مجله پژوهش های معاصر در علوم و تحقیقات
سال چهارم، شماره ۳۳، فروردین ۱۴۰۱
ISSN: ۲۶۷۶-۵۷۶٤
www.jocrisar.ir

ارتباط بین پلی مورفیسم های rs138213197 از ژن HOX B13 با سرطان پروستات

سیدعلی عبدالهی اسکویی[۱]، زهرا طهماسبی فرد[۲]،پریسا مکوندی[۳]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد بناب، دانشگاه آزاد اسلامی، بناب، ایران (نویسنده مسئول)
[۲] گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران
[۳] گروه علوم زیستی دانشگاه پردیس بین الملل تبریز واحد ارس

چکیده

مقدمه: سرطان پروستات دومین سرطان شایع و پنجمین عامل مرگ ناشی از سرطان مردان در سال ۲۰۱۲ در جهان شناخته شد. از میان عوامل ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات، ژن های دخیل در سم زدایی و حذف متابولیت های سمی از سلول نظیر ژن های خانواده بزرگ ژنی سیتو کروم P450 نقش اساسی در بیماری زایی این سرطان ایفا کرده و از این رو به عنوان هدفی جذاب به منظور شناسایی افراد مستعد ابتلا به سرطان پروستات شناخته می شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم های rs138213197 از ژن HOX B13 با سرطان پروستات در جمعیت ایرانی پرداخته است. مواد و روش ها: تحقیق حاضر از نوع موردی – شاهدی متشکل از ۷۹ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۷۹ فرد سالم بعنوان گروه شاهد بود که پس از خونگیری از انها DNAی ژنومی با روش salting out استخراج گردید و ژنوتایپ افراد به کمک روش PCR_RFLPتعیین شد.اطلاعات به دست امده به کمک نرم افزار IBMSPSS_23 و ازمونهای اماری Xو رگرسیون لجستیک مورد تجزیه وتحلیل اماری قرارگرفت. یافته ها: ژنوتایپ موتانت AA رابطه معنادار بین دو گروه داشت و شانس ابتلا را به میزان ۲/۷۱۲ برابر افزایش می‌داد که تأثیر زیاد این تغییر در ابتلا به سرطان پروستات را نشان می‌دهد. نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد که بین پلی مورفیسم های rs138213197 از ژن HOX B13 با سرطان پروستات ارتباط معناداری برقرار است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پروستات، ژنتیک، پلی مورفیسم، HOX B۱۳.

مقدمه

پروستات یک غده مترشحه t ubul oal veol ar خارج از سیستم تولید مثل مردان و بسیاری از پستانداران است. پروستات سالم در انسان کمی بزرگتر از یک گردو بوده و در مردان بالغ دارای میانگین وزنی در حدود ۱۱ گرم می باشد که این میزان می تواند بطور معمول بین ۷ تا ۱۶ گرم متغیر باشد. محل قرار گیری این غده اطراف میزراه، درست در زیر مثانه بوده و می تواند از طریق یک معاینه رکتال احساس شود (۱).

سرطان پروستات نوعی بیماری است که در آن سلول های بدخیم از بافت پروستات نشأت می گیرند و بطور نامنظم و فزاینده ای تکثیر یافته و در نهایت منجر به افزایش حجم غده پروستات می شوند. این سرطان یکی از شایع ترین سرطانهای مردان و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان، بعد از سرطان ریه، در جمعیت مردان است. از سوی دیگر سرطان پروستات یکی از علل شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در نیم کره غربی بشمار رفته واز این رو به چالشی عمده برای سلامت عمومی مطرح می باشد (۲).

علیرغم مطالعات اپیدمیولوژی وسیع صورت گرفته در زمینه عوامل مستعد کننده خطر ابتلا به سرطان پروستات، علت اصلی ابتلا به این سرطان همچنان ناشناخته باقی مانده است. با این حال تحقیقات بالینی و آماری روند بدخیمی سرطان پروستات را به عوامل مختلفی از جمله سن عوامل محیطی همچون مواد شیمیایی، عوامل هورمونی، نژاد و نیز ، عوامل ژنتیکی مرتبط می دانند (۳).

