مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۶، شهریور ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم ERCC2 c.2251A>C و ریسک ابتلا به سرطان کلورکتال در جمعیت ایران

فهیمه باغبانی آرانی: استادیار، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران (*نویسنده مسئول)
fbaghbani@iauvaramin.ac.ir

عاطفه شیرکوند: دکترای ژنتیک، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، پژوهشکده ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: ژن *ERCC2* یکی از اعضای مهم سیستم ترمیم DNA با روش NER می‌باشد. پلی‌مورفیسم ERCC2 c.2251A>C در کدون ۷۵۱ واقع در اگزون ۲۳ بوده و در طی آن اسیدآمینه گلوتامین در پروتئین ERCC2 جایگزین لیزین می‌شود. مشخص شده که این تغییر می‌تواند باعث کاهش توان ترمیمی این سیستم و افزایش ناپایداری ژنومی و نهایتاً سرطان‌زایی، گردد؛ بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم *ERCC2* c.2251A>C و ارتباط آن با ریسک ابتلا به سرطان کلورکتال اسپورادیک در جمعیت ایرانی پرداخته شده است.

روش کار: در این مطالعه مورد- شاهدی، ۲۹۱ فرد مبتلا به سرطان کلورکتال اسپورادیک و ۱۴۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. تعیین ژنوتیپ‌های ژن *ERCC2* با روش PCR-RFLP صورت پذیرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی ژنوتیپی c.2251A>C در ژن *ERCC2* بین دو گروه بیمار و کنترل به‌طور معناداری متفاوت است ($p< ۰/۰۵$) و آلل موتانت C می‌تواند باعث افزایش ریسک ابتلا به این بیماری گردد (۱/۸۳-۱/۰۳ :CI ۹۵٪ : ۱/۳۷ :OR). همچنین ژنوتیپ هموزیگوت CC می‌تواند ریسک ابتلا به سرطان کلورکتال را تا ۲/۳۷ برابر افزایش دهد (۵/۴۸- ۱/۰۳ :CI ۹۵٪ : ۲/۳۷ :OR).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج مطالعه حاضر پلی‌مورفیسم *ERCC2* c.2251A>C در جمعیت ایرانی می‌تواند در ایجاد سرطان کلورکتال مؤثر باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: دانشگاه آزاد واحد ورامین- پیشوا

کلیدواژه‌ها

پلی‌مورفیسم،
ترمیم DNA،
ERCC2،
سرطان کلورکتال

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۰۹
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۱۴

شیوه استناد به این مقاله:

Baghbani-Arani F, Shirkavand A. Association between ERCC2 c.2251A>C polymorphism and risk of colorectal cancer in Iran population. Razi J Med Sci. 2019;26(6):25-32.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(6):25-32. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Association between ERCC2 c.2251A>C polymorphism and risk of colorectal cancer in Iran population

Fahimeh Baghbani-Arani, Assistant Professor, Department of Genetics & Biotechnology, School of Biological Science, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran (*Corresponding author) fbaghbbani@iauvaramin.ac.ir
Atefeh Shirkavand, PhD, Department of Medical Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

Abstract

Background: The excision repair cross-complementing group 2 (ERCC2) is a Nucleotide Excision Repair (NER) gene. The *ERCC2* c.2251A>C Polymorphism is located in codon 751 of exon 23 which result in amino acid changes (Lys751Gln) in the *ERCC2*. This Polymorphism is associated with decreased DNA repair capacity cause to genetic instability and carcinogenesis. Thus, we examined the associations between *ERCC2* c.2251A>C Polymorphism and sporadic colorectal cancer in Iranian population.
Methods: In this case-control study, 291 incident sporadic colorectal cancer cases and 140 controls were analyzed. *ERCC2* Genotyping was done using a polymerase chain reaction restriction fragment length poly-morphism (PCR-RFLP).
Results: Genotype frequency of c.2251A>C in *ERCC2* in patients and healthy groups was significantly different ($p<0.05$). The results indicated that the mutant allele (C) can increased significantly risk of colorectal cancer (OR: 1.37; 95% CI: 1.03-1.83). Also, In *ERCC2* genotypes, the CC genotype led to an increase in risk of colorectal cancer (OR: 2.37; 95% CI: 1.03-5.48).
Conclusion: According to the Our results the *ERCC2* c.2251A>C Polymorphism involved in colorectal cancer susceptibility in Iranian population.

