

ارتباط پلی مورفیسم G276T از ژن آدیپونکتین با سرطان پستان / مطالعه مورد-شاهدی

نویسندگان:

زهرا طهماسبی فرد^{۱*}

۱- استادیار دانشگاه آزاد اسلامی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.17, No.2, Summer 2019

چکیده:

مقدمه: هورمون آدیپونکتین در تعدیل فرایندهای متابولیکی همچون تنظیم گلوکز و کاتابولیسم اسیدهای چرب نقش دارد. چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) در منطقه رونویسی از ژن و توالی‌های اطراف آن در جمعیت‌های مختلف شناسایی شده که با شیوع بیماری‌های مختلفی مرتبط هستند. هدف از این مطالعه، تعیین فراوانی پلی مورفیسم G276T در افراد مبتلا به سرطان پستان و مقایسه آن با افراد سالم بود.

روش کار: ۱۲۸ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۱۲۸ فرد سالم پس از تایید پزشک متخصص انتخاب شدند. پس از خون‌گیری و استخراج DNA، تمامی نمونه‌ها با پرایمرهای اختصاصی تکثیر شدند؛ سپس بخشی از آن‌ها با آنزیم Mva1269I برش داده شدند تا ژنوتایپ افراد تعیین شود. نتایج به دست آمده با نسخه ۲۳ نرم افزار IBM SPSS و به کمک آزمون‌های آماری کای مربع و رگرسیون لجستیک مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: دو گروه تفاوت معناداری برای میانگین سنی و شاخص توده بدنی نداشتند. ژنوتیپ GT در دو گروه تفاوت معناداری داشت و شانس ابتلا به سرطان پستان را به میزان ۱/۸۶ برابر در حاملین افزایش داد. هیچ کدام از ژنوتایپ‌ها با تغییرات هیستوپاتولوژی ارتباطی نداشتند.

نتیجه‌گیری: ال موتانت T در موقعیت G276T آدیپونکتین، اثر کاهشی بر سرطان پستان نشان داد که این نتیجه نیاز به بررسی در جمعیت‌های مختلف با تعداد نمونه بیشتر برای تایید شدن دارد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، پلی مورفیسم، آدیپونکتین، RFLP

Pars J Med Sci 2019;17(2):8-14

مقدمه:

نشانه‌های زیستی بالقوه و اهداف درمانی برای مدیریت این بیماری تهاجمی به حساب آید [۱]. بافت چربی یک عضو اندوکراین فعال است که علاوه بر ذخیره انرژی، انواع مختلفی از پروتئین‌های تاثیرگذار بر متابولیسم بدن را نیز ترشح می‌کند [۲]. آدیپونکتین، هورمون حساس‌کننده انسولین که عمدتاً توسط سلول‌های بافت چربی سفید ترشح می‌شود، نقش مهمی در تنظیم هموستازی انرژی، التهاب، حساسیت به انسولین و گسترش سلولی دارد [۳]. این هورمون محصول ژن Adiponectin (AMP1) است که روی کروموزوم 3q27 بطول تقریبی ۱۵/۸ کیلوبایت قرار داشته و از سه اگزون تشکیل شده است [۴]. این ژن بسیار پلی مورف بوده و گزارش‌های

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان تشخیص داده شده و عامل اصلی مرگ و میر سرطان در زنان است. بر اساس داده‌های آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۱۲، ۱/۶۷ میلیون مورد جدید سرطان پستان و ۵۲۱/۹۰۰ مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در سراسر جهان برآورد شده است. بنابراین، تشخیص پیش‌آگهی‌های جدید درگیر در سرطان پستان، برای تشخیص زودهنگام، نظارت بر پیشرفت تومور و بهینه‌سازی مدیریت پزشکی ضروری است. شواهد اخیر نشان داده که چاقی یک عامل خطر شناخته شده برای رشد و تکرار سرطان پستان است، اما سازوکار دقیق آن هنوز مشخص نشده است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند بافت چربی می‌تواند یک گروه از عوامل رشد پلاکتی و سیتوکین‌ها همچون آدیپونکتین و لپتین را تولید کند که به عنوان

* نویسنده مسئول، نشانی: استادیار دانشگاه آزاد اسلامی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، تهران، ایران.

