

بررسی همراهی rs2107301 و rs198977 با استعداد ابتلا به آدنوکارسینوما پروستات در جمعیت ایران

هلیا ساربان^۱، سیدعبدالحمید انجلی^{۲*}، بهناز بیگزاده^۳، هنگامه علی بیگ^۴، راحله رودی^۵، بهزاد ناروئی^۶

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۰۶/۰۶ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۹/۰۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سرطان پروستات یکی از پنجمین سرطان شایع در بین مردان و دومین سرطان از لحاظ نرخ بروز استاندارد شده سنی (ASR=۱۶/۶) در جمعیت ایران است. هدف از این مطالعه بررسی همراهی rs2107301 و rs198977 با استعداد ابتلا به آدنوکارسینوما پروستات در جمعیت ایران است. تا بتوان از آن‌هایی که همراهی‌شان تأیید می‌گردد به‌عنوان فاکتورهای غربالگری استفاده کرد.

مواد و روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۷۸ نمونه موردبررسی قرار گرفت که به دو گروه تقسیم شدند، یک گروه افراد مبتلا به سرطان پروستات و گروه دیگر افراد فاقد سرطان پروستات است که به‌عنوان مورد و شاهد شناخته شدند. از روش Tetra Primer ARMS PCR، به‌منظور تعیین ژنوتایپ هر یک از افراد شرکت‌کننده استفاده گردید.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم‌های rs2107301 و rs198977 با استفاده از نرم‌افزار SPSS 25 در گروه آدنوکارسینوما پروستات نسبت به گروه شاهد (دارای هایپر پلازی خوش‌خیم پروستات) در جمعیت ایران مورد ارزیابی قرار گرفت. بین توزیع ژنوتیپی rs2107301 (P-value=۰/۵۲۱) و rs198977 (P-value=۰/۱۸۱) در گروه مورد و شاهد از نظر آماری اختلاف معناداری مشاهده نشد. اما می‌توانیم با استفاده از rs2107301 در گروه مبتلا به آدنوکارسینوما پروستات افرادی که از نظر Preneural Invasion مثبت هستند را از افرادی که منفی می‌باشند تشخیص دهیم.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به آنالیزهای صورت گرفته در rs2107301 و rs198977 برای گروه آدنوکارسینوما در مقایسه با هایپر پلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) نشان‌دهنده این است که این دو SNP (چندشکلی تک نوکلئوتیدی)، با سرطان پروستات همراهی ندارند. **کلیدواژه‌ها:** آدنوکارسینوما پروستات، هایپر پلازی خوش‌خیم پروستات، چندشکلی تک نوکلئوتیدی.

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره چهارم، ص ۳۰۵-۲۹۱، تیر ۱۴۰۱

رتبه اول قرار دارد، خوشبختانه شیوع سرطان پروستات در ایران برخلاف کشورهای اروپایی غربی و شمال آمریکا پایین بوده و میزان آن با بالا رفتن سن مردان پیشرفت بسیار جزئی داشته که از این لحاظ همانند دیگر کشورهای آسیایی از جمله چین و کویت است (۵). غده پروستات در تولیدمثل مردان نقش مهمی دارد اما علت اصلی سرطان پروستات هنوز درک نشده است زیرا احتمالاً پیش‌زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی می‌توانند در این امر نقش داشته باشند. اگرچه علل تنوع در شیوع سرطان پروستات در کشورهای مختلف احتمالاً به دلیل تفاوت در روش‌های غربالگری و

مقدمه

سرطان پروستات در حال حاضر یکی از مهم‌ترین نگرانی‌های بهداشتی در جهان است. در سطح جهانی دومین مورد بدخیمی و پنجمین علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردان است (۱) و بر اساس گزارش وزارت بهداشت در ایران سرطان سومین علت مرگ است و سرطان پروستات یکی از ده مورد شایع است (۲-۴). سرطان پروستات بعد از سرطان ریه، دومین سرطان شایع در بین مردان محسوب می‌شود که در کشورهای پیشرفته با ۱۹ درصد در

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، گروه علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

^{۲*} دانشیار بیوتکنولوژی، گروه زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار جانور شناسی، گروه زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

^۴ دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۵ استادیار پزشکی مولکولی، گروه رادیولوژی، دانشگاه تصویربرداری مولکولی، استنفورد، CA 94305، ایالات متحده آمریکا

^۶ متخصص ارولوژی، گروه ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

بین این پلی مورفیسم‌های می‌توان به پلی مورفیسم‌های ژنی مرتبط با ژن *KLK2* اشاره نمود، که مسئول پردازش PSA است (۱۴، ۱۳). rs198977 مربوط به ژن *KLK2*^۸ است که بر روی کروموزوم 19q است. ال T در rs198977 در *klk2* با افزایش خطر ابتلا به سرطان و کاهش چشمگیر سطح *hk2*^۹ در خون همراه است همچنین یک تعامل قوی بین ژنوتیب rs198977 و *hk2* در خون در پیش‌بینی خطر سرطان وجود دارد. SNPها در *klk2* با خطر سرطان پروستات همراه بوده‌اند همچنین تفسیر ارتباطات قبلی بین SNPها در سطح *klk2* و *hk2* در خون به دلیل عدم تکثیر پیچیده است (۱۶، ۱۵). rs2107301 مربوط به ژن رسپتور ویتامین D است که روی کروموزوم ۱۲ قرار دارد. ویتامین D عمده تا از طریق اثرات ژنومی VDR ممکن است اختلالات سلولی سرطان پروستات از جمله مهار تکثیر سلولی و پیشرفت چرخه سلولی و آپوپتوز را سرکوب کند از آنجاکه بیان و عملکرد VDR با عملکرد ویتامین D ارتباط دارند تغییرات ژنتیکی مانند چندشکلی نوکلئوتیدی در این ژن‌ها ممکن است بر عملکرد ویتامین D در سلول‌های سرطانی تأثیر بگذارد. اگرچه مطالعات آزمایشگاهی *in vivo* و *in vitro* شواهد مهمی در حمایت از ویتامین D از طریق VDR دارای فعالیت‌های ضد سرطان پروستات ارائه می‌دهد اما مطالعات اپیدمیولوژی یک نتایج مطلوبی را برای فعالیت‌های ضد سرطان پروستات ویتامین D نشان نداده است (۱۸، ۱۷).

هدف از این مطالعه بررسی همراهی پلی مورفیسم‌های rs198977 و rs2107301 در جمعیت ایران با سرطان پروستات است، تا در صورت همراهی داشتن، بتوان در آینده به روش‌های غربالگری دقیق و اختصاصی دست یافت و از این‌رو موجب کاهش مرگومیر و کاهش هزینه‌های درمانی شد.