Conflicts of interest: None
Funding: Islamic Azad University Branch Pishva-Varamin

Keywords
Polymorphism,
DNA repair,
ERCC2,
Colorectal cancer

Received: 29/04/2019
Accepted: 05/08/2019

Cite this article as:
Baghbani-Arani F, Shirkavand A. Association between ERCC2 c.2251A>C polymorphism and risk of colorectal cancer in Iran population. Razi J Med Sci. 2019;26(6):25-32.

This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]

مقدمه

سرطان کولون و رکتوم (Colorectal Cancer) به عنوان یک بیماری شایع و در عین حال قابل پیش‌گیری و سومین عامل مرگ ومیر در جهان محسوب می‌گردد. این بیماری پنجمین سرطان شایع در مردان و سومین سرطان شایع در میان زن‌ها می‌باشد. این بیماری در کشورهای توسعه‌یافته شایع‌تر است و ۶۵٪ موارد در این کشورها یافت می‌شود. سرطان کولون در ایران چهارمین سرطان شایع برآورد شده است. شیوع سرطان کلورکتال در جوامع مختلف با توجه به عوامل مختلف محیطی و رفتارهای انسانی یا سبک زندگی متفاوت است. بالا رفتن سن، بیماری‌های التهابی روده (IBD)، داشتن سابقه خانوادگی، ابتلا به سندرم ارثی و عوامل مربوط به سبک زندگی (دیابت، کم‌تحرکی، مصرف الکل، مصرف گوشت قرمز و مصرف کم مواد حاوی فیبر) از مهم‌ترین عوامل افزایش‌دهنده خطر این بدخیمی می‌باشد (۱).

تحقیقات اخیر در سرطان نشان داده‌اند که یکی از عوامل مهم مؤثر در ایجاد سرطان در انسان؛ تغییرات ژنتیکی در ژن‌های مرتبط با سرطان است که توسط مواد سرطان‌زای محیطی یا کارسینوژن‌ها ایجاد می‌گردد. (۲). این مواد کارسینوژنیک با حمله به DNA باعث ایجاد جهش در ژن‌های کنترل کننده سیکل سلولی شده و در صورتی که آسیب ایجاد شده در DNA ترمیم نگردد می‌تواند منجر به مرگ سلولی یا تکثیر کنترل نشده و ایجاد سرطان گردد (۳). با توجه به این موضوع که DNA همیشه در معرض این آسیب‌ها قرار دارد سیستم‌های ترمیم DNA متعددی در سلول جهت برطرف کردن این آسیب‌ها به وجود آمده است. یکی از این سیستم‌ها، ترمیم به روش حذف نوکلئوتیدی NER (Nucleotid Excision Repair) است که در آن یک مجموعه اولیگونوکلئوتیدی شامل ناحیه آسیب‌دیده حذف می‌گردد. این سیستم آسیب‌های وارده به DNA توسط پرتوهای UV و آسیب‌های اکسیداتیو را ترمیم می‌کند. یکی از مهم‌ترین ژن‌های این سیستم (ERCC2 (Excision repair cross-complementing group 2 می‌باشد (۴). این ژن بر روی کروموزوم 19q13.3 قرار داشته و محصول آن یک mRNA با ۳۲ اگزون است که نهایتاً پروتئینی با ۷۶۰ اسیدآمینه و وزن مولکولی ۸۷ کیلودالتون تولید می‌کند. محصول پروتئینی این ژن فعالیت هلیکازی داشته و جزئی از فاکتور رونویسی TFIIHمی‌باشد و به عنوان عضو ضروری سیستم ترمیم NER مطرح است. مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی می‌تواند باعث کاهش کارایی سیستم ترمیم DNA شده و نهایتاً جهش‌های ژنی در فرد تجمع یابد که نتیجه آن افزایش ریسک ابتلا به سرطان می‌باشد (۵). در این راستا تاکنون چندین پلی‌مورفیسم ژنی ERCC2 که در کاهش کارایی سیستم NER مؤثر بوده است معرفی شده است. از جمله آن‌ها تغییر در کدون ۳۱۲ از اگزون ۱۰ (Asp312Asn) و کدون ۷۵۱ از اگزون ۲۳ (Lys751Gln) می‌باشد (۶). با توجه به اینکه پلی‌مورفیسمLys751Gln اخیراً مورد توجه بسیاری قرار گرفته و در چندین مطالعه نشان داده شده که برخی ژنوتیپ‌های این جایگاه ژنی می‌تواند باعث افزایش ریسک ابتلا به انواع سرطان‌ها شود، لذا در مطالعه حاضر برای اولین بار ارتباط پلی‌مورفیسم ERCC2 c.2251A>C (p. Lys751Gln) و خطر ابتلا به سرطان کلورکتال را در جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار می‌دهد.