پست الکترونیک: ztahmasebifard@yahoo.com

تلفن تماس: ۰۲۱-۰۱۸۱۲-۷۶۵۰-همراه: ۰۹۱۲۲۶۶۶۸۶

پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۸

اصلاح: ۱۳۹۸/۰۶/۲۰

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۰۵

سن، وزن، قد، وضعیت یائسگی افراد اخذ شود. همچنین یافته‌های مربوط به نوع تومور و مرحله‌بندی تومور (Tumor staging) از روی گزارش پاتولوژی بیماران اخذ شد. برای این پژوهش، کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1395.292 از طرف کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران اختصاص یافت. همچنین به منظور جلوگیری از افشای نام افراد شرکت کننده در پژوهش به هر فرد شماره ای تخصیص داده شد.

DNA نمونه خون محیطی تمامی شرکت کنندگان در طرح به روش نمک اشباع استخراج شد و لوله های حاوی DNA تا زمان انجام واکنش PCR در فریزر 20°C قرار داده شدند. کمیت و کیفیت تمامی DNAهای استخراج شده، به کمک نانودراپ و ژل آگاروز ۱٪ بررسی شد.

برای تکثیر قطعه حاوی پلی مورفیسم پرایم‌های اختصاصی رفت با توالی 3' TCTCTCCATGGCTGACAGTG 5' و برگشت با توالی 3' AGATGCAGCAAAGCCAAAGT 5' طراحی شدند که می توانستند قطعه ۴۶۸ جفت بازی را تکثیر دهند. برای انجام واکنش PCR، ۱۰ μl از مستر میکس تجاری Amplicon؛ ۱۰ μl آب مقطر، ۱ μl از پرایمر رفت (۱۰ پیکومول) و ۱ μl از پرایمر برگشت (۱۰ پیکومول) و ۵۰ ng از DNA هر نمونه با هم مخلوط شدند تا پس از قرارگیری در دستگاه ترموسایکلر، قطعه ۴۶۸ جفت بازی را تکثیر دهند. برنامه دستگاه ترموسایکلر (Bio Rad, USA) شامل مرحله واسرشت اولیه 94°C برای ۵ دقیقه و به دنبال آن ۳۱ چرخه شامل واسرشت در 94°C برای ۱ دقیقه، اتصال در $65/5^{\circ}\text{C}$ برای ۳۰ ثانیه و طولیل سازی در 72°C برای ۴۰ ثانیه و در نهایت طولیل سازی نهایی تنها در یک چرخه 72°C برای ۵ دقیقه قرار داده شد.

پس از اتمام واکنش PCR، قسمتی از محصولات تکثیر شده برای اطمینان از تکثیر شدن، بر روی ژل ۱/۵٪ الکتروفورز شده و با رنگ DNA Safe رنگ آمیزی شدند سپس بخش دیگری از محصولات در مجاورت آنزیم محدودکننده اختصاصی MvaI 269I به مدت ۱۶-۱۸ ساعت در دمای 37°C درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. محصول هضم آنزیمی به همراه مارکرهای وزن مولکولی روی ژل آگاروز ۲٪ الکتروفورز شده و با DNA Safe رنگ آمیزی شدند. آنزیم روی قطعه تکثیر شده تنها یک سایت $5' \text{AGGCA} 3'$ را شناسایی می‌کرد. اگر نوکلئوتید G در سایت تشخیصی قرار داشت، قطعه تکثیر شده در یک محل برش خورده و قطعات ۳۲۰ و ۱۴۸ جفت بازی روی ژل مشاهده می‌شد (ژنوتیپ GG)، اما اگر نوکلئوتید T جایگزین شده بود، قطعه تکثیر شده بدون برش روی ژل دیده می‌شد (ژنوتیپ TT). افرادی که ژنوتایپ هتروزیگوت GT را داشتند قطعات ۱۴۸ و ۳۲۰، ۴۶۸ جفت بازی را روی ژل نشان می‌دادند.

متفاوتی از ارتباط بین میزان آدیپونکتین سرمی با انواع تغییرات ژنتیکی در بسیاری از جمعیت‌ها منتشر شده است [۵].

