Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

ORIGINAL ARTICLE

The Relation between Two Gene Polymorphisms (XRCC1 and OGG1) and Risk Factors of Colorectal Cancer in Khuzestan, Iran

Seyed Mohammad Hosseini[1],
Rahim Alidadi[1],
Javad Mohammadiasl[2],
Abdolhasan Talaiezadeh[3,4],
Mahdi Bijanzadeh[2]

[1] MSc Student in Human Genetics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[3] Associate Professor, Department of General Surgery, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[4] Cancer, Petroleum and Environmental Pollutants Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received April 16, 2018 ; Accepted July 10, 2018)

Abstract

Background and purpose: Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world and Iran. This cancer is a multifactorial disease that is induced by interaction of various genetic and environmental factors. In this study, we investigated the interactions between different environmental factors and candidate polymorphisms of two genes in colorectal cancer X-ray repair cross-complementing-1(*XRCC1*) and Oxo guanine DNA-glycosylase 1 (*OGG1*), which play roles in the DNA repair pathway and maintaining the integrity of the genome.

Materials and methods: This case-control study was conducted in 150 patients with colorectal cancer and 150 healthy controls selected from hospitals affiliated with Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) was used to determine the allele of the polymorphisms. After determining the different genotypes, the interaction of these genotypes with environmental risk factors in two groups of patients and controls was analyzed and compared.

Results: The study showed that *XRCC1 (Arg399Gln)* polymorphism in body mass index and obesity was significantly correlated with colorectal cancer (p= 0.009). Also, the Lur race was found to be highly susceptible to developing colorectal cancer (p= 0.003), but there was no significant correlation between these items and other risk factors and *OGG1 (Ser326Cys)* polymorphism in colorectal cancer.

Conclusion: In this study, *XRCC1 Arg399Gln* gene polymorphism was significantly associated with obesity and Lur race had a high potential for developing colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, polymerase chain reaction, risk factor, polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (168): 40-49 (Persian).

* **Corresponding Author: Mahdi Bijanzadeh -** School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (E-mail: zfotoukian@gmail.com)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۸ دی سال ۱۳۹۷ (۴۹-۴۰)

مطالعه ارتباط دو پلی مورفیسم ژن های *XRCC1* و *OGG1* با ریسک فاکتورهای مرتبط با سرطان کولورکتال در جمعیتی از خوزستان

سید محمد حسینی[1]
رحیم علیدادی[1]
جواد محمدی اصل[2]
عبدالحسن طلائی زاده[3,4]
مهدی بیژن زاده[2]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان کولورکتال یکی از سرطان‌های شایع در سراسر جهان و ایران می‌باشد. این سرطان یک بیماری مولتی‌فاکتوریال بوده و برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در بروز آن نقش دارند. این مطالعه با هدف بررسی برهمکنش عوامل محیطی مختلف و پلی‌مورفیسم‌های دو ژن کاندید در بروز سرطان کولورکتال شامل *X-ray repair cross- complementing-1 (XRCC1)* و *Oxo guanine DNA-glycosylase 1 (OGG 1)* که در مسیر ترمیم DNA و حفظ یکپارچگی ژنوم نقش دارند، انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۱۵۰ کنترل سالم از بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز رکت نمودند. برای تعیین آلل پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه روش PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism) استفاده شد. بعد از تعیین ژنوتایپ‌های مختلف، برهمکنش این ژنوتایپ‌ها با ریسک فاکتورهای محیطی در دو گروه بیمار و کنترل بررسی و مقایسه شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضرنشان داد که پلی‌مورفیسم Arg۳۹۹Gln *XRCC1* در شاخص توده بدنی، چاقی با p=۰/۰۰۹ و در نژاد لر با p=۰/۰۰۳ ارتباط معنی‌داری با سرطان کولورکتال دارد ولی ارتباط معنی‌داری بین این ریسک فاکتورها با پلی‌مورفیسم Ser۳۲۶ Cys *OGG1* در سرطان کولورکتال مشاهده نشد.

استنتاج: در این مطالعه پلی مورفیسم ژن XRCC ۱ Arg۳۹۹Gln در چاقی و نژاد لر با استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال ارتباط معنی‌داری داشت.

واژه های کلیدی: سرطان کولورکتال ، واکنش زنجیره ای پلی مراز ، ریسک فاکتور، پلی مورفیسم

مقدمه

سرطان کولورکتال، سرطانی است که از کولون یا رکتوم آغاز می‌شود و عمدتاً به آرامی از پولیپ های آدنوماتوز بوجود می‌آید. سرطان کولورکتال یکی از مهم‌ترین دلایل بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان است و در برگیرنده ۹ درصد بروز تمام سرطان‌ها می‌باشد(۱). میزان بروز و مرگ و میر سرطان کولورکتال به طور چشمگیری در سراسر جهان متغییر است. سرطان کولورکتال از لحاظ جهانی، سومین سرطان شایع درمیان

مولف مسئول: مهدی بیژن زاده– اهواز: دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی E-mail: mbijanz @yahoo.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۲. استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۳. دانشیار، گروه جراحی عمومی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۴. مرکز تحقیقات سرطان، آلودگی های محیط زیستی و نفتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۱/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۷/۲/۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۴/۱۹