روش کار

نمونه‌گیری: این مطالعه موردی-شاهدی (case-control) در فاصله سال‌های ۱۳۹۴-۱۳۹۷ بر روی ۲۹۱ بیمار مبتلا به سرطان کلورکتال اسپورادیک و ۱۴۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل صورت پذیرفت. ابتلا بیماران به سرطان کلورکتال توسط متخصص گوارش و انکولوژی تشخیص و تأیید گردید. معیار ورود به مطالعه ابتلا به سرطان کلورکتال طبق تأیید پزشک متخصص بود و معیار خروج از مطالعه ارثی بودن سرطان (بر اساس معیار بتسدا یا آمستردام) می‌باشد. اطلاعاتی مانند سن، جنس، سابقه مصرف سیگار و الکل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]

از طریق پرسشنامه به دست آمد. تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه با آگاهی و رضایت وارد مطالعه شدند.

استخراج DNA: از تمامی افراد مورد مطالعه ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد. سپس DNA ژنومی با روش نمک اشباع استخراج گردید. کمیت و کیفیت DNA استخراج شده با روش الکتروفورز و اسپکتوفتومتری مورد تأیید قرار گرفت.

تعیین ژنوتیپ ERCC2: جهت تعیین ژنوتیپ افراد بیمار و سالم مورد بررسی از روش PCR-RFLP استفاده گردید به این صورت که برای تکثیر قطعه حاوی پلی‌مورفیسم ERCC2 c.2251A>C در واکنش PCR از جفت پرایمرهای اختصاصی رفت (5'GCCCGCTCTGGATTATACG 3') و برگشت (5' CTATCATCTCCTGGCCCCC 3') استفاده شد که قادر است محصولی با طول ۴۳۶ bp ایجاد کند. نهایتاً واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر، با استفاده از Master Mix (Amplicon,German)، به مقدار ۱۲/۵ میکرولیتر، ۴۰ نانوگرم از DNA الگو و ۱۰ پیکومول از هر پرایمر انجام شد. تکثیر DNA با شرایط دناتوراسیون اولیه به مدت زمان ۵ دقیقه و دمای ۹۵ درجه سانتی گراد، سپس سه برنامه دمایی زیر در ۳۵ چرخه تکرارشد: دناتوراسیون در دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۵۸ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۴۰ ثانیه. در چرخه نهایی مخلوط واکنش ۱۰ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد ثابت نگه داشته شد تا سنتز رشته ها به‌طور کامل انجام گردد. در نهایت محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد رنگ آمیزی شده با Green Viewer و با استفاده از اشعه ماورابنفش مشاهده گردید.

سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR تحت برش آنزیمی با آنزیم محدودالاثر PstI در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار گرفت. محصولات حاصل از هضم آنزیمی روی ژل آگارز ۲ درصد برده شده و بر اساس الگوی الکتروفورزی به دست آمده ژنوتیپ افراد تعیین گردید. جهت اطمینان از صحت انجام کار از هر ژنوتیپ دو نمونه به صورت تصادفی انتخاب و با تعیین توالی ژنوتیپ ها تأیید گردید.

آنالیز آماری: اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, SPSS Inc.; CHICAGO,IL,USA) مورد آنالیز آماری قرار گرفت. برای مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ها و نیز توزیع فراوانی آللی حاصله بین بیماران و گروه کنترل از آزمون X^2 استفاده گردید. نسبت های odd (OR) و فواصل اطمینان ۹۵ درصد (CI ۹۵ درصد) بر مبنای رگرسیون لجستیک غیرشرطی (Unconditional logistic regression) برای بررسی همبستگی بین واریانت های ژن ERCC2 و ریسک ابتلا به سرطان کلورکتال مورد استفاده قرار گرفت. $P< 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

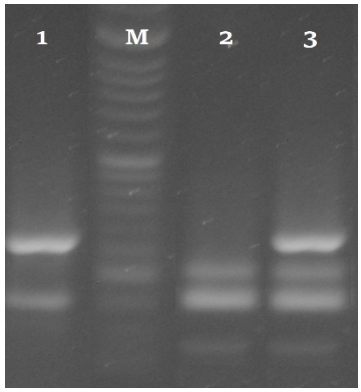
در این مطالعه میانگین سن افراد مبتلا به سرطان کلورکتال اسپورادیک ۶۰/۹۳ و گروه شاهد ۵۹/۰۹ بود و تفاوت معناداری از لحاظ سن بین دو گروه مشاهده نشد (P >۰/۰۵). همچنین گروه بیمار شامل ۱۵۳ مرد و ۱۳۸ زن بود در حالیکه از ۱۴۰ فرد گروه کنترل ۶۷ مرد و ۷۳ زن را در بر می گرفت. آنالیز آماری نشان داد که از لحاظ نوع جنسیت نیز دو گروه تفاوت معناداری ندارند (P >۰/۰۵). عبارتی دو گروه از لحاظ فاکتور مخدوش کننده سن و جنس با هم متفاوت نیستند.

آنالیز PCR-RFLP بر روی ژن ERCC2 با استفاده از آنزیم PstI انجام شد به‌طوری که در افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت AA دو قطعه bp ۲۹۴ و ۱۴۲ و در افراد با ژنوتیپ هموزیگوت CC قطعات bp ۲۳۱،۶۳ و ۱۴۲ ایجاد می‌گردد. همچنین در نمونه های هتروزیگوت AC باندهای ۲۳۱،۶۳،۱۴۲ و ۲۹۴ مشاهده می‌گردد (شکل ۱).

فراوانی ژنوتیپی و آللی برای هر دو گروه طبق جدول ۱ انجام شد که نشان می‌دهد دو گروه بیمار و کنترل در مجموع هم از لحاظ توزیع ژنوتیپ ها (P:0.018) و هم فراوانی آللی (P: 0.028) با یکدیگر تفاوت معناداری دارند.

