOJ 1990; 9: 1603-1614.

[40] Clemm DL, Macy BL, Santiso-Mere D, McDonnell DP. Definition of the critical cellular components which distinguish between hormone and antihormone activated progesterone receptor. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 53: 487-495.

[41] Owen GI, Richer JK, Tung L, Takimoto G, Horwitz KB. Progesterone regulates transcription of the p21(WAF1) cyclin- dependent kinase inhibitor gene through Sp1 and CBP/p300. J Biol Chem 1998; 273: 10696-10701.

[42] Tata JR. Signalling through nuclear receptors. Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 702-710.

[43] Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer. Mol Carcinog 2003; 37: 202-208.

[44] Chae YK, Huang HY, Strickland P, Hoffman SC, Helzlsouer K. Genetic polymorphisms of estrogen receptors alpha and beta and the risk of developing prostate cancer. PloS one 2009; 4: 6523.

[45] Hagan CR, Lange CA. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer. BMC medicine 2014;12:32 .

[46] Fukatsu T, Hirokawa Y, Araki T, Hioki T, Murata T, Suzuki H, et al. Genetic polymorphisms of hormone-related genes and prostate cancer risk in the Japanese population. Anticancer Res 2004; 24: 2431-2437.

[47] Manolitsas TP, Englefield P, Eccles DM, Campbell IG. No association of a 306-bp insertion polymorphism in the progesterone receptor gene with ovarian and breast cancer. Br J Cancer 1997; 75: 1398-1399.

[48] Li L, Zhang X, Xia Q, Ma H, Chen L, Hou W. Association between estrogen receptor alpha PvuII polymorphism and prostate cancer risk. Tumour Biol 2014; 35: 4629-4635.

[49] Thellenberg-Karlsson C, Lindstrom S, Malmer B, Wiklund F, Augustsson-Balter K, Adami HO, et al. Estrogen receptor beta polymorphism is associated with prostate cancer risk. Clin Cancer Res 2006; 12: 1936-1941.

Association between estrogen and progesterone receptors gene polymorphisms with prostate cancer

Khadijeh Onsory (Ph.D)[*1], Mona Mousavi (M.Sc)[2], Zahra Haji Mehdi Nouri (M.Sc)[3], Nastaran Vahabi Barzi (M.Sc)[4]

1 – Dept. of Biology, Islamic Azad University, Parand Branch, Parand, Iran
2 - Dept. of Biology, Sistan-Bloochestan University, Zahedan, Iran
3 - Dept. of Microbiology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Ahar Branch, Ahar, Iran
4 - Dept. of Andrology at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

(Received: 11 Feb 2015; Accepted: 8 Aug 2015)

Introduction*:* Prostate cancer, the most prevalent cancer among men, is a steroid hormone receptor-dependent cancer. Mutations in estrogen receptors (ERα and ERβ) and progesterone receptor (PR) may cause steroid hormones to be involved as initiators or promoters in prostate carcinogenesis. The purpose of this study was to determine the association and frequency of incidence of the polymorphisms in the intron1 of ERα, exon 5 of ERβ and intron 7 of PR in the risk of prostate cancer.

Materials and methods*:* Prostate cancer patients admitted to the Department of Urology, Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER), Chandigarh, India (n=100) and an equal number of matching controls visiting same center underwent PCR-RFLP analysis for ERs and PR genes.

Results*:* In the present case -control study, the results show that those patients with the genotype ERα (-/-) had significantly higher risk for prostate cancer (OR, 2.70; 95% CI, 1.08–6.70, P= 0.03). But There was no association between the Rr genotype of ERβ (OR, 1.65; 95% CI, 0.52–5.23, P=0.21) and A1/A2 genotype of PR (OR, 1.90; 95% CI, 0.70-5.15; P=0.204) with the risk for prostate cancer.

Conclusion*:* It seems that in the studied population there was an increased risk of prostate cancer among patients carrying ERα (-/-), but not with other genotypes of ERβ and PR genes.

Keywords*:* Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Gene Polymorphism, Prostate Cancer

* Corresponding author. Tel: +98 9191020809
onsory@gmail.com