سرطان پروستات به عنوان یک بیماری پیچیده و چند عاملی شناخته شده که مجموعه ای از فاکتورهای محیطی به همراه ژن ها و تغییرات ژنتیکی در بروز آن موثر است. از سوی دیگر با توجه به نظریه ی بیماری شایع -واریانت شایع، خطر ژنتیکی برای یک بیماری پیچیده همچون سرطان پروستات توسط انواع لوکوس های متعدد ژن بااندازه اثرکم، تعیین می شود که هر کدام از آنها می توانند دارای یک اثر کوچک جمع شونده بر روی خطر کلی ابتلا به سرطان داشته باشند ولی بطور مستقیم موجب بروز بیماری نمی شوند. از این رو می توان نتیجه گرفت که در موارد اسپورادیک ابتلا به سرطان پروستات، این بیماری با دخالت ژن هایی با نفوذ پایین تظاهر می یابد (۴).

یافته های بدست آمده در این زمینه حاکی از آن نکته است که در موارد اسپورادیک، تغییر در متابولیسم هورمون های استروئیدی عامل اصلی ابتلا به سرطان پروستات بوده و از این رو تغییر درساختار ژن های دخیل در این فرآیند بعنوان یکی از عوامل زمینه سازموثر در بروز سرطان پروستات در نظر گرفته می شود. از سوی دیگر ژن های درگیر در مسیر های متابولیسم آندروژن و تستوسترون همچون ژن PSA نیز نقشی مهم در ابتلا به پروستات ایفا می کند و از این رو در بین مارکرهای ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات از اهمیت فراوانی برخوردار می باشند (۵).

علاوه بر ژن های کاندید ذکر شده، ژن های خانواده بزرگ سیتوکروم P۴۵۰ که متشکل از ۲۷ خانواده ژنی می باشند نیز بواسطه ایفا نقش اساسی در متابولیسم طیف وسیعی از داروها و نیز بیوسنتز هورمون های استروئیدی از دیگر ژن های مطرح در این زمینه می باشند. از جمله مهمترین ژن های این خانواده ژنی می توان به ژن CYP۲D۶، CYP۱A۱ و CYP۱B۱ اشاره کرد. در مطالعه حاضر به ارتباط بین پلی مورفیسم های rs۱۳۸۲۱۳۱۹۷ از ژن HOX B۱۳ با سرطان پروستات می پردازیم.

روش اجرای پژوهش

این تحقیق در قالب یک مطالعه مورد- شاهدی و بر روی مجموع۱۵۸نفر از مراجعه کنندگان به مرکز تحقیقات دستگاه ادراری_تناسلی بیمارستان امام خمینی تهران انجام گرفته است. اطلاعات مربوط به سن، جنس، قومیت و نیز سوابق ابتلا به برخی بیماری های شایع از قبیل بیماری‌های قلبی- عروقی و دیابت از پرونده پزشکی بیماران گرفته شد سپس ۳cc از خون بیمار در یک لوله آزمایش حاوی(۳mg/ml) EDTA ریخته و به آرامی مخلوط گردید تا مانع عمل انعقاد شود. نمونه ها در روی یخ نگهداری شدند. نمونه خون با EDTA مخلوط شد تا از لخته شدن آن جلوگیری شود.

در مرحله اول اطلاعات بالینی بیماران باتوجه به فرمهای تهیه شده، کامل شد و رضایت‌نامه کتبی با دادن آگاهی کامل از افراد مورد نظر اخذ شده سپس نمونه‌گیری آغاز گردید.

ابتدا از افراد مورد بررسی ۵ میلی لیترخون جهت استخراج DNAگرفته شد و به لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ۰/۵ مولار ۲۰۰ میکرولیتر اضافه شد. سپس استخراج DNA بر طبق پروتکل استاندارد که در زیر به تفصیل توضیح داده شدهاست انجام گردید و نمونه‌های DNA تخلیص شده در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگه‌داری شد. در ابتدا استخراج DNA انجام شد و سپس تکثیر ناحیه ای DNA به روش PCR صورت پذیرفت.

اولین مرحله برای انجام PCR، طراحی پرایمرهای مناسب جهت تکثیر قطعه مورد مطالعه می‌باشد. ویژگی‌های یک پرایمر مناسب عبارت است از:

اندازه مناسب: معمولا طول پرایمرها ۲۵ تا ۳۲ bp می‌باشد.

دمای ذوب مناسب (TM): معمولاTM پرایمرها ۵۰ تا ۷۵ درجه سانتی گراد است.