محاسبه ریسک خطر نشان می‌دهد که ژنوتیپ‌های AC و CC به ترتیب ۱/۲۱ و ۲/۳۷ برابر ژنوتیپ AA ریسک ابتلا به سرطان کلورکتال را بالا می برد. به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]



شکل ۱– نتایج الکتروفورز مربوط به پلی مورفیسم ERCC2 c.2251A>C

چاهک ۱: باندهای ۲۹۴،۱۴۲مربوط به ژنوتیپ AA، چاهک ۲: باندهای ۲۳۱، ۱۴۲ و ۶۳ مربوط به ژنوتیپ CC و چاهک ۳: شامل باندهای ۶۳،۱۴۲،۲۳۱ و ۲۹۴ مربوط به ژنوتیپ هتروزیگوت. M: لدر ۵۰bp

جدول ۱– مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آللی پلیمورفیسم ERCC2 c.2251A>C در دو گروه بیمار و کنترل

متغیر	بیمار تعداد (%)	تعداد کنترل (%)	OR	95% CI	P-value	X^2 P-value (overall)
ERCC2 c.2251A>C						
AA	۲۹(۱۰)	۲۲(۱۵/۷)	۱ (رفرنس)	–	–	۰/۰۱۸
AC	۱۹۷(۶۷/۷)	۱۰۱ (۷۲/۱)	۱/۲۱	۰/۶۳–۲/۳۳	۰/۵۶	
CC	۶۵(۲۲/۳)	۱۷ (۱۲/۱)	۲/۳۷	۱/۰۳–۵/۴۸	۰/۰۴	
AC/CC	۲۶۲(۹۰)	۱۱۸ (۸۴/۳)	۱/۶۸	۰/۹۲–۳/۰۵	۰/۰۸	
A allele	۲۵۵(۴۳/۸)	۱۴۵ (۵۱/۸)	۱ (رفرنس)	–	–	
C allele	۳۳۷ (۵۶/۲)	۱۵۳ (۴۸/۲)	۱/۳۷	۱/۰۳–۱/۸۳	۰/۰۲	

Abbreviations: OR, odds ratio; Ref, reference.

عبارتی ژنوتیپ‌های حاوی آلل موتانت C در مجموع ۱/۶۸ برابر ریسک ابتلا را بالا می‌برند.

همچین با بررسی فراوانی آللی مشاهده گردید که آلل C به شکل معناداری در گروه بیماران بیشتر از گروه کنترل است (P: 0.028) به‌طوریکه خطر ابتلا به سرطان کلورکتال اسپورادیک را در جمعیت ایرانی به میزان ۱/۳۷ برابر افزایش می‌دهد.

بررسی ژنوتیپ‌های جایگاه ERCC2 c.2251A>C در مشخصات دموگرافیک مختلف (جدول ۲) نشان داد که تفاوت ژنتیکی در گروه بیمارانی که مصرف الکل و سیگار داشته‌اند با گروهی که سابقه‌ای در این دو فاکتور نداشته‌اند معنا دار است. همینطور در افراد سالم توزیع ژنوتیپ‌ها با توجه به نوع جنسیت فرد متفاوت است.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در دنیا است که فاکتورهای مختلفی مثل سبک زندگی در ایجاد آن مؤثر است. تغذیه نامناسب، تابش ها و دیگر عوامل سرطانزا با ایجاد جهش در DNA شروع و پیشرفت سرطان را رقم می زنند؛ بنابراین وظیفه سیستم ترمیم DNA حذف این آسیب‌ها و محافظت از سلول می‌باشد. یکی از مهم‌ترین این سیستم‌ها ترمیم NER می‌باشد که محصول ژن ERCC2 یکی از پروتئین هایی است که در این فرایند ترمیمی نقش ایفا می‌کند. هرچند برخی مطالعات قبلی نشان دادند که پلی‌مورفیسم ناحیه Lys751Gln (A/C) روی ظرفیت ترمیمی ERCC2 مؤثر است (۵ و ۶) اما همچنان شاهد اطلاعات متناقضی پیرامون ارتباط این پلی‌مورفیسم و سرطان هستیم. برای مثال پژوهشی در چین در سال ۲۰۱۳ نشان داد که پلی‌مورفیسم های ERCC2 Lys751GlnوERCC2 Asp312Asn خطر ابتلا به سرطان معده را در جمعیت چینی افزایش می‌دهد (۷). همچنین در سال ۲۰۱۲ مطالعه ای نشان داد که پلی‌مورفیسمERCC2 Asp312Asn خطر ابتلا به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]