هورمون پروتئینی آدیپونکتین، تعدیل کننده تعدادی از فرآیندهای متابولیسمی از جمله تنظیم گلوکز و اکسیداسیون اسیدهای چرب است [۶]. آدیپونکتین به طور انحصاری از بافت چربی و همچنین از جفت در حاملگی [۷]، به داخل جریان خون ترشح شده و فراوانی آن نسبت به بسیاری از هورمون‌های پلاسمایی بالاتر است. در بزرگسالان غلظت این هورمون با مقدار چربی بدن رابطه معکوس دارد [۸]. غلظت آدیپونکتین موجود در گردش خون به طور مشابهی در حیوانات و انسان در وضعیت محدودیت کالری افزایش می‌یابد. اخیراً در یک مطالعه، گزارش شده که بافت چربی مغز استخوان، در وضعیت محدودیت کالری، به افزایش آدیپونکتین گردش خون کمک می‌کند [۹].

مطالعات مختلف ارتباط بین کاهش میزان آدیپونکتین و سرطان پستان را نشان داده‌اند [۸، ۹]. آدیپونکتین سبب سرکوب تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال شده و با با فعال کردن مسیرهای کاسپاز باعث مرگ سلول‌ها می‌شود [۱۰]. اگر چه رابطه بین میزان آدیپونکتین پلاسمایی و سرطان پستان در بیماران یائسه نشان داده شده است، اما ارتباط بین میزان آدیپونکتین و سرطان در زنان قبل از یائسگی به وضوح مشخص نشده است [۱۱-۱۳]. بیشتر مطالعات در رابطه با اثرات آدیپونکتین در سطوح بافتی و پلی مورفیسم های آدیپونکتین نشان دهنده این واقعیت است که از مقادیر مختلف پلاسمایی آدیپونکتین نتایج متفاوت به دست آمده است [۱۴].

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (rs1501299) $G > T$ (276) در ژن AMP1 که منجر به جایگزینی G به T در اینترون ۲ می‌شود با مقادیر متغیر آدیپونکتین مرتبط بوده و منجر به بیماری‌های مختلفی می‌شود [۵]. هدف از این پژوهش بررسی ارتباط این پلی مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی بود.

روش کار:

در این مطالعه مورد-شاهدی، بر اساس تشخیص پزشک و بررسی‌های ماموگرافی، ۱۲۸ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان و ۱۲۸ زن سالم با محدوده سنی مشابه هم انتخاب شدند. افراد سالم سابقه ابتلا به بیماری‌های مختلف از جمله دیابت، فشار خون و بیماری‌های قلبی-عروقی نداشتند. همچنین فاقد سابقه ابتلا به سایر بیماری‌ها از جمله سرطان پستان در بستگان درجه اول‌شان بودند.

پس از تکمیل فرم رضایت نامه، پرسشنامه‌ای برای کسب آگاهی از مشخصات افراد و شرایط عمومی تنظیم شد تا داده‌هایی نظیر

تحلیل آماری:

برای ارزیابی داده‌ها از نرم افزار IBM SPSS 23 استفاده شد. فراوانی ژنوتایپ‌ها و ال‌ها در دو گروه افراد سرطانی و شاهد بر اساس آزمون آماری کای مربع محاسبه شد. از آزمون t برای مقایسه میانگین متغیرها استفاده شد و رابطه بین ژنوتایپ‌ها و سایر متغیرها با بیماری به کمک رگرسیون لجستیک تعیین شد. برای بررسی رابطه بین ژنوتایپ‌ها و تغییرات هیستوپاتولوژی نمونه‌های بیماران نیز از آزمون آماری کای مربع استفاده شد. حدود اطمینان در تمامی بررسی‌ها ۹۵٪ و سطح معناداری $\alpha \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

افراد انتخاب شده از هر دو گروه در طیف سنی ۳۳ الی ۵۴ سال قرار داشتند. میانگین سنی افراد بیمار $46/62 \pm 0/45$ سال و گروه کنترل $46/85 \pm 0/43$ سال بود و دو گروه از نظر سن تفاوت معناداری را نشان نمی‌دادند ($p=0/696$). گزارش پاتولوژی افراد سرطانی نشان داد که ۴۴ نفر مبتلا به سرطان مهاجم با منشا سلول‌های شیری (۳۴٪/۳۸)، ۵۰ نفر مبتلا به سرطان مهاجم با منشا مجاری شیری (۳۹٪/۰۶)، ۲۴ نفر مبتلا به سرطان درجا از منشاء مجاری (۱۸٪/۷۵) و ۱۰ نفر مبتلا به سرطان درجا از منشا لوبولی (۷/۸۱) بودند. از این افراد ۱۹ نفر (۱۴٪/۸۴) در مرحله IV بیماری، ۳۵ نفر (۲۷٪/۳۴) در مرحله III، ۳۰ نفر (۲۳٪/۴۴) در مرحله II/III، ۱۹ نفر (۱۴٪/۸۵) در مرحله II و در نهایت ۲۵ نفر (۱۹٪/۵۳) نیز در مرحله I قرار داشتند.