مواد و روش کار

در این مطالعه ۱۷۸ نمونه مورد بررسی قرار گرفت که شامل دو گروه مورد و شاهد بودند. انتخاب بیماران و افراد سالم به صورت تصادفی صورت گرفت و شامل افرادی بود که سابقه ابتلا به سرطان در خانواده نداشته و از نظر سن هم هر دو گروه مشابه هم بودند. اطلاعات بالینی بیماران از پزشک متخصص دریافت گردید. تشخیص گروه دارای سرطان پروستات به واسطه مقدار PSA، بیوپسی پروستات و تأیید پزشک متخصص صورت گرفت. گروه کنترل هایپرپلازی خوش خیم پروستات هستند که به خاطر اینکه در سرطان پروستات افراد سالمی که تصمیم به مراجعه به مراکز

رژیم غذایی و عوامل خطرزایی محیطی است اما نقش تفاوت‌های ژنتیکی ناشناخته است (۶، ۷). تشخیص زودهنگام سرطان پروستات برای درمان‌های کارآمد مهم است اما آزمایش‌های کامل برای تشخیص زودرس هنوز به‌طور قابل‌اطمینان در دسترس نیست برای مثال آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)^۶ نتایج مثبت و منفی کاذبی می‌دهد و یا بیوپسی پروستات با هسته سوزنی ممکن است کانون سرطان را از دست بدهد و روش‌های تصویربرداری زمانی است که سرطان پیشرفته شده است و بنابراین روش‌های تشخیصی دقیقی وجود ندارد (۸، ۹) و روش‌های درمانی رایج مانند جراحی و پرتودرمانی و شیمی‌درمانی به دلیل وجود سلول‌های بنیادی سرطانی که منجر به عود و متاستاز و مقاومت در برابر روش‌های درمانی متداول می‌شوند، شکست می‌خورند (۱۰). طبق مطالعات صورت گرفته چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)^۷ در مطالعات ژنومیک اهمیت ویژه‌ای دارند (۱۲، ۱۱).

تغییرات تک نوکلئوتیدی زمانی که یک تک نوکلئوتید (آدنین، گوانین، سیتوزین، تیمین) در توالی DNA تغییر داده شوند ایجاد می‌شود. پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، تغییرات توالی طبیعی در ژنوم انسانی هستند. این تغییرات ظریف توالی DNA می‌تواند بر حساسیت به آسیب‌های مختلف از جمله سرطان تأثیر داشته باشد.

پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی رایج‌ترین تغییرات تک نوکلئوتیدی میان افراد هستند. تخمین زده شده که SNPs در یک از هر ۱۲۵۰ باز در ژنوم انسانی رخ دهد. نتایج ارزیابی توالی یابی نشان می‌دهد حداقل ۳۰ میلیون پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژنوم انسانی رخ می‌دهد. جمعیت‌های انسانی در سطح کدهای ژنتیکی تا ۹۹ درصد یکسان می‌باشند، در نتیجه تنوع انسانی (به‌غیر از اپی ژنتیک) از یک در صد باقیمانده از تغییر که بیشتر آن به علت پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی است؛ ناشی می‌شود. اگرچه بیشتر پلی مورفیسم‌ها خاموش‌اند اما مطالعات اپیدمیولوژی یک ارتباط بین تغییرات در توالی ژن؛ برهمکنش محیطی و خطر سرطان دست آوردند (۱۲). یکی از زمینه‌های تحقیق در ژنتیک سرطان پروستات، بررسی پلی مورفیسم در ژن‌های دخیل در سرطان پروستات است. پلی مورفیسم ژنتیکی در این ژن‌ها می‌تواند یک عامل خطر ساز باشد که برخی از این واریانت‌ها در ژن‌های خاص به دنبال اختلالاتی که ایجاد می‌کنند می‌توانند در بروز سرطان پروستات به‌عنوان یک ریسک فاکتور مهم مطرح شوند. از

^۸ Kallikrein-related peptidase 2

^۹ Hexokinase 2

^۶ Prostate-Specific Antigen

^۷ Single-nucleotide polymorphism

دستورالعمل کیت استخراجی FAVORGENE-Taiwan که از یکتا تجهیز آزما- تهران- ایران تهیه گردید صورت گرفت. پس از استخراج کیفیت DNA استخراجی از نظر کمی و کیفی به ترتیب توسط نانودراپ و ژل آگارز ۲ درصد مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه نسبت جذب ۲۶۰ به ۲۸۰ توسط دستگاه نانودراپ ۱/۸ گزارش گردید. برای طراحی پرایمرها از پایگاه اطلاعاتی Primer1 صورت گرفت و صحت و درستی آنها از طریق پایگاه اطلاعاتی Primer-BLAST-NCBI بررسی و تأیید گردید. در این روش از چهار پرایمر در یک واکنش به منظور تعیین ژنوتایپ استفاده می‌شود که شامل دو پرایمر غیراختصاصی خارجی و دو پرایمر داخلی است. توالی پرایمرها در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

درمانی و انجام بررسی کامل داشته باشند خیلی کم است، بهترین نوع کنترل (جایگزین افراد سالم) BPH هستند که نبود سرطان در آنها به اثبات رسیده است. اطلاعات بالینی بیماران همچون سن، مقدار PSA، حجم پروستات و مرحله بیماری در چکلیست ثبت شد. از تمامی افراد شرکت‌کننده در این تحقیق رضایت آگاهانه مبنی بر شرکت در این مطالعه و عدم افشای اسامی و اطلاعات آنان اخذ گردید. پس از به امضا رسیدن فرم رضایت‌نامه، از هر یک از این افراد، مقدار ۳ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد که در داخل ویال‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری و در منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره و نگهداری شد. استخراج DNA ژنومی از لنفوسیت‌های خون محیطی طبق

جدول (۱): پرایمرهای پلی مورفیسم rs2107301 و rs198977

پرایمر	توالی	طول پرایمر (نوکلئوتید)	دمای ذوب (درجه سانتی‌گراد)
Rs198977			
Forward inner (C allele)	CTGTGTACACCAAGGTGGTGCATTCCC	۲۶	۷۱
Reverse inner (T allele)	CTGCGATGGTGTCTTGTACTTACA	۲۷	۷۱
Forward outer (5' - 3')	TGGGGCCAATCTTCTCACTGTGTCTCT	۲۷	۷۱
Reverse outer (5' - 3')	CCAGTGTTCGGAAGGAGAGGACGAAATT	۲۷	۷۱
Rs2107301			
Forward inner (G allele)	CCTTGCTGAGTGTGAAATAATTTTCG	۲۶	۶۴
Reverse inner (A allele)	GAACATGTCTTGCATGGGAATAACTGGT	۲۷	۶۷
Forward outer (5' - 3')	AAATGCTGAGATCTAGCAGTTTCACACAG	۲۸	۶۵
Reverse outer (5' - 3')	GTGTGGAATCAATGAATATTAGCTCCTCA	۲۸	۶۵

۱ دقیقه صورت گرفت. یک سیکل نهایی شامل مرحله گسترش نهایی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود. محصول PCR در ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز شد (۱۹،۲۰). از طریق نرم‌افزار SPSS.25 آنالیزهای آماری همچون محاسبه فراوانی ژنوتیپ‌ها و بررسی تعادل هاردی واینبرگ در دو گروه مورد و شاهد، بررسی ارتباط ژنوتیپ با فنوتیپ با سطح معنی‌داری ($P\text{-value} < 0.05$) و ارزیابی مدل‌های ژنتیکی غالب و مغلوب و افزایشی و مضاعفی و محاسبه odds ratio و CI ۹۵ درصد با رگرسیون لجستیک صورت گرفت.