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

میان مردان و دومین مورد در میان زنان می‌باشد. در سال ۲۰۱۵، ۱/۶۵ میلیون مورد جدید و تقریباً ۸۳۵/۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان کولورکتال گزارش شده است(۳،۲). در ایران سرطان کولورکتال چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان و سومین سرطان شایع بعد از سرطان معده و سینه در هر دو جنس می‌باشد(۵،۴). بالاترین میزان بروز سرطان کولورکتال در ایران در استان‌های مرکزی، شمالی و غربی است و استان‌های جنوب‌غربی پایین‌ترین بروز را در سراسر ایران دارند(۶). از لحاظ ژنتیکی، سرطان کولورکتال بسیار هتروژن و یک بیماری چند عاملی بوده و فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مختلفی در بروز آن دارای نقش می‌باشند. فاکتورهای محیطی شامل سن، جنس، استعمال دخانیات، مصرف الکل، رژیم غذایی پرچرب، فقدان مصرف کافی میوه و سبزیجات، BMI (Body Mass Index) بالا و کاهش فعالیت فیزیکی می‌باشند(۷،۱). بیش‌تر آسیب‌های DNA در اثر شرایط معمول زندگی ما روی می‌دهند مثلا جهش‌ها ممکن است در اثر تابش‌های طبیعی نور خورشید، استنشاق دود و آلاینده‌های هوا یا مواد شیمیایی سرطان زا (کارسینوژن) ایجاد شوند.تخمین‌زده می‌شود که روزانه در سلول‌های انسان ۵۰۰-۱۰۰ دآمینه شدن خودبه‌خودی و ۴۰/۰۰۰-۲۰/۰۰۰ شکست تک رشته‌ای اتفاق می‌افتد و چنان‌چه هر کدام از آن‌ها ترمیم نشوند، ممکن است سبب ایجاد سرطان گردند(۸). مهم‌ترین مسیرهای ترمیم DNA در پستانداران ترمیم جفت‌شدن اشتباه بازی (MMR (Mismatch Repair، ترمیم برداشتن بازی (BER (base excision repair و ترمیم برداشتن نوکلئوتیدی (NER (Nucleotide Excision Repair و ترمیم شکست‌های تک رشته‌ای SSBR (Single-Strand Break Repair) و دو رشته‌ای DSBR (Double-Strand Break Repair) است(۹). بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی افراد و افزایش یا کاهش استعداد آن‌ها در ابتلا به سرطان‌های مختلف ارتباط مشاهده شده است. مطالعات همراهی ژنتیکی بر روی تاثیر پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) در ژن‌های کاندید و خطر ابتلا به سرطان تمرکز کرده‌اند. از مهم‌ترین ژن‌های کاندید می‌توان به ژن‌های درگیر در ترمیم DNA به خاطر نقش حیاتی‌شان در حفظ یکپارچگی ژنوم اشاره نمود(۱۰). سلول‌های پستانداران دارای مجموعه‌ای از ژن‌های مختلف با عملکردهای اختصاصی می‌باشد که ژن‌های *X-ray repair cross- complementing-1 (XRCC1)*، *8-oxoguanine DNA glycosylase-1 (OGG1)* و *apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1)* سه آنزیم کلیدی در مسیر ترمیم DNA می‌باشند(۱۱). ژن XRCC۱ بر روی بازوی بزرگ کروموزوم ۱۹ واقع شده است که شامل ۱۷ اگزون می‌باشد. بیش از ۶۰ پلی‌مورفیسم تک نوکلوتیدی برای این ژن شناسایی شده است که پلی‌مورفیسم Gln399Arg بر روی اگزون ۱۰ با rs ۲۵۴۸۷ یکی از بیش‌ترین پلی‌مورفیسم‌های مطالعه شده در ارتباط با سرطان کولورکتال می‌باشد(۱۲). اگزوگوانین گلیکوزیلاز انسانی توسط ژن ۱ OGG کد می‌شود که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۳ قرار دارد. این ژن آنزیمی را کد می‌کند که از مهم‌ترین آنزیم‌های ترمیم‌کننده برش بازی است. پلی‌مورفیسم Cys 326 Ser با rs ۱۰۵۲۱۳۳ یکی از شایع‌ترین پلی‌مورفیسم‌های این ژن است که در تعدادی از مطالعات این فرضیه مطرح شده است که این پلی مورفیسم ممکن است باعث استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال شود(۱۳). این ژن‌ها در مسیر ترمیم برداشتن بازی (BER) نقش دارند. سیستم ترمیم باز آسیب دیده (BER) آسیب درونی DNA را که ناشی ازهیدرولیز، استرس اکسیداتیو و Alkylation است و نیز نواحی قطعه قطعه ناشی از عوامل خارجی نظیر اشعه‌های یونیزه کننده را هدف قرار می‌دهد. در این پروسه، در مرحله اول یک DNA گلیکوزیلاز مانند 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) باز تغییر یافته را جدا می‌کند و باعث ایجاد محل آپورین/