جدول ۲– مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آللی پلیمورفیسم *ERCC2* c.2251A>C در مشخصات دموگرافیک دو گروه بیمار و کنترل

متغیر	بیمار (n =۲۹)					کنترل (n =۱۴۰)				
	n (%)	AA ۲۹ (۹٪)	AC ۱۹۷(۶۷/۶٪)	CC ۶۵(۲۲/۳٪)	P-value	n (%)	AA ۲۲(۱۵/۷ ٪)	AC ۱۰۱(۷۲/۱ ٪)	CC ۱۷(۱۲/٪۱)	P-value
سن										
<۵۰	۴۰(۱۳/۷)	۶	۲۶	۸	۰/۵۱۱	۴۳(۳۰/۷)	۶	۳۳	۴	۰/۶۹۹
>۵۰	۲۵۱(۸۶/۳)	۲۳	۱۷۱	۵۷		۹۷(۶۹/۳)	۱۶	۶۸	۱۳	
جنس										
زن	۱۳۸(۴۷/۴)	۱۶	۹۴	۲۸	۰/۵۴	۸۳(۵۳/۳)	۱۲	۶۴	۷	۰/۲۰
مرد	۱۵۳(۵۲/۶)	۱۳	۱۰۳	۱۰۷		۵۷(۴۰/۷)	۱۰	۳۷	۱۰	
مصرف سیگار										
ندارد	۱۹۸(۶۸)	۲۴	۱۱۶	۵۸	۰/۰۰	۱۴۰(۷۴/۳)	۱۲	۷۸	۱۴	۰/۶۳
دارد	۱۹۳(۳۲)	۵	۸۱	۷		۳۶(۲۵/۷)	۱۰	۲۳	۳	
مصرف الکل										
ندارد	۲۵۵(۸۷/۶)	۲۶	۱۶۶	۶۳	۰/۰۲۵	۱۲۴(۸۸/۶)	۲۰	۸۸	۱۶	۰/۶۵۶
دارد	۳۶(۱۲/۴)	۳	۳۱	۲		۱۶(۱۱/۴)	۲	۱۳	۱	

سرطان مری را افزایش می‌دهد و یک ریسک فاکتور مهم این سرطان در چین است (۸) در حالیکه در سال ۲۰۱۶ گزارش شد که ERCC2 Lys751Gln در جمعیت سعودی ارتباطی با سرطان کلورکتال ندارد (۹).

به علت این تناقض گزارش ها از یک طرف و لزوم کسب اطلاعاتی پیرامون این پلی‌مورفیسم و نقش آن در ریسک ابتلا به سرطان در جمعیت های مختلف از طرف دیگر، مطالعه حاضر طراحی گردید. در این مطالعه به تعیین نقش تنوع نوکلئوتیدی ERCC2 c.2251A>C (p. Lys751Gln) و سرطان کلورکتال در جمعیت ایرانی پرداخته شد.

مطالعه حاضر بر روی جامعه آماری ۴۳۱ نمونه که شامل ۲۹۱ بیمار و ۱۴۰ کنترل سالم انجام گردید. با توجه به این نکته، یکی از مزایای پژوهش حاضر را می توان حجم نمونه نسبتا بالا دانست؛ و از آنجایی که در مطالعات پلی‌مورفیسم هرچه تعداد نمونه بیشتر باشد دقت اطلاعات پژوهش بالاتر خواهد بود لذا با قوت بیشتری می توان بر نتایج تحقیق حاضر صحه گذارد.