واکنش زنجیره پلی‌مراز (PCR) در حجم ۲۵ میکرولیتر طبق جدول ۲ انجام گرفت. در این تحقیق از یک برنامه چرخه حرارتی به‌طور اختصاصی برای آغازگرها استفاده گردید. برای مرحله واسرشت اولیه دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه اعمال شد. تکثیر در ۳۲ سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای اتصال پرایمرها در rs198977 ۶۳ درجه به مدت ۴۰ ثانیه و دمای اتصال پرایمرها در rs2107301 ۵۳ درجه به مدت ۴۰ ثانیه انجام گردید و دمای گسترش ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت

جدول (۲): محتویات هر ویال PCR

مقادیر بر حسب میکرولیتر	مواد
۱۲/۵	TAQ DNA POLYMERASE 2X MASTER MIX RED
۰/۷۵	Forward inner primer (10 pmol/μl)
۰/۷۵	Reverse inner primer (10 pmol/μl)
۰/۷۵	Forward outer primer (10 pmol/μl)
۰/۷۵	Reverse outer primer (10 pmol/μl)
۲	DNA (50 NG/μl)
۷/۵	PCR-GRADE H2O
۲۵	حجم نهایی

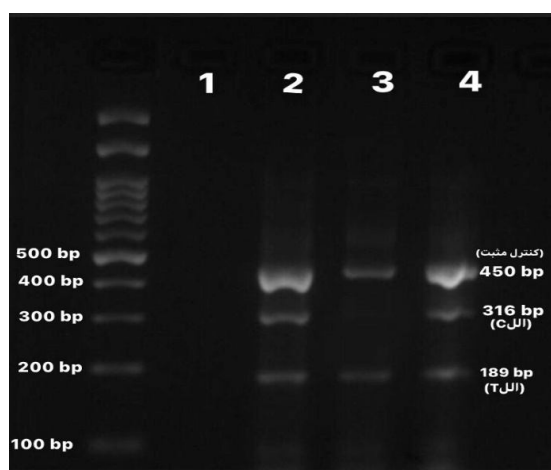
یافته‌ها

تعیین کیفیت و کمیت DNA استخراج شده:

کیفیت DNA به کمک الکتروفورز با آگار ۲ درصد و کمیت آن از طریق دستگاه نانودراپ ارزیابی شد. طبق نتایج به دست آمده، نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۷ تا ۱/۸ و غلظت DNA بین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ نانوگرم بر میکرولیتر بود که نشان‌دهنده کیفیت بالای نمونه‌ها است.

نتایج Tetra-primer ARMA-PCR بر روی ژل آگارز:

پس از تکثیر این پلی‌مورفیسم به واسطه PCR طبق برنامه گفته شده در بخش مواد و روش‌ها و الکتروفورز به واسطه ژل آگارز ۲ درصد محصولات زیر حاصل گردید (شکل ۱، ۲).

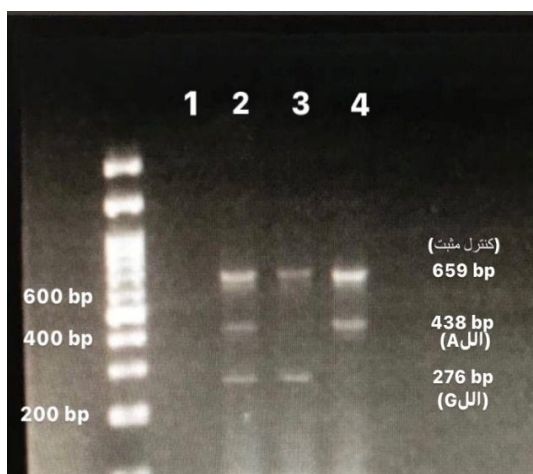


شکل (۱): ژل آگارز rs198977 مارکر ۱۰۰ جفت بازی چاهک ۱: کنترل منفی، چاهک ۲ و ۴) ژنوتیپ هتروزایگوت TC و چاهک ۳) ژنوتیپ هموزایگوت TT.

Product size for C allele: 316

Product size for T allele: 189

Product size of two outer primers: 450



شکل (۲): ژل آگارز rs2107301. مارکر ۱۰۰ جفت بازی چاهک ۱: کنترل منفی چاهک ۲) ژنوتیپ هتروزیگوت AG چاهک ۳) ژنوتیپ هموزیگوت GG چاهک ۴) ژنوتیپ هموزیگوت AA.

Product size for G allele: 276

Product size for A allele: 438

Product size of two outer primers: 659

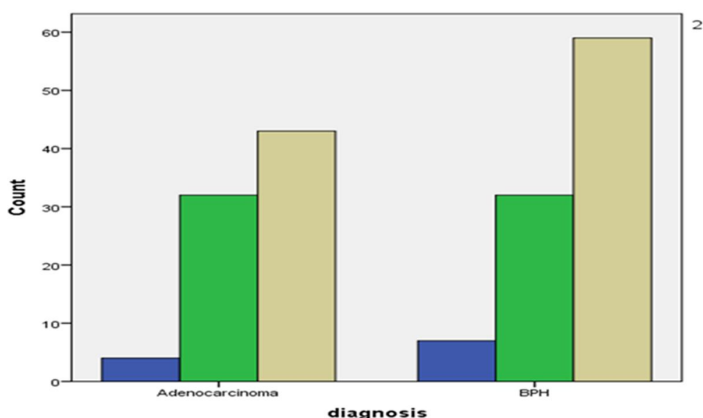
دلیل داشتن فراوانی صفر در rs198977 از آزمون فیشر استفاده گردید که عدد ۰/۱۸۱ به دست آمد (جدول ۳). در نمودار ۱ و ۲ هم نتایج کاملاً واضح است که از نظر آماری بین فراوانی ژنوتیپی rs2107301 و rs198977 در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

آنالیزهای آماری:

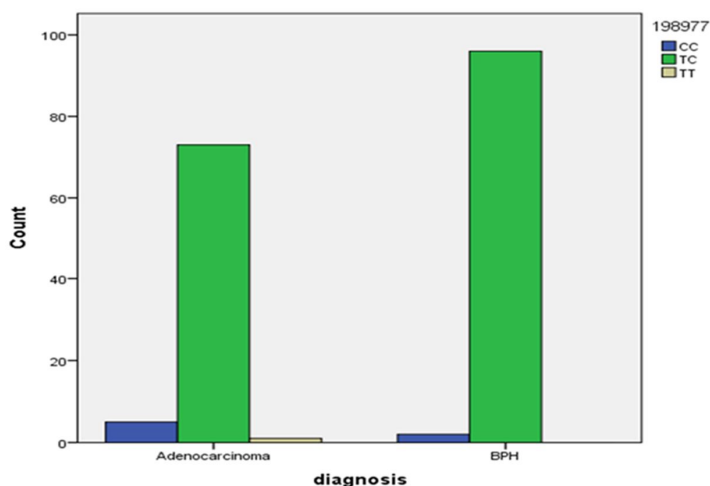
در گروه آدنوکارسینوما حداکثر سن ۸۶ و حداقل ۴۸ سال و میانگین سنی $65 \pm 0/8$ می‌باشد. در گروه BPH حداکثر و حداقل سن به ترتیب ۸۱ و ۴۷ سال و میانگین سنی $65 \pm 7/7$ می‌باشد. از نظر آماری بین فراوانی ژنوتیپی rs2107301 و rs198977 در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود ندارد، همچنین به

جدول (۳): فراوانی ژنوتیپی در دو گروه آدنوکارسینوما و BPH در rs2107301 و rs198977

P-value	گروه آدنوکارسینوما		SNP
	تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	
۰/۵۲۱	۷ (۷/۱)	۴ (۵/۱)	rs2107301 AA
	۳۲ (۳۲/۷)	۳۲ (۴۰/۵)	AG
	۵۹ (۶۰/۲)	۴۳ (۵۴/۴)	GG
۰/۱۸۱	۲ (۲/۰)	۵ (۶/۳)	rs198977 CC
	۹۶ (۹۸/۰)	۷۳ (۹۲/۴)	TC
	۰ (۰)	۱ (۱/۳)	TT



نمودار (۱): فراوانی ژنوتیپی در دو گروه Adenocarcinoma (AA=4%, AG=32%, GG=43%) و BPH (AA=7%, AG=32%, GG=59%) (در این نمودار AA به رنگ آبی، AG سبز و GG زرد می‌باشد)



نمودار (۲): فراوانی ژنوتیپی در دو گروه Adenocarcinoma (CC=5%, TC=73%, TT=1%) و BPH (CC=2%, TC=96%, TT=0%) در rs198977 (در این نمودار CC به رنگ آبی، TC سبز و TT زرد می‌باشد)

۵ درصد است در نتیجه تعادل هاردی واینبرگ در گروه شاهد نیز برقرار می‌باشد.