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

آپریمیدین می‌شود. تعدادی از گلیکوزیلازها (دو عملکردی) دارای فعالیت آپورین/آپریمیدین لیازی (Lyase) نیز می‌باشند که در ادامه زنجیره قند-فسفات را برش می‌دهند و باقیمانده بدون بازی (abasic residue) را خارج می‌کنند و شکاف تک نوکلئوتیدی ایجاد می‌کنند. این شکاف توسط آنزیم DNA پلی‌مراز بتا کامل می‌گردد و شکستگی (nick) توسط کمپلکس DNA ligase III/ (XRCC1) بسته می‌شود. گلیکوزیلازهای خاصی (تک عملکردی) فاقد فعالیت لیازی هستند. در این شرایط پیوند فسفودی استر در سمت ۵ پریم آپورین/آپریمیدین توسط آنزیم apurinic/apyrimidinic endonuclease (APE1/APEX1) برش داده می‌شود. در ادامه DNA لیگاز III، DNA پلیمراز بتا و XRCC1 پروسه ترمیم را کامل می‌کنند(۱۵،۱۴). تاکنون مطالعات فراوانی در ارتباط با SNP های ژن‌های فوق و استعداد ابتلا به سرطان‌های مختلف و به ویژه سرطان کولورکتال در جمعیت‌های مختلف انجام شده است(۱۹-۱۶). بنابراین در مطالعه حاضر هدف اصلی، بررسی ارتباط SNPهای دو ژن *XRCC1* (rs25487) و *OGG1* (rs1052133) با ریسک فاکتورهای مرتبط با سرطان کولورکتال در جمعیتی از مردم خوزستان واقع در جنوب غربی ایران می‌باشد و با توجه به تفاوت‌های جمعیتی و نژادی موجود، در صورت وجود ارتباط بین آنها می‌توان با تغییر سبک زندگی و حذف ریسک فاکتورهای محیطی شانس ابتلا افراد دارای استعداد ژنتیکی به سرطان کولورکتال را کاهش داد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد- شاهد ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۱۵۰ کنترل سالم شرکت کردند. تمامی افراد بیمار و کنترل سالم از بین شهروندان اهواز و مراجعه کننده به بیمارستان‌های آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، گلستان و آپادانا شهر اهواز در فاصله زمانی مهر/۹۵ تا دی ۹۶ جمع‌آوری شدند. همه بیماران مراجعه‌کننده مقیم اهواز از نژاد های مختلف عرب ، لر و فارس می‌باشند. معیار ورود افراد بیمار دارا بودن سرطان کولورکتال براساس جواب آزمایشات پاتولوژی و اظهار نظر متخصص جراحی و فوق تخصص جراحی سرطان بود. معیار خروج افراد بیمار از مطالعه دارا بودن سابقه سایر سرطان‌ها و شیمی درمانی یا پرتودرمانی بود. معیار انتخاب افراد کنترل سالم نداشتن سابقه سرطان و بیماری التهابی روده، دیابت، اختلالات مربوط به تیروئید و سایر بیماری‌های التهابی بود. اطلاعات دموگرافیک مانند سن، جنس، استعمال دخانیات، مصرف الکل و سابقه سرطان خانوادگی با استفاده از پرسشنامه‌های طراحی‌شده و پرونده پزشکی بیماران در هر دو گروه جمع‌آوری شد. افراد بیمار و کنترل سالم از لحاظ سن، جنس، نژاد و قومیت با هم در تطابق کامل بودند. طرح مذکور به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز رسیده بود (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1396.476) و تمامی افراد شرکت کننده با رضایت کامل و امضاء فرم رضایت‌نامه اخلاقی در طرح شرکت کردند. ضمناً این مطالعه بدون ذکر نام بیماران بود و نتایج آزمایشات تاثیری در روند درمانی آن‌ها نداشت. خروج از مطالعه برای تمامی افراد شرکت‌کننده امکان‌پذیر بود. از تمامی افراد بیمار و کنترل سالم ۵ میلی لیتر خون وریدی در لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع آوری گردید و تا زمان استخراج DNA در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد ذخیره شدند. استخراج DNA با استفاده از کیت تجاری (یکتا تجهیز آزما، تهران) انجام شد و تا زمان آنالیز در دمای ۲۰- درجه ذخیره شد. با استفاده از نانودراپ و ژل آگاروز کیفیت و کمیت DNA استخراج شده مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تعیین آلل پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه روش PCR-RFLP استفاده شد. برای این منظور پرایمرهای واکنش PCR با استفاده از سایت Primer3 طراحی شدند(۲۰) (جدول شماره ۱).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

جدول شماره ۱: واکنش PCR-RFLP و شرایط ژنوتیپ

hOGG1 (rs1052133)	
۵ ´۳GGAAGGTGCTTGGGAAT	پرایمر مستقیم
۵ ´۳ ACTGTCACTAGTCTCACCAG	پرایمر معکوس
bp۲۰۰	اندازه محصول PCR
Ser/Ser: ۲۰۰ bp	طول قطعات ایجاد شده بعد از هضم آنزیمی
Ser/Cys: ۱۰۰ bp, ۲۰۰ bp	
Cys/Cys: ۱۰۰ bp	
XRCC1(rs25487)	
۵´۳TTGTGCTTTCTCTGTGTCCA	پرایمر مستقیم
۵´۳ TCCTCCAGCCTTTTCTGATA	پرایمر معکوس
bp۶۱۵	اندازه محصول PCR
Arg/Arg: ۳۷۵ bp, ۲۴۰ bp	طول قطعات ایجاد شده بعد از هضم آنزیمی
Arg/Gln: ۶۱۵ bp, ۳۷۵ bp, ۲۴۰ bp	
Gln / Gln: ۶۱۵ bp	