از نظر شاخص توده بدنی (BMI) (کیلوگرم بر متر مربع) نیز دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین شاخص توده بدنی در گروه بیمار $25/02 \pm 0/19$ و گروه شاهد $24/92 \pm 1/98$ بود. از نظر این متغیر، بین دو گروه تفاوتی مشاهده نشد ($P=0/487$). ۸۲ نفر از افراد سرطانی و ۲۴ نفر از افراد کنترل $BMI > 25$ داشتند. پس از شمارش ژنوتایپ‌ها، فراوانی ال‌ها بر اساس تعادل هاردی واینبرگ در دو گروه محاسبه شد. فراوانی ال G در گروه سرطانی ۷۲٪ و در گروه کنترل ۸۳٪ بود. فراوانی ال T نیز در گروه سرطانی ۲۸٪ و در گروه کنترل ۱۷٪ بود. مقایسه دو گروه از نظر ژنوتایپ‌ها نشان داد که تنها ژنوتایپ هتروزیگوت GT بین دو گروه اختلاف معناداری داشت و شانس ابتلا به سرطان پستان نسبت به افراد غیر حامل افزایش پیدا کرد. نتایج حاصل از فراوانی ژنوتایپ‌ها و ال‌ها با شانس ابتلا به سرطان پستان در جدول ۱ آورده شده است.

همبستگی بین دو متغیر سن و شاخص توده بدنی دو گروه، برای ژنوتایپ‌های متفاوت بررسی شد. متغیر سن با هیچکدام از ژنوتایپ‌ها رابطه معنادار نداشت. اما شاخص توده بدنی برای ژنوتایپ‌های GG ($P=0/001$, $r=0/202$) همبستگی مثبت و برای ژنوتایپ GT ($P=0/002$, $r=-0/189$) همبستگی منفی را نشان داد.

بررسی ارتباط بین ژنوتایپ‌ها با تغییرات هیستوپاتولوژی از جمله نوع بافت درگیر در سرطان پستان و مرحله بندی پاتولوژیکی در نمونه بیماران مبتلا به سرطان پستان هیچ تفاوت معناداری را نشان نداد. نتایج در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۱: مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌ها و ال‌ها و شانس ابتلا به سرطان پستان در گروه‌های مورد بررسی

فرکانس ژنوتایپ‌ها و ال‌ها	مورد، تعداد (%)	شاهد، تعداد (%)	p-value	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)
GG	۶۷ (۵۲،۳۴)	۸۸ (۶۸،۷۵)		۱ (مرجع)
TT	۱۰ (۷،۸۱)	۴ (۳،۱۲)	۰،۰۵۳	۳،۲۸ (۰،۹۸-۱۰،۹۲)
GT	۵۱ (۳۹،۸۴)	۳۶ (۲،۱۳)	۰،۰۲۲	۱،۸۶ (۱،۳-۰،۹۱۷)
Allele G	۱۸۵ (۷۲،۲۷)	۲۱۲ (۸۲،۸۱)		۱ (رفرنس)
Allele T	۷۱ (۲۷،۷۳)	۴۴ (۱۷،۱۹)	۰،۰۰۵	۰،۵۴ (۰،۰-۳۵،۸۳)

جدول ۲: تحلیل آماری تغییرات هیستوپاتولوژی با ژنوتایپ‌ها

نوع ژنوتایپ	هیستوپاتولوژی					p-value	نوع تومور					p-value
	I	II	II/III	III	IV		IDC	ILC	DCIS	LCIS		
GG	۱۳	۱۱	۱۸	۱۶	۹	۰،۷۸۲	۲۱	۳۰	۱۲	۴	۰،۵۲۹	
TT	۵	۱	۱	۳	۰	۰،۰۹۹	۶	۲	۲	۰	۰،۲۶۸	
GT	۷	۷	۱۱	۱۶	۱۰	۰،۴۸۴	۱۷	۱۸	۱۰	۶	۰،۵۵۹	

ILC (Invasive Lobular Carcinoma): سرطان مهاجم لوبولار
LCIS (Lobular Carcinoma In situ): سرطان لوبولی درجا

