














Original Paper

Relationship Between rs1800896 and rs1465618 Polymorphisms in Prostate Adenocarcinoma in the Iranian Population

Golnoosh Tolue¹ , Seyed Abdolhamid Angaji (Ph.D)*²  , Behnaz Beikzadeh³  
Hengameh Alibeik (Ph.D)⁴  , Raheleh Roudi (Ph.D)⁵  , Behzad Narouie (M.D)⁶  

¹ M.Sc Student of Genetics, Department of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ² Associated Professor, Department of Cell and Molecular Biology, School of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran. ³ Ph.D Candidate in Molecular Genetics, Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ⁴ Assistant Professor, Department of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ⁵ Department of Radiology, Molecular Imaging Program at Stanford, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA. ⁶ Urologist, Department of Urology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Prostate cancer is a malignancy affecting men. Identifying risk factors for prostate cancer is crucial for the potential development of interventions and expanding our biological understanding of this disease. The present study investigated the association of rs1800896 and rs1465618 with prostate adenocarcinoma.

Methods: This case-control study was conducted on 176 men, including 78 patients with prostate adenocarcinoma (case group) and 98 men with benign prostatic hyperplasia (control group), who visited the Labafinejad Educational and Treatment Center in Tehran, Iran. Genotyping was performed using the Tetra ARMS-PCR (amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction) method.

Results: There was no statistically significant difference between the case and control groups in the genotype frequency of rs1800896 and rs1465618. However, the rs1800896 polymorphism was associated with PSA levels less than or equal to 4 ng/mL ($P < 0.05$). Significant associations were found between rs1800896 and rs1465618 polymorphisms and clinical features, such as perineural invasion ($P < 0.05$).

Conclusion: The rs1800896 and rs1465618 polymorphisms were not associated with the risk of prostate adenocarcinoma.

Keywords: Prostate, Adenocarcinoma, Interleukin-10, Single Nucleotide Polymorphisms (SNP), Iran

*Corresponding Author: Seyed Abdolhamid Angaji (Ph.D), E-mail: angaji@khu.ac.ir & ershad110@yahoo.com

Received 13 Nov 2022

Final Revised 5 Jul 2023

Accepted 25 Jul 2023

Published Online 7 Nov 2023

Cite this article as: Tolue G, Angaji SA, Beikzadeh B, Alibeik H, Roudi R, Narouie B. [Relationship Between rs1800896 and rs1465618 Polymorphisms in Prostate Adenocarcinoma in the Iranian Population]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(3): 43-49. [Article in Persian]





تحقیقی

ارتباط پلی مورفیسم‌های rs1800896 و rs1465618 در ابتلا به آدنوکارسینومای پروستات

کلنوش طلوع^۱، دکتر سیدعبدالحمید انجی*^۲، بهناز بیگ زاده^۳، دکتر هنگامه علی بیگ^۴، دکتر راحله رودی^۵، دکتر بهزاد نارویی^۶

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ^۲ دانشیار، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران. ^۳ دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. ^۴ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ^۵ گروه رادیولوژی، تصویربرداری مولکولی، دانشگاه استنفورد، CA ۹۴۳۰۵، ایالات متحده آمریکا. ^۶ متخصص اورولوژی، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پروستات یکی از موارد بدخیم در مردان است. شناسایی عوامل خطر سرطان پروستات برای توسعه مداخلات بالقوه و گسترش درک ما از زیست‌شناسی این بیماری بسیار مهم است. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط پلی مورفیسم‌های rs1465618 و rs1800896 در ابتلا به آدنوکارسینومای پروستات انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد شاهدهی روی ۱۷۶ مرد شامل ۷۸ بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای پروستات (گروه مورد) و ۹۸ بیمار مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (گروه شاهد) مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی لبافی‌نژاد تهران انجام شد. برای تعیین ژنوتایپ از روش Tetra ARMS-PCR استفاده شد.

یافته‌ها: بین توزیع ژنوتیپی rs1800896 و rs1465618 در دو گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی‌داری یافت نشد. پلی مورفیسم rs1800896 با PSA کمتر مساوی ۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر همراهی نشان داد ($P < ۰/۰۵$). در پلی مورفیسم‌های rs1800896 و rs1465618 بین توزیع ژنوتیپی و ویژگی‌های بالینی تهاجم اطراف عصبی (Perineural Invasion) اختلاف آماری معنی‌داری یافت شد ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم‌های rs1800896 و rs1465618 با خطر ابتلا به آدنوکارسینومای پروستات همراهی نداشتند.