واکنش PCR برای تکثیر هر دو ژن با استفاده از Master Mix (شرکت یکتا تجهیز، تهران) در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۲/۵ میکرولیتر Master Mix، ۷/۵ میکرولیتر آب مقطر، ۱ میکرولیتر پرایمرمستقیم (Forward)، ۱ میکرولیتر پرایمرمعکوس (Reverse) و ۳ میکرولیتر DNA الگو انجام شد. واکنش در ترموسایکلر (applied biosystems, SimpliAmp) انجام گردید که شرایط زمانی و دمایی برای هر دو ژن *hOGG1* و *XRCC1* به قرار زیر می‌باشد:

واسرشت اولیه (Initial Denaturation) ۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد و به دنبال آن ۳۵ سیکل شامل، واسرشت سازی (Denaturation) ۱ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، اتصال (Annealing) ۱ دقیقه در ۶۰ درجه سانتی‌گراد، طویل شدن (Extension) ۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد و در انتها طویل شدن نهایی ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد. محصولات تکثیر یافته ژن‌های *hOGG1* و *XRCC1* به‌ترتیب تحت تاثیر آنزیم‌های محدودگر *Fnu4HI* و *Msp1* در دمای ۳۷ درجه به مدت ۸ ساعت قرارگرفتند. بعد از اتمام انکوباسیون محصول هضم آنزیمی با استفاده از ژل آگارز ۲ درصد و رنگ‌آمیزی توسط safe stain بوسیله دستگاه ژل داک مشاهده و سپس ژنوتایپ‌ها بر اساس اثر آنزیم‌های مذکور تفسیر شدند. آنزیم‌های مورد استفاده در این مطالعه توسط نرم‌افزار Restriction mapper و NEB cutter انتخاب شدند و سپس بر اساس منابع، مورد تایید قرار گرفتند(۲۰، ۲۱).

در این مطالعه از آزمون Chi-squared به منظور به دست آوردن اختلاف فراوانی ژنوتیپی بین گروهای بیمار و شاهد و همچنین برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ استفاده شد. آزمون t جهت مقایسه فاکتورهای دموگرافیک در دو گروه شاهد و مورد استفاده شد. میزان معنی‌دار بودن p-value زیر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری توسط نرم افزار SPSS 22 انجام شد.

یافته ها

مشخصات بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد گروه شاهد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. ۳۰۰ نفر شامل ۱۵۰ فرد مبتلا به سرطان کولورکتال (گروه بیمار) و ۱۵۰ فرد سالم (گروه شاهد) در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین (± انحراف معیار) سن افراد بیمار ۱۳ ± ۵۴ سال و سن افراد سالم ۱۱ ± ۵۵ سال بود. در گروه شاهد ۷۰ نفر (۴۶/۷ درصد) مرد و ۸۰ نفر (۵۳/۳ درصد) زن و در گروه بیمار ۸۲ نفر (۵۴/۷ درصد) مرد و ۶۸ نفر (۴۵/۳ درصد) زن بودند. تجزیه و تحلیل آماری، هیچ اختلاف معنی‌داری بین سن، نژاد و جنس در بین گروه‌های بیمار و شاهد نشان نداد. در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری در ژن *XRCC1* بین ژنوتیپ هموزیگوت جهش یافته Gln/Gln (p =۰/۰۰۱). با سرطان کولورکتال مشاهده شد. ولی اختلاف معنی داری بین ژنوتیپ های ژن *OGG1* در گروه‌های مورد و شاهد با سرطان کولورکتال مشاهده نشد.ارتباط معنی‌داری در بین گروه‌های شاهد و بیمار در مورد BMI که نشانگر شاخص توده بدنی است مشاهده شد و همچنین ارتباط معنی‌داری از لحاظ سابقه خانوادگی سرطان و مصرف الکل دیده شد (جدول شماره ۲).

بررسی اثر متقابل بین عوامل خطرمحیطی نظیر مصرف الکل، سابقه خانوادگی سرطان، شاخص توده بدنی و نژاد با استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال با پلی مورفیسم ژن های *XRCC*۱ و *OGG*۱ در جدول شماره ۳ و۴ نشان داده شده است.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