محتوای CG پرایمرها: در بهترین حالت ٪۶۰-۴۰ نوکلئوتیدهای موجود در یک پرایمر، CG می‌باشند.

بهتر است انتهای ´۳ پرایمرها دارای باز آلیA یا T و انتهای ´۵ آن دارای C یا G باشد.

برای طراحی پرایمرها در ابتدا اطلاعات مربوط به پلی مورفیسم، از دو سایت dbsnp و snpedi a جمع آوری گردید. پس از جمع آوری اطلاعات مربوط، توالی ناحیه مورد نظر که در برگیرنده پلی مورفیسم هدف بود از سایت dbsnp استخراج و با قرار دادن توالی در سایت PRI MER ۳، پرایمرهای اولیه انتخاب شد (شکل۲-۳).

سپس پرایمرهای اولیه بوسیله نرم افزار Gene Runner (versi on ۵.۰.۳۹)، از نظر دما، میزان GC و ساختارهای ثانویه بررسی و طراحی شد. بعداز طراحی، پرایمرها در سایت هایی مانند NCBI و UCSC بررسی شده تا از اختصاصی بودن پرایمرها طراحی شده اطمینان حاصل شود. مشخصات هر یک از پرایمر های طراحی شده در جدول ۴-۳ شرح داده شده است.

جدول ۱. مشخصات از پرایمر های طراحی شده برای انجام PCR

name	Sequence 5'→3'	TM	PCR product	RE	Digestion
RS138213197 forward	CGGCTGGGGTACTCTTCC	60.6 C			125/105
RS138213197 reverse	AACTATGCCCCCTTGGATCT	59.8 C	230bp	*MNII*	125/105

جدول ۲. سیکل های PCR برای پلی مورفیسم rs۱۳۸۲۱۳۱۹۷

Stages	Temperature	Time	Cycle
predenaturation	۹۵ ° C	۵ دقیقه	۱ سیکل
Denaturation	۹۵ ° C	۱ دقیقه	۳۷ سیکل
Annealing	۶۰ ° C	۳۰ ثانیه	۳۷ سیکل
Extension	۷۲ ° C	۴۰ ثانیه	۳۷ سیکل
Final extension	۷۲ ° C	۷ دقیقه	۱ سیکل

برای تحلیل آماری در پژوهش حاضر، متغیر های کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیر های کیفی به صورت درصد بیان شدند. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. فراوانی آللی و ژنوتیپی و ارتباط آلل ها و ژنوتیپ ها با بروز بیماری نیز به وسیله ی نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ باآنالیزهای آماری پیرسون،کای دو و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

در این تحقیق در کل ۲۰۰ نمونه شامل ۱۰۰ نمونه از بیماران مبتلا به سرطان پروستات و ۱۰۰ نمونه از افرادی که نتیجه نمونه برداری آنها در طی بررسی های پاتولوژیک منفی بود جمع آوری شدند، معیار انتخاب بیماران مبتلا به سرطان پروستات تشخیص این سرطان با کمک پزشک متخصص ارولوژی و تطست های تشخیصی بافت شناسی و مکمل است.

بیماران سرطانی بین سنین ۸۲-۴۱ با میانگین ۰/۹۹ ± ۶۳/۲۱ سال و افراد کنترل در همین طیف سنی با میانگین ۰/۹۰ ± ۵۵/۷۷ سال، بودند بر اساس گزارش پاتولوژی افراد بیمار ۴۷ نفر در STAGE I (۴۷٪) ۳۸ نفر در STAGE I I (۳۸٪) ۷ نفر در STAGE I I I (۷٪) و ۸ نفر در STAGE I V (۸٪) قرار داشتند.

جدول ۳. مشخصات بالینی و آسیب شناختی مردان شرکت کننده در پژوهش

متغیر	محدوده	طیف سنی یا میانگین		P value
		افراد سرطانی	افراد سالم	
سن	میانگین طیف سنی	۰/۹۹ ۶۳/۲۱±	±۰/۹۰ ۵۵/۶۴	۰/۰۱
BMI (kg/m^2)	میانگین شاخص توده بدنی	۲۴/۷۱±۰/۲۵	۲۳/۶۱±۰/۳۷	۰/۰۳
PSA total (nmol/L)	میانگین غلظت سرمی	۳۱/۳۸±۲/۹۶	۱۵/۱۶±۱/۱۰	۰/۰۰۱
سیگاری	هرگز	۳۰	۳۲	۰/۹۴۴
	گهگاهی	۴۱	۳۹	
	مداوم	۲۹	۲۹	
درجه سرطان	درجه ۱	۴۷		
	درجه ۲	۳۸		
	درجه۳	۷		
	درجه ۴	۸		
درجه بندی گلیسون	۴	۱۰		
	۵	۱۵		
	۶	۱۲		
	۷	۳۷		
	۸	۱۹		
	۹	۷		