IDC (Invasive Ductal Carcinoma): سرطان مهاجم مجاری
DCIS (Ductal Carcinoma In situ): سرطان مجاری درجا

بحث و نتیجه‌گیری:

بافت‌های چربی منبع ذخیره انرژی بدن و منبع تولید مولکول‌های مختلف بیولوژیکی هستند [۱۷]. آدیپوکین‌ها، سیتوکین‌ها و بسیاری از واسطه‌ها مانند لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین و آپین نقش مهمی در متابولیسم انرژی، حساسیت به انسولین و مسیرهای ایمنونولوژیک دارند [۱۷ و ۱۸]. کاهش مقدار آدیپونکتین باعث افزایش مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی شده و میزان انسولین در گردش خون را افزایش می‌دهد [۱۷]. با بالا رفتن میزان انسولین، فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) در بافت‌های پستان افزایش یافته و از طریق گیرنده‌های فاکتور رشد انسولین (IGF-1)، سبب ایجاد سرطان پستان می‌شوند [۲۰].

کاهش میزان سرمی هورمون آدیپونکتین، در بیماران چاق به عنوان عامل افزایش‌دهنده خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش شده است [۲۱]. مشخص شده که برخی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) در ژن آدیپونکتین با سرطان پستان ارتباط دارند. از جمله این پلی مورفیسم‌ها تغییر در موقعیت اینترن ۲ (G T/۲۷۶) از ژن آدیپونکتین است که اثرات ناشناخته‌ای دارد [۲۲]. نتایج متفاوت و متناقضی از بررسی‌ها روی پلی مورفیسم‌های آدیپونکتین و خطر ابتلا به سرطان‌های مختلف گزارش شده است که عواملی مثل تفاوت‌های ژنتیکی جمعیت‌ها، روش‌های متفاوت بررسی پلی مورفیسم‌ها و حجم نمونه‌های مورد بررسی می‌تواند بر نتایج نهایی گزارش شده تاثیرگذار باشد.

در مطالعه کاکالمانی و همکاران روی ۷۳۳ فرد مبتلا به سرطان پستان، ۱۰ پلی مورفیسم از جمله G276T مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که این پلی مورفیسم شانس ابتلا به سرطان پستان را ۱/۸۰ برابر افزایش داده است [۲۳]، اما بر خلاف این نتیجه، در مطالعه حاضر الل موتانت T شانس ابتلا به سرطان پستان را ۰/۵۴۱ برابر کاهش داد.

در مطالعه نیبانتی و همکاران، هیچ رابطه معنادار بین پلی مورفیسم G276T و سرطان پستان پیدا نشد. آن‌ها پلی مورفیسم‌های شایع در ژن لپتین، گیرنده لپتین و آدیپونکتین را در زنان جمعیت افریقایی امریکایی مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار دادند [۲۴]. در نتایج حاضر نیز ژنوتایپ هموزیگوت TT ارتباط معناداری با ابتلا به سرطان نداشت و تنها ژنوتایپ هتروزیگوت GT شانس ابتلا به سرطان پستان را ۱/۸۶۱ برابر افزایش داد.

در مطالعه متاتحلیل یانگ و همکاران، پانزده مطالعه متفاوت برای پنج پلی مورفیسم شایع از جمله G276T بررسی شد. نتایج نشان داد که این پلی مورفیسم با کاهش خطر ابتلا به سرطان مرتبط است [۲۵]. این مطالعه در راستای نتایج مطالعه حاضر بود که ال

موتانت T را مرتبط با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داد.

در بررسی متاتحلیلی لو و همکاران، روی پلی مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین و چاقی مشخص شد که پلی مورفیسم G276T با چاقی در جمعیت قفقازی رابطه معناداری دارد [۵]. در مطالعه حاضر نیز بین شاخص توده بدنی و ژنوتایپ GG همبستگی مثبت و با ژنوتایپ هتروزیگوت GT همبستگی منفی دیده شد.

در مطالعه اربی و همکاران، دو پلی مورفیسم 45T/G و 276G/T از ژن آدیپونکتین، در ۹۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان در منطقه مرمره شرقی و ۱۰۱ فرد سالم مورد بررسی قرار گرفت، اما هیچ ارتباط معناداری بین این دو پلی مورفیسم و سرطان پستان یافت نشد [۲۶]. در مطالعه حاضر نیز بین ژنوتایپ موتانت هموزیگوت TT و سرطان پستان رابطه معناداری دیده نشد.