از آنجاکه تعادل هاردی واینبرگ در هر دو گروه مورد و شاهد برقرار است پس دو مدل ژنتیکی غالب و مغلوبی را نمی‌توانیم انتخاب کنیم و از آنجاکه هم‌گروه مورد و هم شاهد در تعادل هاردی-واینبرگ است مدل مضاعفی^{۱۰} بررسی شد. در rs198977 عددی که chi-Square در گروه مورد و گروه شاهد به ما گزارش داد ۰/۰۰۰

در rs2107301 با توجه به گزارش مقدار P در گروه مورد با بهره‌گیری از آزمون کای اسکوئر $p\text{-value}=0/911$ که بیشتر از ۰/۰۵ گزارش شد، فرضیه H1 رد و H0 تأیید گشت که نشان می‌دهد تعادل هاردی-واینبرگ در گروه مورد برقرار است و هیچ اختلاف معناداری مشاهده نشد و در گروه شاهد عددی که توسط کای اسکوئر گزارش شد برابر با $P\text{-value}=0/780$ بود که بیشتر از

¹⁰ Multiplicative

در سطح سرمی $PSA=10-4/1$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی الل A نسبت به G در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد زیرا میزان $P=0/02$ که بیشتر از $0/05$ است و OR بزرگ‌تر از ۱ و برابر $1/145$ می‌باشد و CI دامنه‌ای که نشان می‌دهد در آن عدد ۱ وجود دارد (جدول ۵).

همچنین در سطح سرمی $PSA \leq 4$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی الل A نسبت به G در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد زیرا میزان $P=0/124$ که بیشتر از $0/05$ است و OR بزرگ‌تر از ۱ و برابر $3/401$ می‌باشد و CI دامنه‌ای که نشان می‌دهد در آن عدد یک وجود دارد (جدول ۵). از آزمون کای اسکوار برای بررسی معنی‌داری اختلاف مقدار GS نیز بین دو گروه در rs2107301 استفاده شد. میزان $P=0/237$ که بیشتر از $0/05$ است و OR کمتر از ۱ و برابر $0/624$ است و CI دامنه‌ای که نشان می‌دهد در آن عدد ۱ وجود دارد. در نتیجه طبق این جدول در $GSA \geq 8$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی الل A نسبت به G در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد.

در سطح $GS=7$ نیز اختلاف معناداری وجود ندارد زیرا میزان $P=0/226$ که بیشتر از $0/05$ است و OR بیشتر از ۱ و برابر $1/457$ می‌باشد و CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود دارد.

همچنین بر اساس بررسی‌های صورت گرفته در سطح $GS < 7$ نیز اختلاف معناداری مشاهده نشد زیرا میزان $P=0/456$ که بیشتر از $0/05$ است و OR بیشتر از ۱ و برابر $1/359$ می‌باشد و CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود دارد. به‌طور کلی با توجه به خطر نسبی و مقدار P آزمون دقیق فیشر آلل A در مقایسه با آلل G در هر سه سطح نمره گلیسون بررسی شد و با توجه به اختلاف معنی‌داری بین فراوانی آلل A نسبت به آلل G در هیچ کدام از سطح‌ها وجود نداشت (جدول ۵).

P -value کمتر از $0/05$ بود، بنابراین، فرضیه H_0 رد و H_1 تأیید می‌گردد و تعادل هاردی-واینبرگ در گروه مورد برقرار نیست و از آنجاکه هم مورد و هم شاهد در تعادل هاردی - واینبرگ نمی‌باشند، می‌توان مدل افزایشی^{۱۱} را برای بررسی تأثیر SNP در بروز بیماری، مورد بررسی قرار داد.

مدل مضاعفی زمانی بررسی می‌شود که هم مورد و هم شاهد در تعادل هاردی واینبرگ باشد و مدل افزایشی فارغ از بررسی تعادل هاردی واینبرگ است و اصلاً هیچ ارتباطی به تعادل ندارد چه تعادل در هر دو گروه برقرار باشد یا برقرار نباشد مدل افزایشی را می‌توانیم بررسی کنیم. در نتیجه برای rs2107301 هر دو مدل مضاعفی و افزایشی مورد بررسی قرار گرفت و برای rs198977 تنها مدل افزایشی بررسی شد.

در مدل مضاعفی فراوانی اللی را وارد کردیم و سپس Pearson Chi-Square و Odds Ratio و Confidence Interval محاسبه گردید. p -value که توسط Pearson Chi-Square به دست آمد P -value = $0/687$ می‌باشد. OR به دست آمده $1/105$ می‌باشد و CI دامنه‌ای عدد ۱ را نشان داد، نتایج نشان‌دهنده عدم همراهی SNP می‌باشد و همراهی این پلی مورفیسم با ادنوکارسینوما پروستات در مدل مضاعفی مشاهده نشد (جدول ۴).

از آزمون کای اسکوار برای بررسی معنی‌داری اختلاف مقدار PSA بین دو گروه در rs2107301 استفاده شد. با توجه به جدول ۵ در $PSA > 10$ میزان $P=0/305$ که بیشتر از $0/05$ است، OR کمتر از ۱ است و $0/657$ می‌باشد و CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود دارد. در نتیجه در سطح سرمی $PSA > 10$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی الل A نسبت به G در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد (جدول ۵).

جدول (۴): بررسی مدل ژنتیکی مضاعفی در rs2107301 و بررسی مدل ژنتیکی افزایشی در هر دو rs2107301 و rs198977

مضاعفی	P-value	OR	Confidence Interval
rs2107301 A & G	$(0/687)$	$1/105$	$0/679 - 1/800$
افزایشی			
rs2107301 AA & GG	$(0/76)$	$0/784$	$0/216 - 2/848$
rs2107301 AG & GG	$(0/323)$	$1/372$	$0/732 - 2/571$
rs198977 TT & CC	۱	۱	$0/063 - 15/988$

¹¹ additive

rs198977	۰/۲۴۴ (٪ ۲۴/۴)	۰/۳۰۴	۰/۰۵۷ - ۱/۶۱۲
TC & CC			

جدول (۵): جدول فراوانی مقدار PSA، GS، PI و دو گروه آدنوکارسینوما و BPH در rs2107301