واژه‌های کلیدی: پروستات، آدنوکارسینوما، Interleukin-10، چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNP)

* نویسنده مسؤل: دکتر سیدعبدالحمید انجی، پست الکترونیکی angaji@khu.ac.ir و erashad110@yahoo.com

نشانی: تهران، خیابان شهید مفتاح، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم سلولی و مولکولی، تلفن ۰۲۱-۸۶۰۲۲۷۰۹

وصول ۱۴۰۱/۸/۲۲ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۴/۱۴ پذیرش ۱۴۰۲/۵/۳ انتشار ۱۴۰۲/۸/۱۶

مقدمه

باشد. بنابراین ارتباط بین یک عامل و خطر سرطان پروستات ممکن است؛ با توجه به ویژگی‌های پروستات، بیماری مانند مرحله یا درجه تومور متفاوت باشد.^۴ غربالگری مبتنی بر آنتی‌ژن (PSA) یکی از متداول‌ترین روش‌های تشخیص سرطان پروستات است. بیان PSA در سایر بافت‌ها مانند اپی‌تلیوم طبیعی پروستات، روده کوچک، سلول‌های کلیه و اندام‌های بزاقی نیز گزارش شده است. با این حال، میزان بیان در این قسمت‌ها ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر کمتر از سرطان پروستات است. با این حال، تشخیص سرطان پروستات مبتنی بر PSA همچنان بحث برانگیز است.^۵ اگرچه تعیین PSA در تشخیص زود هنگام سرطان پروستات کمک می‌کند؛ اما دارای محدودیت‌هایی است. به طوری که نشانگر زیستی ویژه سرطان پروستات نیست. زیرا در شرایط دیگر مانند پروستاتیت حاد، هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) و پس از جراحی می‌تواند زیاد شود. همچنین

سرطان پروستات یکی از موارد بدخیمی است که در مردان تشخیص داده می‌شود و سالانه بیش از ۲۵۰ هزار مرگ و میر ایجاد می‌کند.^۱ شناسایی عوامل خطر این بیماری برای توسعه مداخلات بالقوه و گسترش درک ما از زیست‌شناسی این بیماری بسیار مهم است. سرطان پروستات در بین مردان ایرانی دومین سرطان به لحاظ نرخ بروز و سومین نوع سرطان از نظر نرخ مرگ و میر به‌شمار می‌رود.^{۲،۳} سرطان پروستات یک بیماری ناهمگن بالینی است. به طوری که برخی از مردان به شکل تهاجمی به سرطان پروستات مبتلا هستند و برخی دیگر دارای یک نوع روند آهسته بیماری هستند. این ناهمگنی بالینی در علت اصلی این بیماری نیز منعکس می‌شود. عوامل خطر ممکن است بر سرطان پروستات در سراسر پاتوژن بیماری، از شروع سرطان تا متاستازها و تا مرگ اثرگذار

ارتباط دارد. نتایج نشان می‌دهد rs1465618 در THADA ممکن است یک نوع حساسیت مشترک برای PCa در چندین جمعیت باشد. چند شکلی ژنی THADA ممکن است حساسیت و پیشرفت PCa را تحت تأثیر قرار دهد.^{۱۵} cDNA تمام طول THADA شامل ۶۱۳۴ جفت باز است که روی ۳۸ اگزون توزیع شده است. دو نوع پیوند شامل فاقد اگزون‌های ۲۷ و ۲۸ و نیز فاقد اگزون‌های ۱۶ و ۱۷ وجود دارند. پروتئین THADA دارای سه ایزوفرم مربوط به سه نوع رونوشت مختلف به ترتیب با ۱۹۵۳، ۱۸۷۹ و ۱۸۳۲ اسید آمینه است. عملکرد دقیق THADA هنوز نامشخص است و فرض می‌شود که به گیرنده مرگ DR5 Puduvali VK و Ridgway L متصل می‌شود که آن را در آپوپتوز ناشی از TRAIL درگیر می‌کند.^{۱۶،۱۵} این مطالعه به منظور تعیین ارتباط پلی مورفسم‌های rs1800896 و rs1465618 در ابتلا به آدنوکارسینومای پروستات انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد شاهدهی روی ۱۷۶ مرد در محدوده سنی ۴۷ تا ۸۶ سال شامل ۷۸ بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای پروستات (گروه مورد) و ۹۸ بیمار مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات (گروه شاهد) مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی لبافی نژاد تهران طی سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی- واحد تهران شمال (IR.IAU.TNB.REC.1401.002) قرار گرفت. از بیماران رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در مطالعه اخذ شد.