در مطالعه حاضر پلی‌مورفیسم Lys751Gln (A/C) روی اگزون ۲۳ ژن ERCC2 مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که به شکل معنی داری توزیع ژنوتیپ ها در دو گروه بیمار و سالم با یکدیگر تفاوت دارند؛ بنابراین می توان گفت نوع ژنوتیپ فرد در این جایگاه می‌تواند بر پتانسیل ابتلا به سرطان کولورکتال اثر بگذارد. با توجه به اینکه در این پلی‌مورفیسم اسیدآمینه لیزین با بار مثبت با یک اسیدآمینه بدون بار (گلوتامین) جایگزین می‌گردد بنابراین انتظار می رود که این تغییر روی عملکرد ERCC2 تاثیر داشته باشد. کمااینکه نتایج ما نیز نشان داد به‌طور ویژه ژنوتیپ هموزیگوت CC در دو گروه بیمار و کنترل با هم تفاوت معناداری دارد (جدول ۱). این نتایج در توافق با مطالعه Park و همکاران است. این محققان نشان دادند که در بیماران کلورکتال ژنوتیپ CC بیشتر می‌باشد و حتی این ژنوتیپ باعث مقاومت به درمان در این بیماران می‌گردد. (۱۰). همچنین در سال ۲۰۱۰ یک گروه هلندی ارتباط پلی‌مورفیسم ERCC2 Lys751Gln با پاسخ به شیمی درمانی را در سرطان کولون و پستان گزارش کرد (۱۱).

در سال ۲۰۱۶ نیز مطالعه ای گزارش کرد که ژنوتیپ هتروزیگوت این جایگاه ژنی ۲,۹ برابر ریسک ابتلا به سرطان کلیه را افزایش می‌دهد (۱۲).

اما لازم به ذکر است که چند مطالعه هم این ارتباط را رد می‌کند (۱۲ و ۱۳). در سال ۲۰۱۸ مطالعه ای که روی این پلی‌مورفیسم و ارتباط آن با سرطان معده در جمعیت کشمیری انجام شده گزارش کرد که بر خلاف نتایج مطالعه ما آلل C ریسک ابتلا به سرطان را افزایش نمی‌دهد (۱۵). تاکنون تنها یک مطالعه در ایران به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]

نقش این پلی‌مورفیسم در ابتلا به سرطان کولون پرداخته است که نشان داد اگرچه ژنوتیپ هتروزیگوت AC در بیماران بیشتر از افراد سالم است اما در کل ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و سرطان کلورکتال مشاهده نمی‌شود (۱۶).

اگر چه تاکنون مطالعه ای در ایران به بررسی ارتباط ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم و ریسک فاکتورهای محیطی برای سرطان نپرداخته است اما در دیگر جمعیت ها مطالعات محدودی انجام شده است به‌طوریکه Procopciuc و همکاران نشان دادند که واریانت های RCC2 c.2251A>C و سیگار کشیدن در افراد سرطان کلورکتال با هم مرتبط می باشند (۱۷). در مطالعه حاضر هم این ارتباط تأیید گردید.

بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه آلل C در موقعیت ERCC2 c.2251 ریسک ابتلا به سرطان کلورکتال را در جمعیت ایرانی افزایش می‌دهد. همچنین توزیع ژنوتیپی جایگاه ERCC2 c.2251A>C در گروه بیمار و افراد سالم به‌طور معنی داری متفاوت است. این نتایج اگرچه با برخی مطالعات کشورهای دیگر هم خوانی دارد اما با توجه به متفاوت بودن با نتیجه مطالعه قبلی انجام شده در ایران لازم است مطالعات تکمیلی در این زمینه در ایران صورت پذیرد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل طرح پژوهشی مصوب دانشگاه آزاد واحد ورامین- پیشوا می‌باشد. بدینوسیله نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه برای تامین مالی پروژه تشکر می نمایند.

References

1. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics. CA Cancer J Clin; 2014.64(2):104-17.

2.Vogelstein B, Kinzler KW. The genetic basic human cancer. 2nd ed. New York: McGraw-Hill. Professional; 2002.

3.Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature; 2001.411(6835): 366-74.