بر اساس نتایج به دست آمده در جدول فوق اختلاف معنی دار در گروه ها متغیر سن مشاهده شد. به این معنا که با افزایش سن شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات دارند. از طرفی PSA سرمی نیز با سرطان پروستات ارتباط داشته و با فزایش هریک از این دو احتمال به این سرطان افزیش می‌یابد.

در این پژوهش به منظور بررسی پلی مورفیسم rs۱۳۸۲۱۳۱۹۷ نمونه گیری از بین مردان مراجعه کننده با رعایت مسائل اخلاقی رضایت افراد انجام شد.

در بررسی ارتباط مرحله سرطان، درجه بندی گلسیون و سایر متغیر ها با ژنوتایپ های RS۱۳۸۲۱۳۱۹۷ نشان داد که رابطه ژنوتایپ های GG, AA & GA/AG با مرحله سرطان و درجه بندی گلسیون از نظر آماری مورد بررسی قرار گرفت.

جدول ۴. نشان دهنده رابطه بین ژنوتایپها، مرحله سرطان و درجه بندی گلسیون RS۱۳۸۲۱۳۱۹۷

Genotype		AA	p-value	GG	p-value	AG/GA	p-value
Stage	I	۱۳	۰/۷۶۹	۳۰	۰/۳۴۳	۴	۰/۴۹۱
	II	۹		۲۴		۵	
	III	۳		۲		۲	
	IV	۲		۵		۱	
Gleason Score	4	۲	۰/۲۳۲	۶	۰/۱۸۲	۲	۰/۷۳۴
	5	۳		۱۱		۱	
	6	۵		۶		۱	
	7	۹		۲۲		۶	
	8	۸		۹		۲	
	9	۰		۷		۰	

در مورد هیچ‌کدام از ژنوتایپ‌ها با میزان پیشرفت سرطان و درجه گلسیون رابطه آماری معنی داری مشاهده نشد. رابطه ژنوتایپ‌ها با سایر متغیرها مثل سن، مصرف سیگار و شاخص توده بدنی BM نیز مورد ارزیابی قرار گرفت (جدول ۵).

جدول ۵. رابطه بین ژنوتایپ‌ها با سایر متغیرها

Variable		GG	P-value	AA	P-value	AG/GA	P-value
سن	۴۰-۵۰	۳۱	۰/۵۲۹	۶	۰/۴۹۸	۳	۰/۹۸۷
	۵۰-۶۰	۴۸		۱۰		۶	
	۶۰-۷۰	۴۳		۱۵		۶	
	۷۰-۸۰	۲۱		۸		۳	
شاخص توده بدني	۲۵≥	۹۹	۰/۱۲۷	۲۱	۰/۰۷۴	۱۲	۰/۹۵۰
	۲۵<	۴۴		۱۸		۶	
مصرف سیگار	همواره	۴۴	۰/۹۸۳	۱۲	۰/۷۷۲	۶	۰/۴۵۷
	گاهي	۵۷		۱۴		۹	
	هرگز	۴۲		۱۳		۳	

بحث و نتیجه گیری

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در انسان می‌باشد. اگرچه شیوع آن بالا می‌باشد؛ اما موارد بسیاری وجود دارند که در طول حیات شخص علی‌رغم مبتلا بودن شخص به سرطان پروستات علائم بالینی ظاهر نمی‌گردد و حتی در بین کسانی هم که علائم ظاهر می‌شود این بیماری دارای طیف متغیری از رفتار بیولوژیک و پتانسیل متاستاتیک متفاوتی می‌باشد(۶).

عوامل ژنتیکی، هورمون‌های آندروژنی و همچنین قرار گرفتن در معرض ترکیبات شیمیایی در ابتلا افراد به سرطان پروستات نقش مهمی ایفا می‌کنند. از آنجا که دفع این ترکیبات از بدن توسط آنزیم‌های متابولیزه کننده انجام می‌پذیرد، لذا میزان فعالیت این آنزیم‌ها رابطه مستقیمی با سرطان پروستات دارد (۷).