جدول شماره۲: توزیع متغیرهای بالینی به تفکیک گروه های بیمار و شاهد

متغیر		بیمار (n=۱۵۰) تعداد (درصد)	کنترل (n=۱۵۰) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
میانگین سن		۱۳ ± ۵۴/۸۹ ۱	۱۱ ± ۵/۰۹	۰/۸
جنسیت	مرد	۸۲ (۵۴/۷)	۷۰ (۴۶/۷)	۰/۱
	زن	۶۸ (۴۵/۳)	۸۰ (۵۳/۳)	
مصرف الکل	دارد	۱۵ (۱۰)	۵ (۳/۳)	۰/۰۲
	ندارد	۱۳۵ (۹۰)	۱۴۵ (۹۶/۷)	
سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال	مثبت	۳۲ (۲۱/۳)	۱۱۸ (۷۸/۷)	۰/۰۰۰۱
	منفی	۸ (۵/۳)	۱۴۲ (۹۴/۷)	
شاخص توده بدنی	کمبود وزن	۱۶ (۱۰/۷)	۴ (۲/۷)	۰/۰۲
	عادی	۵۸ (۳۸/۷)	۶۱ (۴۰/۷)	
	اضافه وزن	۵۷ (۳۸/۷)	۷۱ (۴۷/۳)	
	چاقی	۱۹ (۱۲/۷)	۱۴ (۹/۳)	
نژاد	لر	۸۳ (۵۵/۳)	۷۶ (۵۰/۷)	۰/۶
	عرب	۳۹ (۲۶)	۴۶ (۳۰/۷)	
	فارس	۲۸ (۱۸/۷)	۲۸ (۱۸/۷)	

جدول شماره ۳. تاثیر متقابل ریسک فاکتورهای محیطی با سرطان کولورکتال در پلی مورفیسم ژن XRCC ۱

متغیر	بیمار n=۱۵۰	کنترل n=۱۵۰	Arg۳۹۹Gln OR (CI۹۵%)	*XRCC*۱ P value
مصرف الکل				
دارد	۱۵(۷۵درصد)	۵(۲۵درصد)	۱/۷(۰/۲-۱۶)	۰۶
Gln / Gln+ Arg/Gln	۱۰	۳		
ندارد	۱۳۵(۴۸/۲درصد)	۱۴۵(/۵۱/۸درصد)	۱/۵(۰/۹-۲/۶)	۰/۰۹
Gln / Gln+ Arg/Gln	۱۰۱	۹۵		
سابقه خانوادگی سرطان				
مثبت	۳۲(۲۰/۳درصد)	۸(۲۰درصد)	۱/۶(۰/۳-۸/۹)	۰۵
Gln / Gln+ Arg/Gln	۳۳	۵		
منفی	۱۱۸(۴۵/۴درصد)	۱۴۲(۵۴/۶درصد)	۱/۱۵(۰/۸-۲/۶)	۰/۱
Gln / Gln+ Arg/Gln	۸۸	۹۳		
نژاد				
لر	۸۳(۵۲/۲درصد)	۸۵(۴۷/۸درصد)	۱/۳(۱/۴-۶/۶)	۰/۰۰۳
Gln / Gln+ Arg/Gln	۷۰	۶۸		
عرب	۳۹(۴۵/۹درصد)	۴۶(۵۴/۱درصد)	۰/۴(۰/۱-۱/۲)	۰/۱
Gln / Gln+ Arg/Gln	۲۲	۳۳		
فارس	۲۸(۵۰/۲درصد)	۲۸(۵۰درصد)	۱/۳(۰/۴-۴/۱)	۰۵
Gln / Gln+ Arg/Gln	۱۹	۱۷		
شاخص توده بدنی				
کمبود وزن	۱۶(۸۰درصد)	۴(۲۰درصد)	۱/۴(۰/۱-۲۱)	۰/۷
Gln / Gln+ Arg/Gln	۱۳	۳		
عادی	۵۸(۴۸/۷درصد)	۶۱(۵۱/۳درصد)	۰/۹(۰/۴-۲/۱)	۰/۹
Gln / Gln+ Arg/Gln	۲۹	۴۱		
اضافه وزن	۵۷(۴۴/۵درصد)	۷۱(۵۵/۵درصد)	۱/۳(۰/۶-۲/۹)	۰/۴
Gln / Gln+ Arg/Gln	۴۲	۴۸		
چاقی	۱۹(۵۷/۶درصد)	۱۴(۴۲/۴درصد)	۱۱/۱(۱/۸-۴۷)	۰/۰۰۹
Gln / Gln+ Arg/Gln	۱۷	۶		

*مجموع ژنوتیپ‌های جهش یافته می‌باشد که نسبت به ژنوتیپ مرجع (سالم) مقایسه شده است.

جدول شماره ۴: تاثیر متقابل ریسک فاکتورهای محیطی با سرطان کولورکتال در پلی مورفیسم ژن های OGG۱

متغیر	بیمار (=n۱۵۰) تعداد(درصد)	کنترل (=n۱۵۰) تعداد(درصد)	Ser۳۲۶Cys OR (CI۹۵%)	*OGG*۱ P value
مصرف الکل				
دارد	۱۵ (۷۵)	۵ (۲۵)	۰/۱(۰/۰۱-۱/۸)	۰/۱
Cys/Cys + Ser/Cys	۹	۱		
ندارد	۱۳۵ (۴۸/۲)	۱۴۵ (۵۱/۸)	۱/۰۱(۰/۶-۱/۶)	۰/۹
Cys/Cys + Ser/Cys	۵۰	۵۴		
سابقه خانوادگی سرطان				
مثبت	۳۲ (۸۰)	۸ (۲۰)	۳/۳(۰/۳-۳۱)	۰/۲
Cys/Cys + Ser/Cys	۱۰	۱		
منفی	۱۱۸ (۴۵/۴)	۱۴۲ (۵۴/۶)	۰/۷(۰/۶-۱/۸)	۰/۵
Cys/Cys + Ser/Cys	۴۹	۵۴		
نژاد				
لر	۸۳ (۵۲/۲)	۸۵ (۴۷/۸)	۰/۹(۰/۴-۱/۷)	۰/۷
Cys/Cys + Ser/Cys	۳۳	۳۲		
عرب	۳۹ (۴۵/۹)	۴۶ (۵۴/۱)	۱/۶(۰/۶-۴/۳)	۰/۲
Cys/Cys + Ser/Cys	۱۴	۱۲		
فارس	۲۸ (۵۰/۲)	۲۸ (۵۰)	۱/۱۸(۰/۴-۳/۴)	۰/۷
Cys/Cys + Ser/Cys	۱۲	۱۱		
شاخص توده بدنی				
کمبود وزن	۱۶ (۸۰)	۴ (۲۰)	۰/۹(۰/۰۹-۸/۹)	۰/۹
Cys/Cys + Ser/Cys	۸	۲		
عادی	۵۸ (۴۸/۷)	۶۱ (۵۱/۳)	۰/۸(۰/۴-۱/۸)	۰/۷
Cys/Cys + Ser/Cys	۲۰	۲۳		
اضافه وزن	۵۷ (۴۴/۵)	۷۱ (۵۵/۵)	۱/۱(۰/۵-۲/۳)	۰/۷
Cys/Cys + Ser/Cys	۲۱	۲۴		
چاقی	۱۹ (۵۷/۶)	۱۴ (۴۲/۴)	۱/۲(۰/۲-۶/۱)	۰/۷
Cys/Cys + Ser/Cys	۱۰	۶		

* مجموع ژنوتیپ های جهش یافته می باشد که نسبت به ژنوتیپ مرجع (سالم) مقایسه شده است.

بدین منظور ژنوتیپ Arg/Arg و ژنوتیپ Ser/Ser به عنوان مرجع انتخاب شدند(OR=۱) و مجموع دو حالت هتروزیگوت و هموزیگوت جهش یافته هر دو ژن به طور جداگانه نسبت به ژنوتیپ های مرجع با ریسک فاکتورهای مستعد کننده سرطان کولورکتال محاسبه شد. نتایج آنالیز آماری با استفاده از رگرسیون لجستیک نشان داد که پلی مورفیسم XRCC ۱ Arg۳۹۹Gln در شاخص توده بدنی چاقی با (۱/۸–۴۷) OR=۱۱/۱: p =۰/۰۰۹ ارتباط معنی‌داری دارد و علی‌رغم وجود نژادهای عرب، لر و فارس در جمعیت مورد مطالعه، ارتباط معنی داری بین نژاد لر با (۱/۴–۶/۶) OR=۳/۱: p =۰/۰۰۳ و سرطان کولورکتال مشاهده شد. ارتباط معنی‌داری بین این ریسک فاکتورها با پلی‌مورفیسم *OGG ۱* Ser۳۲۶ Cys در سرطان کولورکتال مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه مورد– شاهدی، برای اولین بار احتمال ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن‌های *XRCC ۱* Arg۳۹۹Gln و *OGG ۱* Ser۳۲۶ Cys با ریسک فاکتورهای مرتبط با سرطان کولورکتال در جمعیت جنوب غربی ایران بررسی شد. همچنین ارتباط بین برخی عوامل محیطی با خطر سرطان کولورکتال و نیز با ژنوتیپ پلی مورفیسم‌ها، در این مطالعه تجزیه و تحلیل شد. در بررسی عوامل خطر سرطان کولورکتال با پلی مورفیسم Arg ۳۹۹Gln مشاهده شد که در شاخص توده بدنی، چاقی (p =۰/۰۰۹) و در نژاد لر (p =۰/۰۰۳) ارتباط معنی‌داری با سرطان کولورکتال وجود دارد ولی در سایر عوامل خطر نظیر مصرف الکل، سابقه خانوادگی سرطان، تغذیه، شغل، نژاد عرب و فارس وسایر شاخص‌های توده بدنی غیر از چاقی، ارتباط معنی داری مشاهده نشد. وزن بیش از حد، چه در افرادی که دارای اضافه وزن (BMI kg/m2 ۲۵ –۲۹/۹) هستند و چه در افرادی که چاق هستند (BMI بالای ۳۰kg/m2)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

به طور فزاینده‌ای به عنوان یک عامل خطر مهم برای برخی از سرطان‌های رایج شناخته شده است(۲۲). در سال ۲۰۰۷، صندوق بین المللی تحقیقات سرطان جهان (World Cancer Research Fund International) در گزارشی این چنین نتیجه‌گیری می‌کند که چربی بدن با افزایش خطر ابتلا به چندین نوع سرطان از جمله کولورکتال در ارتباط است(۲۳).

England و همکاران در یک مطالعه در نروژ به این نتیجه رسیدند که افزایش BMI به خصوص در مردان با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کولورکتال در ارتباط است(۲۴). برخلاف مطالعه حاضر، Zhang SH و همکاران در جمعیت چین نشان دادند که بین پلی‌مورفیسم XRCC1 Arg399Gln و BMI در افراد دارای اضافه وزن و چاق در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ارتباط معنی‌داری وجود ندارد(۲۵).