آدنوکارسینوما	BPH	P.Value	OR	۹۵٪ CI
PSA>10 A	۱۶ (٪ ۳۲/۵)	۰/۳۰۵	۰/۶۵۷	۰/۲۹۴ - ۱/۴۷۰
PSA>10 G	۳۴ (٪ ۶۸)			
PSA= 4/1-10 A	۲۶ (٪ ۲۳/۲)	۰/۷۰۲	۱/۱۴۵	۰/۵۷۳ - ۲/۲۸۹
PSA= 4/1-10 G	۸۶ (٪ ۷۶/۸)			
PSA≤4 A	۴ (٪ ۱۱/۸)	۰/۱۲۴	۳/۴۰۹	۰/۷۷۲ - ۱۵/۰۵۵
PSA≤4 G	۳۰ (٪ ۸۸/۲)			
GS≥8 A	۹ (٪ ۱۶/۱)	۰/۲۳۷	۰/۶۲۴	۰/۲۸۵ - ۱/۳۷۰
GS≥8 G	۴۷ (٪ ۸۳/۹)			
GS=7 A	۲۱ (٪ ۳۰/۹)	۰/۲۲۶	۱/۴۵۷	۰/۷۹۱ - ۲/۶۸۵
GS=7 G	۴۷ (٪ ۶۹/۱)			
GS<7 T	۱۰ (٪ ۲۹/۴)	۰/۴۵۶	۱/۳۵۹	۰/۶۰۵ - ۳/۰۴۹
GS<7 C	۲۴ (٪ ۷۰/۶)			
PI A	۱۹ (٪ ۱۸/۴)	۰/۰۰۵	۰/۳۵۱	۰/۱۶۸ - ۰/۷۳۶
PI G	۲۱ (٪ ۳۸/۹)			

آمد در آن عدد ۱ وجود دارد در نتیجه طبق جدول ۶ در سطح سرمی $PSA > 10$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی ال T نسبت به C در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد. بنابراین با توجه به میزان $P = 0.0763$ اختلاف مشاهده شده برای متغیر PSA بین این دو گروه معنی‌دار نیست (جدول ۶).

از آزمون کای اسکوار برای بررسی معنی‌داری اختلاف مقدار PSA بین دو گروه در rs198977 استفاده گردید. و سپس Pearson Chi-Square و Odds Ratio و P-value Confidence Interval را محاسبه شد. در سطح سرمی $PSA > 10$ مقدار P-value گزارش شده 0.0763 می‌باشد و $OR = 0.1895$ می‌باشد و CI دامنه‌ای که به دست

همچنین سطح سرمی $PSA \leq 4$ ، اختلاف معنی‌داری بین فراوانی الی T نسبت به C در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد زیرا میزان $P = 1/0.00$ است که بیشتر از ۰/۰۵ است، اختلاف مشاهده شده برای متغیر PSA بین این دو گروه معنی‌دار نیست و OR برابر ۱ می‌باشد و CI دامنه‌ای که نشان می‌دهد در آن عدد ۱ وجود دارد (جدول ۶).

سطح سرمی $PSA = 4/1 - 10$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی الی T نسبت به C در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد زیرا میزان $P = 0/888$ که بیشتر از ۰/۰۵ است، اختلاف مشاهده شده برای متغیر PSA بین این دو گروه معنی‌دار نیست و OR کمتر از ۱ و ۰/۹۵۸ می‌باشد و CI دامنه‌ای که نشان می‌دهد در آن عدد ۱ وجود دارد (جدول ۶).

جدول (۶): جدول فراوانی مقدار PSA، GS، PI و در دو گروه آدنوکارسینوما و BPH در 198977rs

CI	OR	P.Value	BPH	آدنوکارسینوما	
					PSA>10 T
۰/۴۳۵ - ۱/۸۴۲	۰/۸۹۶	۰/۷۶۳	(. ۵۰) ۲۵	(. ۴۷/۲) ۳۴	
					PSA>10 C
			(. ۵۰) ۲۵	(. ۵۲/۸) ۳۸	
					PSA= 4/1-10 T
۰/۵۲۷ - ۱/۷۴۲	۰/۹۵۸	۰/۸۸۸	(. ۴۸/۲) ۵۴	(. ۴۷/۱) ۳۳	
					PSA= 4/1-10 C
			(. ۵۱/۸) ۵۸	(. ۵۲/۹) ۳۷	
					PSA≤4 T
۰/۴۰۵ - ۳/۲۸۲	۱	۱	(. ۵۰) ۱۷	(. ۵۰) ۸	
					PSA≤4 C
			(. ۵۰) ۱۷	(. ۵۰) ۸	
					GS≥8 T
۰/۴۶۳ - ۱/۵۲۶	۰/۸۴۰	۰/۵۶۷	(. ۴۹) ۹۶	(. ۴۴/۶) ۲۵	
					GS≥8 C
			(. ۵۱) ۱۰۰	(. ۵۵/۴) ۳۱	
					GS=7 T
۰/۵۶۶ - ۱/۷۰۶	۰/۹۸۲	۰/۹۴۹	(. ۴۹) ۹۶	(. ۴۸/۵) ۳۳	
					GS=7 C
			(. ۵۱) ۱۰۰	(. ۵۱/۵) ۳۵	
					GS<7 T
۰/۵۰۳ - ۳/۱۵۸	۱/۰۴۲	۰/۹۱۳	(. ۴۹) ۹۶	(. ۵۰) ۱۷	
					GS<7 C
			(. ۵۱) ۱۰۰	(. ۵۰) ۱۷	
-	-	۰/۵۹۷	-	-	PI

CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود دارد. اختلاف مشاهده شده برای متغیر GS بین این دو گروه نیز معنی‌دار نیست. به‌طور کلی با توجه به خطر نسبی و مقدار P آزمون دقیق فیشر آلل A در مقایسه با آلل G در هر سه سطح نمره گلیسون بررسی شد و با توجه به اختلاف معنی‌داری بین فراوانی آلل A نسبت به آلل G در هیچ کدام از سطوح وجود نداشت.

PI مخفف کلمه prostate invasion می‌باشد که مختص گروه آدنوکارسینوما است و در BPH وجود ندارد. در افرادی که آدنوکارسینوما هستند یکسری از افراد حالت PI را دارند که به صورت مثبت نشان داده شده است و یکسری از افراد آدنوکارسینوما فاقد PI هستند که به صورت منفی نشان داده شده است. هدف از بررسی PI این است که آیا ما می‌توانیم از این SNP استفاده کنیم برای اینکه افرادی که PI هستند با افرادی که PI نیستند را از هم تشخیص دهیم یا خیر.

از آزمون کای اسکوار نیز برای بررسی معنی‌داری اختلاف مقدار GS بین دو گروه در rs198977 استفاده شد. با توجه به میزان $P = 0/567$ که بیشتر از $0/05$ است و OR کمتر از $0/840$ است و CI دامنه‌ای که نشان می‌دهد در آن عدد ۱ وجود دارد در نتیجه طبق جدول ۶ در $GS \geq 8$ اختلاف معنی‌داری بین فراوانی آلل T نسبت به C در مقایسه با گروه شاهد وجود ندارد. بنابراین اختلاف مشاهده شده برای متغیر GS بین این دو گروه معنی‌دار نیست.