با توجه به افزایش چشمگیر خطر ابتلاء به سرطان پروستات با افزایش سن و پیر شدن جمعیت و عدم‌انجام پژوهشی مشابه در زمینه ارتباط میان پلی‌مورفیسم مورد مطالعه در ایران پژوهش و خطر ابتلا به سرطان در جمعیت ایرانی، مطالعه حاضر به علت اهمیت موضوع و جهت شناخت هرچه بهتر میزان این شیوع پلی‌مورفیسم، به مطالعه آن در میان مردان ایرانی پرداخته است (۸).

مطالعات انجام یافته در زمینه عوامل ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات حاکی از ارتباط مستقیم میان پلی‌مورفیسم‌های شناخته شده در ژن‌های کدکننده گیرنده‌های هورمون‌های استروئیدی و آنزیم‌های متابولیزکننده داروها در بدن و خطر ابتلاء به سرطان پروستات می‌باشد. ژن‌های Home box در سال ۱۹۸۳ در آزمایشگاه والتر دانشگاه بازل سوئیس و اولین بار در دروزوفیلا کشف شد. ژن Home box (HOX) تنظیم‌کننده حیاتی رشد و تمایز سلول است. این خانواده ژنی برای رشد و نمو جنین مهره‌داران ضروری است و درون ژن‌هایی قرار دارد که در تنظیم الگوهای رشد در حیوانات، قارچ‌ها و گیاهان دخیل هستند (۹).

این ژن‌ها محصولات پروتئینی را کدگذاری می‌کنند که فاکتورهای رونویسی هستند و با ایجاد ساختارهای پروتئینی باعث اتصال DNA می‌شوند. درنتیجه این محصولات پروتئینی بیان ژن‌های هدفمند را تنظیم کرده و شکل‌گیری بسیاری از ساختارهای بدن را در هنگام رشد اولیه جنین هدایت می‌کند. علاوه‌بر نقش آنها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های رونویسی، اخیراً عملکرد ژن HOX و هموپروتئین‌ها به تعامل آنها با miRNAها و ncRNAها، به‌منظور تضمین رونویسی و ترجمه رونوشت‌های RNAهای خاص، مربوط می‌شود. همچنین این ژن‌ها در سلول‌های بنیادی اولیه خون‌ساز، ایفای نقش می‌کنند (۱۰).

جهش ژن‌های Home box می‌تواند تغییرات فنوتیپی ایجاد کند. تکثیر ژن‌های Home box می‌تواند بخش‌های جدید بدن را تولید کند که چنین تکثیری در تکامل حیوانات بسیار مهم بوده است. اخیراً دیده شده که بیان نشدن یا بیان نابجای ژن HOX در پیشرفت سرطان نقش دارد و محصولات پروتئینی ژن HOX نیز نقش کلیدی در توسعه سرطان را بازی می‌کند. این ژن‌ها اغلب توسط متیلاسیون DNA در چندین سرطان کنترل می‌شوند. بین ژن‌های خاص HOX معمولاً براساس نوع بافت و محل تومور متفاوت است؛ بیان افتراقی ژن HOX در تومورهای مختلف فرصتی برای پیشبرد درک ما از رشد سرطان و به‌منظور توسعه عوامل درمانی جدید فراهم می‌کند (۱۱).

ژن HOXB۱۳ دارای چندین پلی‌مورفیسم است که دو نوع شایع آن RS ۱۳۸۲۱۳۱۹۷ و RS ۱۳۹۴۷۵۷۹۱ است. پلی‌مورفیسم RS ۱۳۸۲۱۳۱۹۷ از انتقال گوانین به آدنوزین در موقعیت نوکلئوتید ۲۵۱ (c.۲۵۱ G>A) و به علت تغییر ۸۴ آمین اسیدآمینه و تبدیل گلاسین به گلوتامات ایجاد می‌شود. جهش p.Gly۸۴Glu در یکی از اگزون‌های ژن HOXB۱۳ رابطه نزدیکی با خطر ابتلاء به سرطان‌های مختلف دارد. پلی‌مورفیسم RS ۱۳۹۴۷۵۷۹۱ از انتقال سیتوزین به تیمین در موقعیت نوکلئوتید ۶۹۴ (c.۶۹۴ C>T) و به علت تغییر ۲۱۷ آمین اسیدآمینه و تبدیل آرژنینی به سیستئین ایجاد می‌شود (۱۲).

سرطان پروستات یک عامل خانوادگی قوی دارد اما کشف اساس مولکولی بخش آسیب‌پذیر ارثی هنوز چالش‌برانگیز است. اخیراً، یک جهش نادر (G۸۴E) در HOXB۱۳ گزارش شده که با خطر سرطان پروستات در ارتباط می‌باشد. برای بررسی این یافته در خانواده‌های دارای سرطان پروستات، این جهش و ۱۴ SNP در HOXB۱۳ از ۲۴۴۳ فرد مبتلا به سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفتند. پس از تعیین ژنوتایپ افراد مشخص شد که حداقل یک جهش در ۱۱۲ خانواده سرطان پروستات (۶/۴ درصد) که همه از نژاد اروپایی بودند، وجود دارد. در خانواده‌های حامل، جهش G۸۴E در مردان مبتلا به سرطان رایج‌تر بود (۱۳). در مطالعه حاضر نیز تغییر نوکلئوتیدی در موقعیت‌های Gly۸۴Glu و Arg۲۱۷Cys تغییرات ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات شناسایی شد.

در تحقیقی که بر روی تغییرات ژنتیکی رایج در کروموزوم ۲۱□۱۷ در جایگاه ژنی HOXB۱۳ و خطر ابتلا به سرطان پروستات انجام گرفت. از ۲۰۴۴۰ مورد بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۲۱۴۶۹ فرد شاهد استفاده شد. پس از تعیین ژنوتایپ مشخص شد که RS ۱۱۷۵۷۶۳۷۳ از ژن HOXB۱۳ بسیار مرتبط با خطر ابتلا به سرطان پروستات است. با بررسی بر روی سایر تغییرات ژنی در ژن HOXB۱۳ (G۸۴E, rs۱۳۸۲۱۳۱۹۷) مشخص شد که این تغییر به‌عنوان یک آلل خطر برای سرطان پروستات مطرح است. این نتیجه در راستای نتایج به‌دست آمده از تحقق ما بود و این تغییرات در مردان ایرانی مبتلا به سرطان پروستات مشاهده شد (۱۴).

در مطالعه‌ای مشخص شد که یکی از تغییرات ژن HOXB۱۳ به‌نام G۸۴E در مردان نسل اروپایی مشاهده شده و بالاترین شیوع را در شمال اروپا دارد. در بررسی توالی کامل ژن HOXB۱۳ در ۴۶۲ بیمار سرطان پروستات پرتغالی در مرحله اول بیماری و موارد خانوادگی و ارثی انجام گرفت. دو جهش بی‌معنی جدید p.(Al a۱۲۸Asp)(Al ۲۸D) و p.(Phe۲۴۰Leu)(F۲۴۰L) شناسایی شد احتمالاً بر عملکرد پروتئین مؤثر می‌باشند. در تحقیق حاضر، نقش این جهش‌ها در ایجاد تومور و مقایسه آن با نقش جهش G۸۴E از ژن HOXB۱۳ در ایجاد تومور پرداخته شد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داد که جهش A۱۲۸D و جهش G۸۴E آپاپتوز را کاهش می‌دهند و سبب رشد مستقل سلول‌ها نشان می‌داد که جهش‌های ویژه HOXB۱۳ می‌تواند در تشکیل سرطان پروستات دخالت داشته باشند. در مطالعه ما نیز جهش‌های G۸۴E و A۲۱۷C با خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط بودند (۱۴).

در مطالعه‌ای از ۸۳۲۸۵ شرکت‌کننده اسپانیایی، تأثیر جهش G۸۴E بر روی خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط با سن بررسی شد. خطر سنی سرطان پروستات در میان حاملان جهش G۸۴E در مقایسه با غیرحاملان بالاتر بود. جهش G۸۴E مرتبط با چندین نوع سرطان، ازجمله افراد مبتلا به سرطان پروستات تشخیص داده شد. این ارتباط در موارد سرطان پروستات خانوادگی بیشتر بود که نشان‌دهنده اثرات موروثی آن است. این یافته نیز مطابق با نتایج به‌دست آمده از مردان ایرانی مبتلا به سرطان پروستات بود (۱۵).

مطالعات بر روی موقعیت کروموزومی ۲۲-۲۱ ۱۷ مشخص کرد که این جایگاه ژنی، آسیب‌پذیر برای سرطان پروستات است. برای بررسی این موضوع، بیش از ۲۰۰ ژن در این ناحیه از DNA در ۹۴ بیمار مبتلا به سرطان پروستات خانواده‌ای بررسی شد. نتایج نشان داد که چهار خانواده یک جهش نادر ولی مکرر (G۸۴E) در (RS۱۳۸۲۱۳۱۹۷) HOXB۱۳ را داشتند. جهش به شکل معناداری در مردان مبتلا به سرطان پروستات خانوادگی (۱/۳ درصد) در مقایسه با سرطان پروستات غیرخانوادگی رایج‌تر بود (۶/۰ درصد) تغییر HOXB۱۳ G۸۴E به‌طور معنادار با خطر ابتلا به سرطان پروستات موروثی مرتبط بود. گرچه کسر کوچکی از سرطان‌های پروستات را تشکیل می‌داد (۱۶). در بررسی ما نیز ۱۰۰ فرد دارای سرطان پروستات به میزان ۲/۱۷۵ برابر شانس ابتلا بالاتری را نسبت به افراد سالم نشان می‌داد و اختلاف معنی‌دار در دو موتاسیون ژن HOXB۱۳ و سرطان پروستات مشاهده شد.

در بررسی واریانت‌های بخش ۲۴ ۸ از ژنوم را در بیماران با ملیت متفاوت حاوی سرطان پروستات مورد بررسی قرار دادند. آنها ۱۷۹۵ مورد از ژنوم را تعیین توالی کردند و نتیجه مطالعه آنها نشان داد که واریانت RS ۱۳۸۲۱۳۱۹۷ از ژن HOXB۱۳ با نسبت شانس ابتلا ۷/۱ برابر خطر ابتلاء به سرطان پروستات در جمعیت‌های مختلف اروپایی مرتبط است (۱۷). این یافته در

راستای نتیجه به‌دست آمده از تحقیق حاضر بود و نشان می‌دهد که این پلی‌مورفیستم می‌تواند در جمعیت‌های ایرانی نیز با سرطان پروستات مرتبط باشد.

Karlsson R در سال ۲۰۱۴ ارتباط بین موتاسیون RS ۱۳۸۲۱۳۱۹۷ از ژن HOXB۱۳ را در ۵۰۰۳ مورد از افراد مبتلا به سرطان پروستات و ۴۶۹۳ فرد کنترل را از افراد سوئدی انتخاب کردند. آنها نسبت شانس ابتلا به سرطان را ۳/۵ برابر افراد کنترل پیدا کردند. آنها نتیجه گرفتند که این تغییر ژنی با سرطان پروستات مرتبط است. همچنین نتایج آنها نشان داد که به احتمال ۳۳٪ افراد حامل تغییر بعد از سن ۸۰ مبتلا به سرطان پروستات خواهند شد. درنتیجه بررسی ما نیز این پلی‌مورفیسم با سرطان پروستات مرتبط بود.

Li n X و همکارانش در سال ۲۰۱۳ موتاسیون‌های HOXB۱۳ را در بیماران چینی مبتلا به سرطان پروستات مورد بررسی قرار دادند. آنها ۹۶ فرد در مرحله اول سرطان، ۶۷۱ فرد در مرحله دوم سرطان و ۷۵۱ فرد در مرحله سوم سرطان پروستات را انتخاب کردند و در مقایسه با ۱۵۳۶ فرد کنترلی موتاسیون‌ها را بررسی نمودند. نتایج آنها نشان داد که بین G۸۴E و سرطان پروستات ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. اما یک موتاسیون جدید G۱۳۵E در ژن HOXB۱۳ پیدا شد که با خطر ابتلا به سرطان در نمونه‌های چینی مرتبط بود آنها گزارش کردند که موتاسیون‌های HOXB۱۳ با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات ارتباط دارند. برخلاف این بررسی در نتایج ما بین G۸۴E ارتباط معنی‌داری مشاهده به‌علاوه موتاسیون دیگری Arg۲۱۷Cys مرتبط با سرطان پروستات در مردان ایرانی شناخته شد.

منابع

۱. Morgan R, Pirard PM, Shears L, Sohal J, Pettengell R, Pandha HS. Antagonism of *HOX*/PBX dimer formation blocks the *in vivo* proliferation of melanoma. *Cancer Res.* 2007;**67**:5806–5813.

۲. Morgan R, Plowright L, Harrington KJ, Michael A, Pandha HS. Targeting *HOX* and PBX transcription factors in ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2010;**10**:89.

۳. Plowright L, Harrington KJ, Pandha HS, Morgan R. *HOX* transcription factors are potential therapeutic targets in non-small-cell lung cancer (targeting *HOX* genes in lung cancer) *Br J Cancer.* 2009;**100**:470–475.

٤. Shears L, Plowright L, Harrington K, Pandha HS, Morgan R. Disrupting the interaction between *HOX* and PBX causes necrotic and apoptotic cell death in the renal cancer lines CaKi-2 and 769-P. *J Urol.* 2008;**180**:2196–2201.

٥. Stone KR, Mickey DD, Wunderli H, Mickey GH, Paulson DF. Isolation of a human prostate carcinoma cell line (DU 145) *Int J Cancer.* 1978;**21**:274–281.

٦. Kaighn ME, Narayan KS, Ohnuki Y, Lechner JF, Jones LW. Establishment and characterization of a human prostatic carcinoma cell line (PC-3) *Invest Urol.* 1979;**17**:16–23.

٧. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res.* 1983;**43**:1809–1818.

٨. Webber MM, Bello D, Quader S. Immortalized and tumorigenic adult human prostatic epithelial cell lines: characteristics and applications part 2. Tumorigenic cell lines. *Prostate.* 1997;**30**:58–64.

٩. Workman P, Balmain A, Hickman JA, McNally NJ, Rohas AM, Mitchison NA, Pierrepoint CG, Raymond R, Rowlatt C, Stephens TC. et al. UKCCCR guidelines for the welfare of animals in experimental neoplasia. *Lab Anim.* 1988;**22**:195–201.

١٠. Sauvageau G, Lansdorp PM, Eaves CJ, Hogge DE, Dragowska WH, Reid DS, Largman C, Lawrence HJ, Humphries RK. Differential expression of homeobox genes in functionally distinct CD34+ subpopulations of human bone marrow cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;**91**:12223–12227.

١١. Vider BZ, Zimber A, Hirsch D, Estlein D, Chastre E, Prevot S, Gespach C, Yaniv A, Gazit A. Human colorectal carcinogenesis is associated with deregulation of homeobox gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;**232**:742–748.

١٢. Kalra N, Kumar V. c-Fos is a mediator of the c-myc-induced apoptotic signaling in serum-deprived hepatoma cells via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem.* 2004;**279**:25313–25319.

۱۳. Mikula M, Gotzmann J, Fischer AN, Wolschek MF, Thallinger C, Schulte-Hermann R, Beug H, Mikulits W. The proto-oncoprotein c-Fos negatively regulates hepatocellular tumorigenesis. *Oncogene.* 2003;**22**:6725–6738.

۱٤. Patel P, Young JG, Mautner V, Ashdown D, Bonney S, Pineda RG, Collins SI, Searle PF, Hull D, Peers E, Chester J, Wallace DM. et al. A phase I/II clinical trial in localized prostate cancer of an adenovirus expressing nitroreductase with CB1954 [correction of CB1984] *Mol Ther.* 2009;**17**:1292–1299.

۱٥. Sonpavde G, Thompson TC, Jain RK, Ayala GE, Kurosaka S, Edamura K, Tabata K, Ren C, Goltsov AA, Mims MP, Hayes TG, Ittmann MM. et al. GLIPR1 tumor suppressor gene expressed by adenoviral vector as neoadjuvant intraprostatic injection for localized intermediate or high-risk prostate cancer preceding radical prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2011;**17**:7174–7182.

۱٦. Thirukkumaran CM, Nodwell MJ, Hirasawa K, Shi ZQ, Diaz R, Luider J, Johnston RN, Forsyth PA, Magliocco AM, Lee P, Nishikawa S, Donnelly B. et al. Oncolytic viral therapy for prostate cancer: efficacy of reovirus as a biological therapeutic. *Cancer Res.* 2010;**70**:2435–2444.

۱۷. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Fu R, Blazina I, Gleitsmann K, Rugge JB. *Treatments for Localized Prostate Cancer: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendationed.* Rockville (MD): Agency For Healthcare Research and Quality; 201