4. Christmann M .Tomicic M. Wynand P. Bernd Kaina R. Mechanisms of human DNA repair: an update. Toxicology; 2003.193 (1–2):3-3.

5. Stuart G. Clarkson, Richard D. Wood. Polymorphisms in the human XPD (ERCC2) gene, DNA repair capacity and cancer susceptibility: An appraisal. DNA Repair; 2005.5(10) 1068-1074.

6. Wu KG, He X, Li YH, Xie WB, Huang X. Association between the XPD/ERCC2 Lys751Gln polymorphism and risk of cancer: evidence from 224 case–control studies, Tumor Biol; 2014. 35:11243-11259.

7. Yin QH, Liu C, Hu JB, Meng RR, Li L, Wang YJ. XPD Lys751Gln and Asp312Asn polymorphisms and gastric cancer susceptibility: a meta-analysis of case-control studies. Asian Pac J Cancer Prev; 2013.14(1):231-6.

8. Duan XL, Gong H, Zeng XT, Ni XB, Yan Y, Chen W, et al. Association between XPD Asp312Asn Polymorphism and Esophageal Cancer Susceptibility: A Meta-analysis. Asian Pacific J Cancer Prev; 2012.13: 3299-3303.

9. Karam RA. DNA repair genes polymorphisms and risk of colorectal cancer in Saudi patients. Arab J Gastroenterol; 2016.17(3):117-120.

10. Park DJ, Stoehlmacher j, Zhang w, Tsao-Wei DD, Groshen S, et.al. A *Xeroderma Pigmentosum Group D* Gene Polymorphism Predicts Clinical Outcome to Platinum-based Chemotherapy in Patients with Advanced Colorectal Cancer. Cancer Res; 2001.61:8654-8.

11. Jelonek K, Gdowicz-Kłosok A, Pietrowska M, Borkowska M, Korfanty J, Rzeszowska-Wolny J, et al. Association between single-nucleotide polymorphisms of selected genes involved in the response to DNA damage and risk of colon, head and neck, and breast cancers in a Polish population. J Appl Genet; 2010. 51:343-352.

12. Loghin A, Bănescu C, Nechifor-Boila A, Chibelean C, Orsolya M, Nechifor-Boila A, et al. XRCC3 Thr241Met and XPD Lys751Gln gene polymorphisms and risk of clear cell renal cell carcinoma. Cancer Biomark; 2016.16(2):211-7

13. Sliwinski R, Krupa M, Wisniewska-Jarosinska J, Lech Z, Morawiec J, Chojnacki J B. No association between the Arg194Trp and Arg399Gln polymorphisms of the XRCC1 gene and colorectal cancer risk and progression in a Polish population. Exp Oncol; 2008. 30: 253-254.

14. Skjelbred M, Sæbø H, Wallin BA, Nexø PC, Hagen IMB, et al. Polymorphisms of the *XRCC1*, *XRCC3* and *XPD* genes and risk of colorectal adenoma and carcinoma, in a Norwegian cohort: a case control study. BMC Cancer; 2006.6: 67-76.

15. Nissar B, Kadla SA, Khan NS, Shah IA, Majid M, Afshan FU, et al. DNA Repair Gene XRCC1 and XPD Polymorphisms and Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study Outcome from Kashmir, India. Anal Cell Pathol (Amst); 2018. 26;2018.

16. Rezaei H, Motovali-Bashi M, Khodadad K, Elahi A, Emami H, Naddaffnia H. Relationship between XPD Lys 751 Gln polymorphism and

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]

colorectal cancer risk: a case-control study in a population-based study. Gastroenterol Hepatol Bed Bench; 2013. 6: 18-28.

17. Procopciuc LM, Osian G. Interaction between lifestyle factors and the *XRCC1*, *XPD*, and *XRCC3* genetic variations modulates the risk for sporadic colorectal cancer. Rev Romana Med Lab; 2014. 22:129-141.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-05-18]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.6.3.3]