میزان $P = 0/949$ است که بیشتر از $0/05$ است، OR برابر با $0/982$ و کمتر از ۱ می‌باشد و CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود دارد نشان می‌دهد در $GS=7$ نیز اختلاف معناداری وجود ندارد. بنابراین اختلاف مشاهده شده برای متغیر GS بین این دو گروه معنی‌دار نیست. با توجه به آنالیزهای صورت گرفته در $Y < GS <$ نیز اختلاف معناداری وجود ندارد زیرا میزان $P = 0/913$ که بیشتر از $0/05$ است، و OR برابر با $1/042$ و بیشتر از ۱ می‌باشد و

جدول (۷): بررسی فراوانی ژنوتیپی PI در rs198977 و rs2107301

RS	P-value	OR	CI
Rs2107301	0/005	0/351	0/168 - 0/736
RS198977	0/597		

این مشخصه هستند، تشخیص دهیم. زیرا میزان P-value کمتر از $0/05$ و OR کمتر از ۱ گزارش شد که نشان‌دهنده حالت محافظتی است و CI دامنه‌ای را نشان داد که در آن عدد ۱ وجود نداشت لذا توزیع ژنوتیپی بین افرادی که Preneural invasion هستند و افرادی که این بیماری را ندارند یکسان نمی‌باشد و اختلاف وجود دارد در نهایت اختلاف مشاهده شده برای متغیر PI برای فراوانی آللی گروه مورد معنی‌دار است. در صورتی که در rs198977 به این دلیل که میزان P-value بیشتر از $0/05$ گزارش شده بود توزیع ژنوتیپی در حالت مثبت و منفی هیچ تفاوتی ندارد بنابراین اختلاف مشاهده شده برای متغیر PI بین این دو گروه معنی‌دار نمی‌باشد.

بحث و نتیجه گیری

سرطان پروستات یکی از بیماری‌های شایع مردان می‌باشد، با این حال در سنین کم‌تر از ۵۰ سال نادر بوده و بیشتر در مردان مسن رخ می‌دهد. این بیماری فراوان‌ترین بدخیمی گزارش شده بعد از سرطان معده است (۲۱). متأسفانه این بیماری محدود به یک اندام نبوده و متاستاز معضل اصلی آن است. سرطان پروستات اغلب به‌طور معمول به استخوان و غدد لنفاوی متاستاز می‌دهد و ممکن

در rs2107301 میزان $P = 0/005$ که کمتر از $0/05$ است، $OR = 0/351$ گزارش شده و کمتر از ۱ است پس حالت محافظتی دارد و CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود ندارد پس توزیع ژنوتیپی بین افرادی که PI هستند و افرادی که PI نیستند یکسان نیست و اختلاف وجود دارد (الل A را در مقایسه با الل G قرار دادیم در دو گروه مثبت و منفی و مشاهده کردیم که الل A حالت محافظتی دارد برای invasion مثبت زیرا OR و CI زیر ۱ می‌باشد). در نهایت اختلاف مشاهده شده برای متغیر PI برای فراوانی آللی گروه مورد معنی‌دار است.

و در rs198977 میزان $P = 0/597$ است و چون توزیع ژنوتیپی در حالت مثبت و منفی هیچ تفاوتی ندارد و p-value بالای $0/05$ است. هیچ اختلافی وجود ندارد. بنابراین اختلاف مشاهده شده برای متغیر PI بین این دو گروه معنی‌دار نیست.

برطبق آنالیزهای صورت گرفته در rs2107301 و rs198977 برای گروه آدنوکارسینوما در مقایسه با گروه BPH به این نتیجه دست یافتیم که هر دو SNP با سرطان پروستات همراهی ندارند اما قادریم با بهره‌گیری از rs2107301 در گروه کنسرسی افرادی که از نظر Preneural Invasion مثبت می‌باشند را از افرادی که فاقد

بیماران مبتلا به سرطان پروستات پرداختند. در این مطالعه از خون محیطی فرد مبتلا به سرطان پروستات، DNA ژنومی استخراج و جدا سازی شد. برای بررسی وجود پلی مورفیسم مورد نظر در افراد جمعیت، از تکنیک ARMS-PCR و تعیین توالی مستقیم استفاده شد. نتایج این تحقیق نشان داد که فراوانی آللی rs137852579 برای آلل C در گروه سالم برابر با ۰/۰۶ و در گروه بیمار برابر با ۰/۲۸ است. نتایج حاصل نشان می‌دهد که بروز آلل C در rs137852579 به صورت معناداری با بروز سرطان پروستات ارتباط دارد (Pvalue= ۰/۰۲۹) به علاوه میزان هتروزیگوسیتی نشان داد که جمعیت ایرانی برای این پلی مورفیسم در تعادل هاردی واینبرگ است (۲۳). از جمله شباهت این مطالعه با بررسی در حال حاضر، روش کار بوده که برای بررسی پلی مورفیسم‌ها از تکنیک Tetra primer ARMS-PCR استفاده شد و از نظر تعادل هاردی-واینبرگ مورد بررسی قرار گرفت. در طی مطالعه Julius Gudmundsson و همکاران، فراوانی rs721048 (A) در افراد مبتلا به سرطان پروستات مهاجم به طور معنی داری بیشتر از افرادی بود که دارای بیماری کمتر تهاجمی بودند (OR=۱/۱۱: ۲/۶×۱۰^{-۳}) با این حال rs721048 (A) همراهی قویتری را در افرادی با سن پایین تر شروع سرطان پروستات نشان نداد. این پلی مورفیسم برخلاف جمعیت اسلندی در جمعیت‌های هلند، اسپانیا و سوئد فاقد همراهی با سرطان بود (۲۴).

در سال ۲۰۲۰ spakova و همکاران بیان ژن HIF-1α و پلی مورفیسم ژن VDR rs2107301 را با تجزیه و تحلیل PCR مورد هدف قرار دادند. آن‌ها سطح NADH را در پلاسمای خون با طیفسنجی فلورسانس مورد بررسی قرار دادند. تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده از نمونه‌های بیمار افزایش بیان HIF-1α را نشان می‌دهد که با مرحله بیماری ارتباط داشت. بررسی پلی مورفیسم VDR rs2107301 در نمونه‌های بیمار هیچ تغییر قابل توجهی در پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی نشان نداد (۲۵). در سال ۲۰۱۸ شفافی و همکاران به ارزیابی بیان ژن KLK2 به عنوان یک عامل بالقوه در تشخیص سرطان پروستات پرداختند. آن‌ها ۵۰ نمونه ادرار سرطان پروستات و ۵۰ نمونه از افراد سالم که میانگین سن نمونه‌ها بین ۴۶ تا ۷۱ سال بود را بررسی نمودند میانگین افزایش بیان ژن KLK2 در افراد کمتر از ۵۰ سال و در افراد بیشتر از ۵۰ سال به ترتیب برابر با ۲/۳۲ و ۵/۷۹، P < ۰/۰۰۰۱ بود. در بررسی بیماران با گروه بندی مرحله بیماری گروه GS6 با کمترین میزان بیان ۳/۴۰ برابر و در گروه GS8 با بیشترین میزان بیان ۱۰/۷۴ برابر نسبت به نمونه‌های نرمال افزایش بیان (P < ۰/۰۰۰۱) مشاهده شد. نتیجه گیری این بود که بیان ژن KLK2 در افراد مبتلا به سرطان پروستات بیشتر از افراد سالم است. در نهایت با

است به راست روده، مثانه و حالب‌های تحتانی بعد از گسترش موضعی حمله کند (۲۲).