در مطالعات دیگر نیز ارتباط بین پلی مورفیسم G276T با بیماری‌های مختلف بررسی شده است. در پژوهش کاکالمانی و همکاران روی نمونه‌های سرطان پروستات [۲۷]، ژانگ و همکاران در ارتباط با بیماری‌های قلبی و عروقی [۲۸] و اووانگ و همکاران در خصوص مقاومت به انسولین شناسایی شد [۲۹].

نتایج این پژوهش نشان داد که تنها ژنوتایپ GT با خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط بوده و شانس ابتلا به بیماری را ۱/۸۶۱ برابر افزایش می‌دهد، اما بر اساس نتیجه آزمون رگرسیون لوجستیک، الل موتانت T اثر کاهشی به میزان ۰/۵۴۱ برای سرطان پستان نشان داد. هیچکدام از ژنوتایپ‌ها با نوع سرطان و مرحله بیماری رابطه‌ای را نشان ندادند. در مجموع می‌توان گفت که تغییرات ژنتیکی در هورمون آدیپونکتین و تاثیر آن بر بیماری نیاز به مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتری دارد تا نقش آن در ایجاد و گسترش بیماری مشخص شود.

تشکر و قدردانی:

این مقاله بر گرفته از طرح پژوهشی مصوب با کد طرح ۹۳/۴۰۰۸۶ است. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران که با کمک‌های مالی امکان انجام این پژوهش را فراهم کردند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین از کارکنان اتاق عمل بیمارستان شهدای تجریش که در جمع آوری نمونه‌ها همکاری داشتند، تشکر می‌شود.

تعارض منافع:

نویسنده هیچگونه تعارض منافی ندارد.

References:

- Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH2, Chen MY. Serum adiponectin in breast cancer. A meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(29): e11433. doi: 10.1097/MD.00000000000011433.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G and et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2014; 16(1): 378-400. doi: 10.3390/ijms16010378.
- Nalabolu MR, Palasamudram K, Jamil K. Adiponectin and leptin molecular actions and clinical significance in breast cancer. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2014; 8: 31-40. PMID: 24505549
- Francke S, Manraj M, Lacquemant C, Lecoerur C, Leprêtre F, Passa P and et al. A genome-wide scan for coronary heart disease suggests in Indo-Mauritians a susceptibility locus on chromosome 16p13 and replicates linkage with the metabolic syndrome on 3q27. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(24): 2751-65. doi: 10.1093/hmg/10.24.2751
- Lu JF, Zhou Y, Huang GH, Jiang HX, Hu BL, Qin SY. Association of ADIPOQ polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2014; 75(10): 1062-8. doi: 10.1016/j.humimm.2014.09.004.
- Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol*. 2003; 148 (3): 293-300. PMID: 12611609
- Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW and et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*. 2006; 49 (6): 1292-302. doi:10.1007/s00125-006-0194-7
- Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J. Mol. Med*. 2002; 80 (11): 696-702. doi: 10.1007/s00109-002-0378-7
- Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, Parlee SD, Simon BR, Mori H and et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab*. 2014; 20 (2): 368-375. doi: 10.1016/j.cmet.2014.06.003.
- Gulcelik MA, Colakoglu K, Dincer H, Dogan L, Yenidogan E, Gulcelik NE. Associations between adiponectin and two different cancers: breast and colon. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(1): 395-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04341.
- Karaduman M, Bilici A, Ozet A, Sengul A, Musabak U, Alomeroglu M. Tissue levels of adiponectin in breast cancer patients. *Med Oncol*. 2007; 24(4): 361-6. PMID:17917082
- Brakenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B and et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(8): 2476-81. doi: 10.1073/pnas.0308671100
- Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS and et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1510-1516. doi.org/10.1210/jc.2006-1975.
- Minatoya M, Kutomi G, Asakura S, Otokozawa S, Sugiyama Y, Ohnishi H and et al. Relationship of serum isoflavone, insulin and adiponectin levels with breast cancer risk. *Breast Cancer*. 2015; 22: 452-461. doi.org/10.1007/s12282-013-0502-2.
- Ye J, Jia J, Dong S, Zhang C, YYu S, Li L and et al. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 23: 158-165. doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328364f293.
- Llanos AAM, Brasky TM, Mathew J, Makambi KH, Marian C, Dumitrescu R and et al. Genetic variation in adipokine genes and association with adiponectin and leptin concentrations in plasma and breast tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(8): 1559-68. doi 10.1158/1055-9965.EPI-14-0173
- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Review Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(9): 1847-56. doi: 10.1007/s10620-008-0585-3.
- Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Review Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19(4): 547-66. doi: 10.1007/978-1-59745-245-8_14
- Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ and et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003; 46(4): 459-69. doi:10.1007/s00125-003-1074-z
- Van der Burg B, Rutteman GR, Blankenstein MA, de Laat SW, van Zoelen EJ. Mitogenic stimulation of human breast cancer cells in a growth factor-defined medium: synergistic action of insulin and estrogen. *J Cell Physiol*. 1988; 134(1): 101-8. doi: 10.1002/jcp.1041340112.
- Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Review Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev*. 2007; 8(5): 395-408. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00396.x
- Mohan Reddy N, Kalyana Kumar CH, Jamil Kaiser. Association of adiponectin gene functional polymorphism (+45T/G and 276G/T) with obese breast cancer. *J Mol Biomark Diagn* 2012; 3: 138. doi:10.4172/2155-9929.1000138.
- Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A, Offit K, Oddoux C, Ostrer H and et al. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. *Cancer Res*. 2008; 68(9): 3178-3184. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0533.
- Nyante SJ, Gammon MD, Kaufman JS, Bensen JT, Lin DY, Barnholtz-Sloan JS and et al. Common genetic variation in adiponectin, leptin, and leptin receptor and association with breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 129(2): 593-606. doi: 10.1007/s10549-011-1517-z.
- Yang Y, Zhang F, Ding R, Skrip L, Wang Y, Lei H and et al. ADIPOQ gene polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Cytokine*. 2013; 61(2): 565-71. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.030.
- Erbay B, Yilmaz T. U, Eraldemir C, Üren N, Tiryaki Ç, Ergül E, and et al. The Relationship between Adiponectin and Breast Cancer. *J Breast Health*. 2016; 12(2): 67-71. doi: 10.5152/tjbh.2016.2881