Tao Su و همکاران دریک مطالعه متاآنالیز که شامل ۱۳ مطالعه مورد- شاهد بود پیشنهاد کردند که پلی‌مورفیسم *OGG1* Ser۳۲۶ Cys ارتباط معنی‌دار قوی با سرطان کولورکتال در جمعیت قفقازی‌ها دارد(۲۶) و همچنین Fu-Ren Zeng در یک مطالعه متاآنالیز دیگر که شامل ۲۶ مطالعه در مورد پلی مورفیسم ۳۹۹lnG Arg *XRCC1* بود نشان دادند که این پلی‌مورفیسم با شانس ابتلا به سرطان کولورکتال درمیان آسیایی‌ها ارتباط معنی‌داری دارد ولی درجمعیت قفقازی‌ها ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد(۲۷). بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های XRCC1 و OGG1 در سرطان کولورکتال با نژاد برای اولین بار در ایران در این مطالعه انجام شد. یکی از دلایل بررسی پلی مورفیسم‌های مختلف در نقاط مختلف دنیا تاثیرات محتمل نژاد و منطقه جغرافیایی اقامت افراد در شیوع آن‌ها می‌باشد و تفاوت‌های تغذیه‌ای و نژادی و شرایط اقلیمی شهرهای مختلف در این راستا از اهمیت بسزایی برخوردارند. در منطقه خوزستان اقوام لر، فارس، عرب و به میزان کم‌تر سایرین وجود دارند که در مطالعه حاضر ارتباط معنادار سرطان کولورکتال با نژاد لر مشخص شد. این نتیجه از نظر ارتباط پلی‌مورفیسم‌ها با وقوع سرطان کولورکتال در نژاد خاص مطابق با نتیجه مطالعه Przybylowska و همکاران می باشد، هرچند از نظر ژنوتیپ مورد مطالعه و نژاد مورد بررسی با آن متفاوت است(۱۸). به لحاظ بیولوژیکی مصرف الکل با تولید رادیکال‌های مداخله کننده نظیر رادیکال‌های آزاد اکسیژن در ارتباط است که منجر به تشکیل ضایعات بازی در ساختار DNA می‌گردد و باید توسط مسیر برش بازی حذف گردند(۲۹،۲۸). از آن‌جاکه ژن‌های XRCC ۱ و *OGG* ۱ در مسیر ترمیم برش بازی دخالت دارند این فرضیه مطرح است که پلی‌مورفیسم‌های این دو ژن ممکن است منجر به کاهش ظرفیت ترمیم‌کنندگی و افزایش استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال گردد(۳۰). برخلاف نتیجه مطالعه حاضر، *Chang-Ming Gao* و همکاران درکشور چین در مطالعه خود با بررسی برهم کنش ژن با محیط بیان کردند که ژنوتیپ پلی‌مورفیسم (Arg۳۹۹Gln) ۱ *XRCC* به‌تنهایی با سرطان کولورکتال در ارتباط نیست ولی در مصرف کنندگان الکل همراهی مثبتی با سرطان کولورکتال مشاهده شد و در سایر عوامل محیطی مثل مصرف سیگار و شاخص توده بدنی (BMI) ارتباط معنی داری مشاهده نشد(۳۱).

در انتها باید ذکر شود که ارتباط این دو پلی‌مورفیسم با ریسک فاکتورهای سرطان کولورکتال به عوامل مختلفی از قبیل تفاوت نژادی و جغرافیایی و سایر عوامل محیطی بستگی دارد. در این مطالعه نتیجه گرفته شدکه چاقی می‌تواند یکی از عوامل مستعدکننده ابتلا به سرطان کولورکتال باشد و همچنین ممکن است افراد با نژاد لر در مقایسه با نژادهای دیگر نظیر عرب و فارس نسبت به سرطان کولورکتال مستعدتر باشند. بنابراین مطالعات با حجم نمونه بزرگ‌تر در قومیت‌های دیگر برای کمک به مشخص کردن تاثیر دقیق این پلی‌مورفیسم ها در سرطان کولورکتال مورد نیاز است.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

سپاسگزاری

بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که تامین مالی پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد آقای سید محمد حسینی به شماره‌ی CMRC.9620 را بر عهده داشتند و نیز دانشکده پزشکی و اساتید گروه ژنتیک پزشکی که شرایط انجام این پایان نامه را فراهم نمودند، سپاسگزاری می گردد و همچنین از زحمات همکاران در جمع آوری نمونه ها دربیمارستان های آموزشی و درمانی امام خمینی، آپادانا و گلستان شهر اهواز، سرکار خانم ها مهناز فرازپی، صفورا لرکی و سارا شهیدی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

1. Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009; 22(4): 191-197.
2. Ahmadi A, Mobasheri M, Hashemi Nazari SS. Survival Time and Relative Risk of Death in Patients with Colorectal Cancer in an Iranian Population: a Cohort Study. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(111): 2-8 (Persian).
3. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol 2017; 3(4): 524-548.
4. Abdifard E, Amini S, Bab S, Masroor N, Khachian A, Heidari M. Incidence trends of colorectal cancer in Iran during 2000-2009: A population-based study. Med J Islam Repub Iran 2016; 30: 382 (Persian).
5. Mirzaeipour A, Salehifar E, Janbabai G, Kouchaki B, Borhani S, Rashidi M. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Colorectal Cancer. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(121): 66-73 (Persian).
6. Shadmani FK, Ayubi E, Khazaei S, Sani M, Hanis SM, Khazaei S, et al. Geographic distribution of the incidence of colorectal cancer in Iran: a population-based study. Epidemiol Health 2017; 39: e2017020.
7. Moossavi S, Bishehsari F. Inflammation in sporadic colorectal cancer. Arch Iran Med 2012; 15(3): 166-170.
8. Simonelli V, Mazzei F, D'Errico M, Dogliotti E. Gene susceptibility to oxidative damage: from single nucleotide polymorphisms to function. Mutat Res 2012; 731(1): 1-13.
9. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. Nature 2009; 461(7267): 1071-1078.
10. Li Q, Wang J-M, Peng Y, Zhang S-H, Ren T, Luo H, et al. Association of DNA base-excision repair XRCC1, OGG1 and APE1 gene polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma susceptibility in a Chinese population. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14(9): 5145-5151.
11. Hung RJ, Hall J, Brennan P, Boffetta P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. Am J Epidemiol 2005; 162(10): 925-942.
12. Naccarati A, Pardini B, Hemminki K, Vodicka P. Sporadic colorectal cancer and individual susceptibility: a review of the association studies investigating the role of

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019

DNA repair genetic polymorphisms. Mutat Res 2007; 635(2): 118-145.

13. Karahalil B, Bohr V, Wilson III D. Impact of DNA polymorphisms in key DNA base excision repair proteins on cancer risk. Hum Exp Toxicol 2012; 31(10): 981-1005.
14. Krokan HE, Nilsen H, Skorpen F, Otterlei M, Slupphaug G. Base excision repair of DNA in mammalian cells. FEBS Lett 2000; 476(1-2): 73-77.
15. Matsubara M, Tanaka T, Terato H, Ohmae E, Izumi S, Katayanagi K, et al. Mutational analysis of the damage-recognition and catalytic mechanism of human SMUG1 DNA glycosylase. Nucleic Acids Res 2004; 32(17): 5291-5302.
16. Kasahara M, Osawa K, Yoshida K, Miyaishi A, Osawa Y, Inoue N, et al. Association of MUTYH Gln324His and APEX1 Asp148Glu with colorectal cancer and smoking in a Japanese population. J Exp Clin Cancer Res 2008; 27(1): 49.
17. Moreno V, Gemignani F, Landi S, Gioia-Patricola L, Chabrier A, Blanco I, et al. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer .Clin Cancer Res 2006; 12(7): 2101-2108.
18. Przybylowska K, Kabzinski J, Sygut A, Dziki L, Dziki A, Majsterek I. An association selected polymorphisms of XRCC1, OGG1 and MUTYH gene and the level of efficiency oxidative DNA damage repair with a risk of colorectal cancer. Mutat Res 2013; 745-746: 6-15.
19. Santos JC, Funck A, Silva-Fernandes IJ, Rabenhorst SH, Martinez CA, Ribeiro ML. Effect of APE1 T2197G (Asp148Glu) polymorphism on APE1, XRCC1, PARP1 and OGG1 expression in patients with colorectal cancer. Int J Mol Sci 2014; 15(10): 17333-17343.
20. Yin G, Morita M, Ohnaka K, Toyomura K, Hamajima N, Mizoue T, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1, alcohol consumption, and the risk of colorectal cancer in Japan. J Epidemiol 2012; 22(1): 64-71.
21. Canbay E, Cakmakoglu B, Zeybek U, Sozen S, Cacina C, Gulluoglu M, et al. Association of APE1 and hOGG1 polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population. Curr Med Res Opin 2011; 27(7): 1295-1302.
22. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371(9612): 569-578.
23. WCR Fund, AICR Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007.
24. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjørge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. Cancer Causes Control 2005; 16(8): 987-996.
25. Zhang S-H, Wang L-A, Li Z, Peng Y, Cun Y-P, Dai N, et al. APE1 polymorphisms are associated with colorectal cancer susceptibility in Chinese Hans. World J Gastroenterol 2014; 20(26): 8700-8708.
26. Su Y, Xu A, Zhu J. The effect of oxoguanine glycosylase 1 rs1052133 polymorphism on colorectal cancer risk in Caucasian population. Tumor Biol 2014; 35(1): 513-517.
27. Zeng FR, Ling Y, Yang J, Tian XC, Yang X, Luo RC. Xray repair cross-complementing group 1 Arg399Gln gene polymorphism and

susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. Tumor Biol 2013; 34(1): 555-563.

28. Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. Alcohol 2002; 27(1): 63-68.
29. Rossit ARB, Cabral IR, Hackel C, Rita de Cássia M, Froes NvDC, Abdel-Rahman SZ. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis in older Southeastern Brazilians. Cancer Lett 2002; 180(2): 173-182.
30. Ratnasinghe D, Yao S-X, Tangrea JA, Qiao Y-L, Andersen MR, Barrett MJ, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(2): 119-123.
31. Gao C-M, Ding J-H, Li S-P, Liu Y-T, Cao H-X, Wu J-Z, et al. Polymorphisms in XRCC1 gene, alcohol drinking, and risk of colorectal cancer: a case-control study in Jiangsu Province of China. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 14(11): 6613-6618.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 16:29 +0330 on Sunday January 6th 2019