ما در این مطالعه ابتدا با P-value گزارش شده توسط pearson chi-square احتمال همراهی را بررسی نمودیم و سپس الگویی که این دو SNP خودشان را در افراد مختلف نشان دادند را که مستلزم پیش زمینه بود، با بررسی تعادل هاردی واینبرگ در هر دو گروه کیس و کنترل شناسایی نمودیم. سپس از فاکتوری به نام Odd Ratio برای دستیابی به اطلاعات از میزان و قدرت ارتباط بین اکسپروژر (عامل مواجهه) و اوت کام (نتیجه) استفاده کردیم تا دریابیم کسی که آلل موتانت این SNP را دارد چند برابر استعداد ابتلا به سرطان پروستات را دارد نسبت به کسی که آن آلل موتانت را ندارد. فاصله اطمینان را با استفاده از Confidence interval تعیین کردیم، تا پی ببریم که آیا این نتیجه به دست آمده را می‌توان به جامعه نامیم داد یا خیر. فاکتور PSA هم در گروه مورد و هم در گروه کنترل بررسی شد و فراوانی دو آلل در مقایسه با گروه کنترل در سه سطح سرمی PSA < 4 که حالت نرمال دارد و PSA بزرگتر از ۴ که نرمال نیست و در دو سطح PSA: 4.1-10 و PSA > 10 می‌باشد مورد شناسایی قرار گرفت. دو فاکتور GS (Gleason score) و Prostate (PI) که مختص افراد آدنوکارسینوما می‌باشد مورد بررسی قرار گرفت. Gleason Score که وخامت سرطان را نشان می‌دهد در سه نمره گلیسون مورد بررسی قرار دادیم. این اعداد حاصل از بیوسی گرفتن از بافت پروستات بود. نمره کمتر از ۷ شامل افرادی که ۶ هستند ۳+۳ و خود ۷ شامل افرادی که ۴+۳ و ۳+۴ و بزرگتر از ۷ یعنی بزرگتر مساوی ۸ شامل ۴+۴ و ۴+۵ و ۵+۴ و ۵+۵ می‌باشد (هرچه عدد سمت چپ بزرگتر باشد وخامت بیماری بالاتر است و به طبع سرطان پیش رونده است) و هدف از بررسی PI این بود که آیا ما می‌توانیم با استفاده از این SNP ها افرادی که حالت Invasion را دارند و به صورت مثبت نشان داده می‌شوند را از افرادی که حالت Invasion ندارند و به صورت منفی نشان داده می‌شوند تشخیص دهیم یا خیر. که با توجه به اعداد به دست آمده در تمام این بررسی‌ها مشخص شد که دو rs198977 و rs2107301 با سرطان پروستات همراهی ندارند اما با استفاده از rs2107301 می‌توانیم در گروه کنسری افرادی که از نظر Preneural Invasion مثبت هستند را از افرادی که فاقد این مشخصه می‌باشند تشخیص دهیم زیرا p-value=0/005 که عددی کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد و OR=0/351 گزارش شده کمتر از ۱ است پس حات محافظتی دارد و CI دامنه‌ای که گزارش کرده در آن عدد ۱ وجود ندارد. در نهایت اختلاف مشاهده شده برای متغیر PI بین دو حالت مثبت و منفی معنی دار است. مطالعه‌ای روی فراوانی آللی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs137852579 موجود در ژن کد کننده گیرنده آندروژن در

خوش‌خیم پروستات (BPH) به این نتیجه حائز اهمیت دست یافتیم که این دو SNP (چندشکلی تک نوکلئوتیدی) با سرطان پروستات همراهی نشان ندادند اما قادریم با بهره‌گیری از rs2107301 در گروه کنسری افرادی که فاقد این مشخصه Preneural مثبت هستند را از افرادی که فاقد این مشخصه می‌باشند تشخیص دهیم.

از محدودیت‌های مطالعه جمعیت کم و استفاده افراد هاپیر پلازی برای گروه کنترل بود که عدم وجود سرطان در آن‌ها توسط پزشک متخصص تأیید شد، به دلیل اینکه افراد سالم برای بررسی به پزشک مراجعه نمی‌کنند. پیشنهاد می‌شود که افزایش جمعیت و به تفکیک در هر یک از نژادهای موجود در ایران برای بالا بردن قدرت تحلیل آماری، مطالعه و بالا بردن ضریب اطمینان نتایج به دست آمده، استفاده گردد و همچنین پلی مورفیسم‌های ژن KLK2، کد کننده PSA، مورد مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال می‌باشد. بدین وسیله از مسئولین آزمایشگاه دکتر رستگار برای همکاری با اینجانب تشکر و قدردانی می‌نمایم.

References:

- Moradi A, Zamani M, Moudi E. A systematic review and meta-analysis on incidence of prostate cancer in Iran. *Health Promot Perspect* 2019;9(2): 92-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.15171/hpp.2019.13>.
- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2020;77(1): 38-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3): 209-49.

توجه به نتایج می‌توان اشاره کرد که ژن KLK2 یک عامل مفید در سرطان پروستات محسوب می‌شود که بیان آن با پیشرفت و توسعه سرطان پروستات مرتبط است (۲۶).

در سال ۲۰۱۳ Wang و همکاران ارتباط پلی مورفیسم rs198977 در ژن کالیکرین-۲ انسانی (KLK2) با حساسیت به سرطان پروستات را به صورت متآنالیز مورد هدف قرار دادند که شامل ۵۸۵۹ مورد PCa و ۴۸۶۷ شاهد بود. به‌طور کلی، rs198977 با خطر PCa مرتبط بود (TT+CT) در مقابل CC. $OR=1/163$, $CI=1/076-1/258$, $P-value < 0/0001$, 95% . هنگامی که بر اساس نژاد طبقه بندی شد، ارتباط معنی‌داری در نمونه‌های قفقازی تحت هر دو مقایسه آلی (T در مقابل C، $OR=1/152$, $CI=1/229-1/279$, $P-value < 0/0001$, 95%) و مدل غالب (TT+CT) در مقابل CC مشاهده $OR=1/197$, $CI=1/104-1/297$, $P-value < 0/0001$, 95% در تجزیه و تحلیل کلی، افزایش قابل توجهی در فراوانی آلل T برای rs198977 بین موارد و شاهد در قفقازی مشاهده شد. این متآنالیز نشان داد که rs198977 از KLK2 با حساسیت PCa در قفقازی مرتبط است و آلل T ممکن است خطر ابتلا به PCa را در قفقازی افزایش دهد (۲۷).

با بهره‌گیری از آنالیزهای صورت گرفته در rs2107301 و rs198977، برای گروه آدنوکارسینوما در مقایسه با هاپیر پلازی

- Roshandel G, Ghanbari-Motlagh A, Partovipour E, Salavati F, Hasanpour-Heidari S, Mohammadi G, et al. Cancer incidence in Iran in 2014: Results of the Iranian National Population-based Cancer Registry. *Cancer Epidemiol* 2019;61: 50-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2019.05.009>.
- Sajadi A, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi MJ, DarvishMoghadam S, et al. The incidence of prostate cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Arch Iran Med* 2007;10(4): 481-5.
- Beuten J, Gelfond JAL, Franke JL, Shook S, Johnson-Pais TL, Thompson IM, et al. Single and multivariate associations of MSR1, ELAC2, and RNASEL with prostate cancer in an ethnic diverse cohort of men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*