27. Kaklamani V, Yi N, Zhang K, Sadim M, Offit K, Oddoux C and et al. Polymorphisms of ADIPOQ and ADIPOR1 and prostate cancer risk. *Metabolism*. 2011; 60(9): 1234-43. doi: 10.1016/j.metabol.2011.01.005
28. Zhang BC, Li WM, Xu YW. A meta-analysis of the association of adiponectin gene polymorphisms with coronary heart disease in Chinese Han population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(3): 358-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04167.
29. Ouyang S, Cao D, Liu Z, Ma F, Wu J. Meta-analysis of the association of ADIPOQ G276T polymorphism with insulin resistance and blood glucose. *Endocrine*. 2014; 47(3): 749-57. doi:10.1007/s12020-014-0317-8.

Association of G276T Polymorphism from Adiponectin Gene with Breast Cancer: A Case-Control Study

Zahra Tahmasebi Fard^{1*}

Received: 2019.05.26

Revised: 2019.09.11

Accepted: 2019.10.20

1. Assistant of professor Islamic Azad of university, biology group

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.17, No.2, Summer 2019

Pars J Med Sci 2019;17(2):8-14

Abstract:

Introduction:

Adiponectin hormone is involved in modulating metabolic processes such as glucose regulation and fatty acid catabolism. Several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the transcription region of the gene and its sequences have been identified in different populations that are associated with the prevalence of various diseases. The aim of this study was to determine frequency of G276T polymorphism in breast cancer patients and its comparing in subjects without breast cancer.

Material and Methods:

128 individuals with breast cancer and 128 healthy people were selected after the approval of a specialist physician. After blood collection and DNA extraction, all specimens were amplified with specific primers, then part of them was cut with Mva1269I enzyme and the genotypes of individuals were determined. The results were analyzed using IBM SPSS version 23 software by chi-square and logistic regression tests.

Results:

The two groups did not have a significant difference for mean age and body mass index. GT genotype was significantly different between the two groups and increased the risk of breast cancer by 1.86 folds in their carriers. None of the genotypes had any relationship with histopathological changes.

Conclusion:

The T mutant allele at G276T position of adiponectin had a decreasing effect on breast cancer, indicating that this result needs to be investigated in different populations with a larger sample size for confirmation.

Key words: Breast Cancer, Polymorphism, Adiponectin, RFLP

* Corresponding author Email: ztahmasebifard@yahoo.com