تنها بیماران مبتلا به سرطان پروستات از نوع آدنوکارسینوما براساس مقدار PSA، تست دیجیتال رکتوم، بیوپسی پروستات و تایید پزشک متخصص به عنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند و آنان به بیماری دیگری مبتلا نبودند.

از شرکت کنندگان در مطالعه مقدار ۳ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد و در ویال‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. استخراج DNA ژنومی از لئوسیت‌های خون محیطی طبق دستورالعمل کیت استخراجی FAVORGENE-Taiwan (یکتا تجهیز از ما- ایران- تهران) انجام شد. به منظور تعیین کیفیت و کمیت نمونه‌های استخراج شده DNA ابتدا از روش الکتروفورز با آگارز ۱/۵ درصد و سپس از دستگاه نانودراپ استفاده گردید. نسبت جذب ۲۶۰ به ۲۸۰ توسط دستگاه نانودراپ معادل ۱/۸ گزارش گردید. همچنین از روش Tetra-primer ARMS-PCR برای تعیین ژنوتایپ هر یک از آزمودنی‌ها استفاده شد. از پایگاه اطلاعاتی Primer1 طراحی پرایمرها انجام شد و برای صحت انجام کار در پایگاه اطلاعاتی NCBI- Primer BLAST مورد ارزیابی قرار گرفت و تایید شد. در این روش از ۴ پرایمر در یک واکنش به منظور تعیین ژنوتایپ

غلظت PSA یک پارامتر پیوسته است. به این معنی که هیچ مقدار آستانه پذیرفته شده جهانی برای تشخیص سرطان پروستات وجود ندارد؛ اگر چه مقادیر طبیعی کمتر از ۴ میکروگرم بر لیتر است.^۶ با تحقیق و توسعه اخیر در زمینه زیست‌شناسی مولکولی انتظار می‌رود که روش‌ها و مارکرهای جدیدی ایجاد شود که بتواند به‌طور مؤثر سرطان‌های کم‌خطر را از حالت تهاجمی متمایز کند.^۷ دانشمندان تحقیقات فراوانی را بر روی ژنوم انسان انجام دادند و زمانی که توالی‌یابی ژنوم به سرانجام رسید؛ پلی‌مورفسم‌های تک نوکلئوتید (Single Nucleotide Polymorphisms: SNPs) را به عنوان مهم‌ترین نشانگرها معرفی کردند. اهمیت و ضرورت شناسایی SNPs اختصاصی که با خطر ابتلا به بیماری‌هایی همچون سرطان، مرتبطند؛ هدف مهمی برای مطالعات ژنتیکی مدرن است. با این روش می‌توان انتظار داشت افراد مبتلا به سرطان پروستات بدون علائم بالینی، توسط شناسایی مارکرها که یکی از دقیق‌ترین روش‌های تشخیص سرطان پروستات است؛ قبل از ابتلا به بیماری مزمن شناسایی شوند.^۸

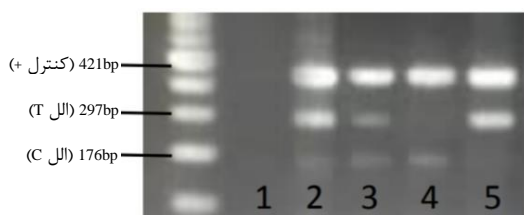
در مطالعات متعددی که در ارتباط با پلی‌مورفسم rs1800896 اینترلوکین -۱۰ (IL-10) صورت گرفته است؛ خطر سرطان پروستات PCa تأیید شده است. با اینحال نتیجه‌گیری‌ها متناقض است. اینترلوکین -۱۰ یک سیتوکین پلی‌تروپیک است که عملکرد چندین سلول مربوط به ایمنی تطبیقی را تعدیل می‌کند.^۹ اینترلوکین -۱۰ عملکرد لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها را سرکوب کرده و به عنوان یک میراگر عمومی پاسخ‌های ایمنی و التهابی کار می‌کند.^{۱۰} اینترلوکین -۱۰ می‌تواند متاستاز و رشد تومور را با مهار عوامل رگ‌زایی ناشی از ماکروفاژ در داخل بدن سرکوب کند. همچنین اینترلوکین -۱۰ باعث کاهش ساقه سلول‌های سرطانی پروستات انسان در شرایط آزمایشگاهی شده است.^{۱۱} براساس این مشاهدات، اینترلوکین -۱۰ ممکن است پیشی در مورد غربالگری و مداخلات درمانی در بیماران نوپلاستی ارائه دهد. در مطالعات دیگری مشخص شد که چند شکل بودن rs1800896 IL-10 ممکن است بر بیان mRNA IL-10 و بیان اینترلوکین -۱۰ در شرایط آزمایشگاهی اثر گذارد.^{۱۲} rs1465618 پلی‌مورفسم تک نوکلئوتیدی (T>C) در THADA در 2p21.2 و در کروموزوم ۲ ژنوم انسان مشخص شده است که در اروپا با خطر سرطان پروستات (PCa) در ارتباط است.^{۱۳} هنوز مرتبط بودن SNP در چندین جمعیت به خطر PCa شخص نیست. جابجایی باند کروموزوم 2p21 دومین بازآرایی ساختاری کروموزومی شایع است که نشان‌دهنده یک زیرگروه سیتوژنتیکی خاص است. ژن هدف شناسایی شده و به عنوان آدنوم پروستات مرتبط (THADA) نامیده می‌شود.^{۱۴} با اینحال یافته‌ها نشان می‌دهد rs1465618 در THADA به طور قابل توجهی با خطر PCa

پلی مورفیسم	پرایمر	توالی	دمای ذوب (°C)
rs1800896	Forward inner	TCCTCTTACCTATCCCTACTTCCTCT	26
	Reverse inner	CAACACTACTAAGGCTTCTTTGGAAC	26
	Forward outer	AGTTTCTTTTAGTTGTAAGCTTCTGTGG	28
	Reverse outer	GTGTTCTCCAGTTACAGTCTAAAC	26
rs1465618	Forward inner	AATATTGTGAAGCCTTGGTGGGGTA	25
	Reverse inner	AGTGAATTCCTCTCTTCCACGA	25
	Forward outer	AACTGCCAAGACTAGAAAGATGGCC	25
	Reverse outer	CATGACAATCAAATCAATCCTCTGTTTTA	30

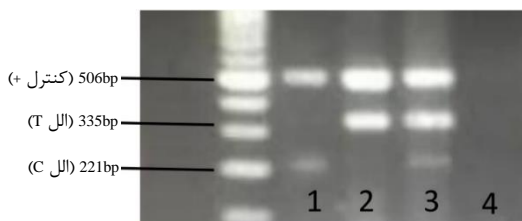
جدول ۲: محصولات حاصل از پلی مورفیسم های rs1465618 و rs1800896

پلی مورفیسم	پرایمر	ال	ژنوتیپ	محصول (جفت باز)
rs1800896	FI-RO	T	TT	297
	FO-RI	C	CC	176
	FI-RO/FO-RI	T/C	TC	297/176
	FO-RO	Control +	-	421
rs1465618	FI-RO	T	TT	335
	FO-RI	C	CC	221
	FI-RO/FO-RI	T/C	TC	335/221
	FO-RO	Control +	-	506

درجه سانتی گراد برای اتصال به DNA منظور شد (شکل ۲).



شکل ۱: نمایش ژل آگارز rs1800896: Tetra-ARMS-PCR
 ۱: کنترل منفی، ۲ و ۳: ژنوتیپ هتروزیگوت TC مارکر ۱۰۰ جفت بازی
 ۴: هموزیگوت CC، ۵: هموزیگوت TT



شکل ۲: نمایش ژل آگارز rs1465618: Tetra-ARMS-PCR
 ۱: ژنوتیپ هموزیگوت، ۲: هموزیگوت CC مارکر ۱۰۰ جفت بازی
 ۳: هتروزیگوت TC، ۴: کنترل منفی

برای تأیید و صحت پرایمرهای طراحی شده و روش به کار برده شده برای SNPs ژنوتایپینگ نیمی از نمونه‌ها دو بار مورد بررسی قرار گرفت و نتایج یکسان از ژنوتیپ‌های هر فرد حاصل شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-25 تجزیه و تحلیل شدند. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد و در موارد غیرمعنی‌دار از تست Mann-Whitney استفاده شد. برای مقایسه فراوانی ژنوتایپی، بررسی تعادل هاردی-واینبرگ و بررسی مدل‌های ژنتیکی از آزمون کای اسکور استفاده گردید. برای بررسی همراهی SNP و آدنوکارسینوما پروستات و امتیاز گلیسون، هر یک از ژنوتایپ‌ها توسط Odds Ratio با فاصله اطمینان ۹۵ درصد مورد مقایسه قرار گرفت. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

استفاده شد که دو تای آنها پرایمر اختصاصی داخلی و دو تای دیگر غیر اختصاصی خارجی بودند (جدول یک).

در این PCR حداکثر سه باند ایجاد می‌گردد. اندازه محصول برای ال T ۲۹۷ جفت باز و ال C ۱۷۶ جفت باز و برای کنترل مثبت که دو پرایمر خارجی را شامل شدند؛ ۴۲۱ جفت باز برای پلی مورفیسم rs1800896 بود. اندازه محصول برای ال T ۳۳۵ جفت باز و ال C ۲۲۱ جفت باز و برای کنترل مثبت که دو پرایمر خارجی را شامل شدند؛ ۵۰۶ جفت باز برای پلی مورفیسم rs1465618 بودند (جدول ۲).

برای پلی مورفیسم rs1800896 ابتدا توسط گرادیانت PCR با سه دما تست گردید. در نهایت دمای ۵۴ درجه به عنوان بهترین دما برای اتصال پرایمر به DNA انتخاب گردید. واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر صورت پذیرفت و هر ویال شامل ۱۲/۵ میکرولیتر مستر میکس (Master mix red)، ۳ میکرولیتر DNA استخراجی، یک میکرولیتر از هر پرایمر (پیکومول = ۱۰ غلظت نهایی) و ۵/۵ میکرولیتر آب مقطر (PCR-grade) بودند. PCR با برنامه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه در یک سیکل (دناتوریشن اولیه) و ۳۲ سیکل شامل ۲ مرحله ۹۴/۱ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه (دناتوریشن) و ۵۴/۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه (اتصال پرایمر به DNA) و نیز ۷۲/۳ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه (تکثیر) و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه (تکثیر نهایی) در یک سیکل انجام شد. از کنترل منفی به منظور اطمینان از عدم آلودگی در PCR استفاده شد. در نهایت ۷ میکرولیتر از محصول PCR روی ژل آگارز ۲ درصد لود گردید و توسط دستگاه الکتروفورز عمل جداسازی صورت پذیرفت. سپس رنگ‌آمیزی DNA با قرار گرفتن ژل در محلول اتدیوم بروماید به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد. در نهایت باندهای ایجاد شده بر روی ژل توسط نور UV در دستگاه ژل داگ و توسط کامپیوتر مشاهده گردید (شکل یک).

تمامی مراحل بالا برای پلی مورفیسم rs1465618 نیز انجام شد؛ با این تفاوت که در مرحله دمای مورد نیاز برای این پلی مورفیسم ۵۸

متغیرها	آدنوکارسینومای پروستات تعداد (درصد) (n=۷۸)	هایپرپلازی خوش خیم پروستات تعداد (درصد) (n=۹۸)
سن	۶۵< ۳۰-۶۵ ۱۷>۷۵	۴۴ (۴۴/۹) ۳۷ (۳۷/۸) ۱۷ (۱۷/۳)
PSA (ng/ml)	۴< ۱۰-۴۰ >۱۰	۸ (۱۰/۱) ۳۵ (۴۴/۳) ۳۶ (۴۵/۶)
Gleason score	۷< ۷ >۸	۱۷ (۲۱/۵) ۳۴ (۴۳) ۲۸ (۳۵/۴)
Perineural invasion	+ -	۲۷ (۳۴/۳) ۵۲ (۶۵/۸)

جدول ۴: فراوانی ژنوتیپی rs1465618 و rs1800896 در دو گروه مبتلا به آدنوکارسینومای پروستات (مورد) و مبتلا به هایپرپلازی خوش خیم پروستات (شاهد)

پلی مورفیسم	گروه شاهد تعداد (درصد) (n=۹۸)	گروه مورد تعداد (درصد) (n=۷۸)	P-value
rs1800896	TT	۴۳ (۴۳/۹)	۰/۳۸۳
	CT	۵۲ (۵۳/۱)	
	CC	۳ (۳/۱)	
rs1465618	CC	۱۷ (۱۷/۷)	۰/۶۵۳
	CT	۶۹ (۷۱/۹)	
	TT	۱۰ (۱۰/۴)	

در پلی مورفیسم‌های rs1465618 و rs1800896 بین توزیع ژنوتیپی و ویژگی‌های بالینی تهاجم اطراف عصبی (Perineural Invasion) اختلاف آماری معنی داری یافت شد ($P < 0/05$).

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، پلی مورفیسم‌های rs1800896 و rs1465618 با خطر ابتلا کارسینوم پروستات همراهی نشان نداد. اینترلوکین-۱۰ با کاهش پاسخ ایمنی ضدتوموری در ریز محیط تومور، فرار ایمنی تومور را تقویت می‌کند.^{۱۷} در مطالعه‌ای اینترلوکین-۱۰ اثر ضدتوموری را در سرکوب آنژیوژنز و متاستاز نشان داد. قابل ذکر است، چند شکلی rs1800896 در پروموتور ژن اینترلوکین-۱۰ می‌تواند بر تولید اینترلوکین-۱۰ اثر گذارد.^{۱۸} در متآنالیز Shao و همکاران ۱۰ مطالعه شامل ۳۴۵۱ مورد و ۴۴۴۰ شاهد بررسی شد و هیچ ارتباط معنی داری بین چند شکل بودن rs1800896 و خطر PCa وجود نداشت. در تجزیه و تحلیل زیر گروه، نتایج منفی نیز در میان آسیایی‌ها یافت شد.^{۱۹} در متآنالیز Zou و همکاران ۱۲ مطالعه ۴۸۴۶ مورد و ۵۲۴۴ کنترل بررسی و هیچ ارتباط معنی داری بین چند شکل بودن rs1800896 و خطر PCa در کل جمعیت وجود نداشت.^{۱۴} Ruan و همکاران دریافتند که چند شکل بودن rs1800896 IL-10 با خطر PCa در کل جمعیت ارتباط ندارد. با این حال، آنها دریافتند که چند شکلی rs1800896 ممکن است خطر PCa را در بین آسیایی‌ها در تجزیه و تحلیل طبقه‌بندی قومیت افزایش دهد.^{۲۰} پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs1465618 در THADA

میانگین و انحراف معیار سن گروه مورد و شاهد به ترتیب $66/26 \pm 8/32$ سال و $65/32 \pm 7/7$ سال بود که اختلاف آماری معنی داری نداشتند. بیماران سابقه ابتلا خانوادگی سرطان پروستات را نداشتند. مشخصات دموگرافیک و آسیب‌شناسی افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۳ آمده است.

بین توزیع ژنوتیپی rs1800896 و rs1465618 در دو گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی داری یافت نشد (جدول ۴).

در مدل ژنتیکی مضاعفی rs1800896 فراوانی اللی C نسبت به T در دو گروه مورد و شاهد با آدنوکارسینومای پروستات همراهی نشان نداد ($P=0/677$, $OR=1/102$, $CI95\%=0/699-1/735$).

طبق مدل ژنتیکی افزایشی rs1800896 فراوانی ژنوتیپی CT نسبت به TT ($P=0/730$, $OR=0/898$, $CI95\%=0/487-1/655$) و فراوانی ژنوتیپی CC نسبت به TT ($P=0/296$, $OR=2/457$) در دو گروه مورد و شاهد با آدنوکارسینومای پروستات همراهی نشان ندادند (جدول ۴).

طبق مدل ژنتیکی افزایشی rs1465618 فراوانی ژنوتیپی CT نسبت به CC ($P=0/368$, $OR=1/478$, $CI95\%=0/629-3/473$) و فراوانی ژنوتیپی TT نسبت به CC ($P=0/483$, $OR=1/530$) در دو گروه مورد و شاهد با آدنوکارسینومای پروستات همراهی نشان ندادند (جدول ۵).

پلی مورفیسم rs1800896 با PSA کمتر مساوی ۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر همراهی نشان داد ($P < 0/05$).

P-value	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	نسبت شانس (OR)	درصد	تعداد	گروه‌ها	پلی مورفیسیم‌ها	
۱ (Reference)	-	-	-	۱۰۸	مورد	T	
				۱۳۸	شاهد		
				۷۸	مورد	C vs T	rs1465618
۰/۵۷	۰/۷۴-۱/۷۲	۱/۱۲	۴۹/۴	۷۸	شاهد		rs1800896
				۸۹	شاهد		
۱ (Reference)	-	-	-	۳۵	مورد	TT	
				۴۳	شاهد		rs1800896
				۳۸	مورد	CT vs TT	مدل ژنتیکی افزایشی
۰/۷۵	۰/۴۸-۱/۶۵	۰/۸۹	۵۲/۱	۵۲	شاهد		
				۵۲	شاهد		
				۶	مورد	CC vs TT	
۰/۲۹	۰/۵۷-۱۰/۵۳	۲/۴۵	۱۴/۶	۳	شاهد		
				۶/۵	شاهد		
۱ (Reference)	-	-	-	۱۰	مورد	CC	
				۱۷	شاهد		
				۶۰	مورد	CT vs CC	مدل ژنتیکی افزایشی
۰/۳۶	۰/۶۲-۳/۴۷	۱/۴۷	۸۵/۷	۶۹	شاهد		rs1465618
				۸۰/۲	شاهد		
				۹	مورد	TT vs CC	
۰/۴۸	۰/۴۶-۵/۰۴	۱/۵۳	۴۷/۷	۱۰	شاهد		
				۳۷	شاهد		

۴۸

می‌گردد که در مطالعات آینده پلی مورفیسیم‌های rs1800896 و rs1465618 در جمعیت با حجم نمونه بیشتر و با تفکیک قومیت‌های مختلف در ایران بررسی شوند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان‌دهنده عدم همراهی پلی مورفیسیم‌های rs1800896 و rs1465618 با خطر ابتلا به آدنوکارسینومای پروستات بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم گلنوش طلوع برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته ژنتیک از دانشکده علوم زیستی دانشگاه آزاد اسلامی- واحد تهران شمال بود. بدین‌وسیله از همکاری کارکنان مرکز آموزشی درمانی لبافی‌نژاد تهران و آزمایشگاه ژنتیک دکتر رستگار و نیز همه کسانی که در این مطالعه همکاری نمودند؛ تشکر و قدردانی می‌نمایم. بین نویسندگان تضاد منافی وجود ندارد.

References

- Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug; 43(3): 279-88. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
- Hassanipour S, Fathalipour M, Salehiniya H. The incidence of prostate cancer in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Int*. 2018 Jun; 6(2): 41-45. doi: 10.1016/j.pmil.2017.11.003.
- Luo X, Hu J, Gao X, Fan Y, Sun Y, Gu X, et al. Novel PYGL mutations in Chinese children leading to glycogen storage disease type VI: two case reports. *BMC Med Genet*. 2020 Apr; 21(1): 74. doi: 10.1186/s12881-020-01010-4.
- Henry GH, Malewska A, Joseph DB, Malladi VS, Lee J, Torrealba J, et al. A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. *Cell Rep*. 2018 Dec; 25(12): 3530-42.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.086.
- Tian JY, Guo FJ, Zheng GY, Ahmad A. Prostate cancer: updates on current strategies for screening, diagnosis and clinical implications of treatment modalities. *Carcinogenesis*. 2018 Mar; 39(3): 307-17. doi: 10.1093/carcin/bgx141.
- Bernal-Soriano MC, Parker LA, López-Garrigos M, Hernández-

2p21.2 هنوز کاملاً مشخص نیست. در آدنوم با جابجایی ۲ (p21) انواع مختلفی از فیوزن THADA پیدا شده است.^{۱۴} در هر مورد، THADA پس از آگرون ۲۸ کوتاه شد و توالی‌های نابجا ذوب شده با آن، با هیچ ژن شناخته شده‌ای ارتباط نداشت. بنابراین، حدس زده شده است که برش به جای ادغام توالی‌های کدکننده نابجا، رویداد مهمی برای ایجاد تومور است.^{۱۴} در مطالعه حاضر پلی مورفیسیم rs1465618 بین دو گروه آدنوکارسینومای پروستات و گروه هایپرپلازی خوش خیم پروستات اختلاف آماری معنی‌داری یافت نشد؛ تنها اختلاف معنی‌داری بین توزیع ژنوتیپی بین دو گروه مثبت و منفی perineural invasion یافت شد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم استفاده از افراد سالم در گروه شاهد نام برد. به طوری که گروه شاهد به هایپرپلازی خوش خیم پروستات مبتلا بودند. زیرا امکان تهیه نمونه از مراجعین سالم از نظر پروستات، بسیار کم است. در حالی که افراد گروه شاهد مورد مطالعه از همه نظر به صورت کامل مورد معاینه و بررسی قرار گرفته بودند و عدم وجود سرطان در آنها تایید شده بود. پیشنهاد

- Aguado I, Caballero-Romeu JP, Gómez-Pérez L, et al. Factors associated with false negative and false positive results of prostate-specific antigen (PSA) and the impact on patient health: Cohort study protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct; 98(40): e17451. doi: 10.1097/MD.00000000000017451.
- Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011 May; 185(5): 1650-55. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032.
- Zhang S, Tang W, Ding G, Liu C, Liu R, Chen S, et al. Variant TP53BP1 rs560191 G>C is associated with risk of gastric cardia adenocarcinoma in a Chinese Han population. *Chin J Cancer Res*. 2015 Apr; 27(2): 156-62. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2015.03.05.
- Mocellin S, Marincola F, Rossi CR, Nitti D, Lise M. The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004 Feb; 15(1): 61-76. doi: 10.1016/j.cytogfr.2003.11.001.
- Chen H, Tang J, Shen N, Ren K. Interleukin 10 gene

- rs1800896 polymorphism is associated with the risk of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017 Aug; 8(39): 66204-14. doi: 10.18632/oncotarget.19857.
11. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 May; 67(3): 177-93. doi: 10.3322/caac.21395.
 12. Kingo K, Rätsep R, Kõks S, Karelson M, Silm H, Vasar E. Influence of genetic polymorphisms on interleukin-10 mRNA expression and psoriasis susceptibility. *J Dermatol Sci*. 2005 Feb; 37(2): 111-13. doi: 10.1016/j.jdermsci.2004.10.002.
 13. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec; 127(12): 2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
 14. Zou YF, Wang F, Feng XL, Tian YH, Tao JH, Pan FM, et al. Lack of association of IL-10 gene polymorphisms with prostate cancer: evidence from 11,581 subjects. *Eur J Cancer*. 2011 May; 47(7): 1072-79. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.034.
 15. Yu D, Cheng M, Guo L, Liu W, Liu Y, Ning K, et al. Influence of oral nutritional agents rich in soluble dietary fiber on intestinal flora of elderly men with malnutrition. *Aging Med (Milton)*. 2021 Aug; 4(3): 162-68. doi: 10.1002/agm2.12174.
 16. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Aug; 19(8): 1893-907. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437.
 17. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett*. 2015 Oct; 367(2): 103-107. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.009.
 18. Yang Y, Fa X. Role of IL-10 gene polymorphisms on the susceptibility for esophageal cancer and its association with environmental factors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Aug; 8(8): 9580-85.
 19. Shao N, Xu B, Mi YY, Hua LX. IL-10 polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Jun; 14(2): 129-35. doi: 10.1038/pcan.2011.6.
 20. Ruan XL, Li S, He ZQ, Huang JY, Zhang C, Weng H. Meta-analysis on the possible role of interleukin-10 rs1800896 polymorphism in association with prostate cancer susceptibility. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10(2): 1967-75.