- 2010;19(2): 588–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0864>.
7. Schaid DJ. The complex genetic epidemiology of prostate cancer. *Hum Mol Genet* 2004;13(90001): R103-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddh072>.
 8. Schatten H. Brief overview of Prostate Cancer statistics, grading, diagnosis and Treatment Strategies. *Adv Exp Med Biol* 2018;1095: 1–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0_1.
 9. Nam RK, Zhang WW, Trachtenberg J, Diamandis E, Toi A, Emami M, et al. Single nucleotide polymorphism of the human kallikrein-2 gene highly correlates with serum human kallikrein-2 levels and in combination enhances prostate cancer detection. *J Clin Oncol* 2003;21(12): 2312–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.11.007>.
 10. Qian Y, Zhang L, Cai M, Li H, Xu H, Yang H, et al. The prostate cancer risk variant rs55958994 regulates multiple gene expression through extreme long-range chromatin interaction to control tumor progression. *Sci Adv* 2019;5(7): eaaw6710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aaw6710>.
 11. Van Loo P, Nilsen G, Nordgard SH, Vollan HKM, Børresen-Dale AL, Kristensen VN, et al. Analyzing cancer samples with SNP arrays. *Methods Mol Biol* 2012;802: 57–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-400-1_4.
 12. Albawardi A, Livingstone J, Almarzooqi S, Palanisamy N, Houlahan KE, Awwad AAA, et al. Copy number profiles of prostate cancer in men of Middle Eastern ancestry. *Cancers* 2021;13(10): 2363. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13102363>.
 13. Sävblom C, Halldén C, Cronin AM, Säll T, Savage C, Vertosick EA, et al. Genetic variation in KLK2 and KLK3 is associated with concentrations of hK2 and PSA in serum and seminal plasma in young men. *Clin Chem* 2014;60(3): 490–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2013.211219>.
 14. Bicak M, Wang X, Gao X, Xu X, Väänänen RM, Taimen P, et al. Prostate cancer risk SNP rs10993994 is a trans-eQTL for SNHG11 mediated through MSMB. *Hum Mol Genet* 2020;29(10): 1581–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddaa026>.
 15. Klein RJ, Halldén C, Cronin AM, Ploner A, Wiklund F, Bjartell AS, et al. Blood biomarker levels to aid discovery of cancer-related single-nucleotide polymorphisms: kallikreins and prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(5): 611–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0206>.
 16. Allemailem KS, Almatroudi A, Alrumaihi F, Makki Almansour N, Aldakheel FM, Rather RA, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in prostate cancer: its implications in diagnostics and therapeutics. *Am J Transl Res* 2021;13(4): 3868–89.
 17. Donkena KV, Young CYF. Vitamin d, sunlight and prostate cancer risk. *Adv Prev Med* 2011;2011: 281863. Available from: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/281863>.
 18. Kumawat G, Chaudhary V, Garg A, Mehta N, Talwar G, Yadav SS, et al. Association between vitamin D deficiency and prostate cancer: Prospective case-control study. *J Clin Urol* 2022;15(4): 309–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2051415821993606>.
 19. Tariq F, Khan MA, Shahzad S, Chaudhary WB, Arif A, Gharib G. Production of Remedial Proteins through Genetically Modified Bacteria. *Adv Life Sci* 2018;5(2): 37-45.
 20. Zoued A, Brunet YR, Durand E, Aschtgen MS, Logger L, Douzi B, et al. Architecture and

- assembly of the Type VI secretion system. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843(8): 1664–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.03.018>.
21. Moslemi E, Nouri M, Askari Gh. Effect of lycopene supplementation on infertility in men: A systematic review on clinical trial studies. *Qom Univ Med Sci J* 2018;12(12): 28-41.
22. Mohsenzadegan, M., Z. Madjd, M. Asgari, M. Abolhasani, M. Shekarabi, J. Taeb and A. Sharifabrizi. "Reduced expression of NGEP is associated with high-grade prostate cancers: a tissue microarray analysis." *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(10): 1609-8.
23. Hoseini M, Sazgar H, Zia Jahromi N. Study of the frequencies of rs137852579 in Androgen receptor coding gene in patients suffering from prostate cancer and theoretical study of the association of this polymorphism with drug resistance to treatment with enzalutamide. *Cell Mol Biol* 2019;10(37): 109-20.
24. Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Bergthorsson JT, Manolescu A, Gudbjartsson D, et al. Common sequence variants on 2p15 and Xp11. 22 confer susceptibility to prostate cancer. *Nat Genet* 2008;40(3): 281.
25. Špaková I, Rabajdová M, Dubayová K, Nagyová V, Pilátová MB, Mareková M. Development of novel parameter for monitoring of malignant melanoma progression. *Pract Lab Med* 2020;22(e00182): e00182. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2020.e00182>.
26. Shafai S, Moslemi E, Mohammadi M, Esfahani K, Izadi A. Expression of KLK2 gene in prostate cancer. *Tehran Univ Med J* 2018;75(10): 745-51.
27. Wang L. Correction: Association of polymorphism rs198977 in human kallikrein-2 gene (KLK2) with susceptibility of prostate cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/annotation/9e4eacfb-5de5-44f5-b027-b694f35e370e>.

ASSOCIATION OF RS2107301 AND RS198977 POLYMORPHISMS WITH SUSCEPTIBILITY TO PROSTATE ADENOCARCINOMA IN IRANIAN POPULATION

Helia Sarebani¹, Seyed Abdolhamid Angaji², Behnaz Beikzadeh³, Hengameh Alibeik², Raheleh Roudi⁴, Behzad Narouie⁵

Received: 28 August, 2022; Accepted: 26 November, 2022

Abstract

Background & Aims: Prostate cancer is the fifth most common cancers in men and the second most common cancer in terms of standardized age incidence (ASR 16.6) in Iranian population. The aim of this study was to evaluate the association of rs2107301 and rs198977 polymorphisms with susceptibility to prostate adenocarcinoma in Iranian population to use them as screening factors.

Materials & Methods: In this case-control study, a total of 178 people were studied in two groups of people with prostate cancer as case group and people without prostate cancer as control group. Tetra Primer ARMS PCR method was used to determine the genotype of each participant. By using SPSS v.25 software, statistical analyzes such as calculating the frequency of genotypes and examining the Hardy-Weinberg equilibrium in two groups of cases and controls, examining the relationship between genotype and phenotype with a significant level (P-value < 0.05), evaluating dominant, recessive, incremental, and multiplicative models, and calculation of odds ratio and CI95% were calculated with logistic regression.

Results: There was no statistically significant difference between the genotypic distribution of rs2107301 (P-value = 0.521) and rs198977 (P-value = 0.181) in the case and control groups. However, we can use rs2107301 in the group with prostate adenocarcinoma to distinguish between positive and negative preneural Invasion forms.

Conclusion: The analyzes performed on rs2107301 and rs198977 polymorphisms for adenocarcinoma group in comparison with benign prostatic hyperplasia (BPH) showed that these two polymorphisms are not associated with prostate cancer.

Keywords: Benign Prostatic Hyperplasia, Prostate Adenocarcinoma, Single Nucleotide Polymorphism.

Address: Tehran, Shahid Babaei (west-east), Hakimiya exit, Shahid Sadoughi St., Shahid Abbaspour Blvd., Islamic Azad University, North Tehran Branch, Faculty of Biological Sciences

Tel: 021-77009801

Email: Angaji@khu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2022; 33(4): 305 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2022 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Department of biological sciences, North Tehran Branch Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran (Corresponding Author)

³ Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

⁴ Department of Radiology, Molecular Imaging Program University, Stanford, CA 94305, USA

⁵ Department of Urology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran