



## بررسی شیوع پلی مورفیسم در ژن کدکننده آنزیم آروماتاز با خطر ابتلا به سرطان پروستات در شمال هندوستان

خدیجه عنصری<sup>۱\*</sup>، نسترن وهابی برزی<sup>۲</sup>، زهرا حاجی مهدی نوری<sup>۳</sup>، منا موسوی<sup>۴</sup>

### چکیده

مقدمه: آخرین مرحله از مسیر بیوشیمیایی تولید هورمون استروژن، تولید آروماتاز می‌باشد که یک آنزیم کلیدی برای سنتز این هورمون در مردان محسوب می‌گردد. این آنزیم باعث تبدیل هورمون‌های آندروستندیون و تستوسترون به ترتیب به استرون و  $\beta$ ۱۷-استرادیول می‌گردد. یکی از مهمترین پلی مورفیسم‌ها در ژن CYP19، تبدیل نوکلئوتید C به T در اگزون ۷ است که باعث تبدیل آمینواسید Arg به Cys در موقعیت ۲۶۴ پروتئین آروماتاز می‌شود و این پلی مورفیسم در افراد آسیایی بسیار شایع است. هدف از این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم rs 70519 در مردان مبتلا به سرطان پروستات در جمعیت شمال هندوستان می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه که به روش مورد-شاهدی انجام شد، DNA استخراج شد و تکنیک PCR-RFLP برای آنالیز ژن CYP19 بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات مراجعه‌کنندگان به مرکز تحقیقاتی-پزشکی چندبگیر، هندوستان و همان تعداد فرد سالم به عنوان کنترل صورت گرفت. سپس داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: از لحاظ آماری ارتباط معناداری بین ژنوتیپ CT و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده شد ( $p=0/012$ ، CI ۹۵: ۱/۲۰-۴/۳۵، درصد، OR: ۲/۲۸). ژنوتیپ TT با خطر ابتلا به سرطان پروستات در ارتباط نیست ( $p=0/594$ ، CI ۹۵: ۰/۱۹-۲/۵۳، درصد، OR: ۰/۷۰). همچنین ارتباط معنی‌داری بین مرحله و درجه بیماری با خطر ابتلا به سرطان پروستات در جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشده است ( $p>0/05$ ).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که ژنوتیپ CT در مقایسه با سایر ژنوتیپ‌ها بیشتر با سرطان پروستات در ارتباط است. افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات با جایگزینی Arg264Cys در ژن CYP19 مرتبط می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ژن CYP19، سرطان پروستات، PCR-RFLP.

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرنده، پرنده، ایران

۲- پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولیدمثل، گروه اندرولوژی، تهران، ایران

۳- گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران

۴- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۸۹۱۹۱۰۲۰۸۹۰، پست الکترونیکی: onsory@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱/۲۳

## مقدمه

شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که عوامل محیطی و ژنتیکی در ابتلای افراد به سرطان پروستات نقش دارند، از جمله این عوامل می‌توان به سن، قومیت، سابقه خانوادگی، هورمون‌ها، بیماری‌های خاص (۱،۲) تغذیه، الگوی رفتار جنسی، مصرف الکل و قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش اشاره نمود (۳-۵).

سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان گزارش شده در مردان ایرانی پس از سرطان معده بوده (۶) و بیشترین شیوع آن به ترتیب در تهران (۴۱/۲ درصد)، استان‌های بزرگ و صنعتی (۳۶/۸ درصد) و شهرهای کوچک و روستاها (۲۲/۱ درصد) گزارش شده است (۷). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که شیوع این نوع سرطان در مناطق مختلف جغرافیایی و نژادی، متفاوت می‌باشد، به طوریکه شیوع پایین این سرطان در آسیا (۳ تا ۸ نفر در هر ۱۰۰ هزار مرد در سال)، شیوع متوسط آن در آفریقا و شرق اروپا و شیوع بالای آن در غرب اروپا و شمال آمریکا مشاهده شده است (۸،۹). شیوع سرطان پروستات در کشورهای مختلف آسیایی هم متفاوت است، به عنوان مثال شیوع کم از دو نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار در ایران تا شیوع بالا ۲۰ نفر از ۱۰۰ هزار در فیلیپین ذکر شده است (۱۰).

افزایش مداوم سرطان پروستات در برخی از کشورهای آسیایی به ویژه سنگاپور، چین، مالزی و ژاپن در ۲۵ سال گذشته، منعکس‌کننده تغییراتی در رژیم غذایی، سبک زندگی و تغییر در دیگر عوامل محیطی می‌باشد (۱۱،۱۲). خطر ابتلا به این نوع سرطان با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد، به طوری که در ۳/۴ درصد مردان بالای ۶۴ سال دیده می‌شود (۸،۱۳). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که در کشورهای در حال توسعه مانند هند، میزان ابتلا به سرطان پروستات نسبت به کشورهای غربی کم‌تر می‌باشد اما رواج سبک زندگی جدید، شیوع این نوع سرطان را افزایش داده است، به طوریکه در سال ۲۰۰۸ شیوع سرطان پروستات در هند، ۳/۷ در هر ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است (۱۴).

افزایش فعالیت جنسی و سطح سرمی استرادیول (هورمون مردانه) به عنوان برخی از عوامل خطر بالقوه برای ابتلا به سرطان پروستات در نظر گرفته می‌شود؛ بنابراین عدم تعادل هورمونی می‌تواند در تومورزایی و توسعه آن نقش بسزایی داشته باشد (۱۵). شواهد اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که هورمون‌های استروئیدی (استروژن‌ها و آندروژن‌ها) به عنوان آغازگر و یا مروج، در بروز سرطان پروستات نقش بسزایی دارند (۱۶،۱۷).

سیتوکروم p۴۵۰ یا پروتئین آروماتاز موجب تبدیل هورمون‌های آندروستندینون، تستوسترون و  $\alpha$ -۱۶- هیدروکسی تستوسترون، که همگی ساختار پایه آندروژنی دارند، به استرون و  $\beta$ ۱۷- استرادیول که همگی ساختار پایه استروژنی دارند، می‌گردد (۱۸). ژن انسانی CYP۱۹ (آروماتاز P۴۵۰) در ناحیه کروموزومی 15q21.2 قرار دارد. این ژن پروتئین آروماتاز را که آنزیمی کلیدی برای بیوسنتز استروژن می‌باشد، کد می‌کند. این ژن از ۳۰ kb ناحیه کدکننده و ۹۳ kb ناحیه تنظیمی تشکیل شده است و ساختار پیچیده‌ای دارد، به طوری که ناحیه تنظیمی آن چندین برابر بزرگتر از ناحیه کدکننده‌اش می‌باشد. ناحیه تنظیمی بزرگ غیرمعمول آن حاوی ۱۰ پروموتور خاص بافتی می‌باشد که هر کدام در انواع خاصی از سلول‌ها فعال هستند. هر پروموتور به وسیله توالی‌های تنظیمی متمایزی از DNA، فاکتورهای رونویسی، سیتوکین‌ها و همچنین هورمون‌های متفاوتی که به این نواحی تنظیمی خاص متصل می‌شوند تنظیم می‌گردد (۱۹).

هدف از این مطالعه، بررسی شیوع پلی مورفیسم rs ۷۰۰۵۱۹ در مردان مبتلا به سرطان پروستات می‌باشد. این پلی مورفیسم در اگزون ۷ پروتئین آروماتاز قرار دارد و باعث تبدیل آمینواسید Arg در موقعیت ۲۶۴ به آمینواسید Cys می‌شود. یکی از ضرورت‌های این تحقیق این است که در صورت وجود ارتباط بین پلی مورفیسم‌های این ژن و افزایش

مارکری مناسب به عنوان ریسک فاکتور استفاده نمود.

CYP19 توسط پنج واحد از آنزیم محدودالتر SfaNI (نیواینگلند، بیولب-آمریکا) به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مورد برش آنزیمی قرار گرفت. طول قطعات ایجاد شده در حالت جهش یافته شامل دو قطعه به طول‌های ۸۸ و ۳۲ bp می‌باشد. برای اطمینان بیشتر از عملکرد صحیح آنزیم ۱۰ درصد از محصولات PCR برای Sequencing فرستاده شدند. نتایج خوانش توالی توسط نرم‌افزار Finch TV خوانده و با توالی مرجع در سایت EBI.UK.ir، انطباق داده می‌شد.

اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. توصیف داده‌ها با میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد صورت گرفت و برای تحلیل داده‌ها از آزمون کای دو، رگرسیون لجستیک، Odds Ratio، Confidence Interval (CI) با سطح معنی‌داری استفاده شد.  $p < 0.05$  به عنوان مشخصه ارتباط مثبت بین ژنوتیپها با سرطان مثانه در نظر گرفته شد.

### نتایج

پرسشنامه‌ای در مورد سن، سابقه خانوادگی، مصرف الکل و سیگار در اختیار افراد بیمار و کنترل قرار گرفت. سن بیماران ۸۵-۴۲ و در گروه کنترل ۸۳-۴۵ سال بود. میانگین سنی و انحراف معیار (±SD) در بیماران (۱۰/۸۶ ±) ۶۶/۲۱ و در افراد کنترل (۱۱/۵۱ ±) ۶۰/۷۱ به دست آمد. بیشترین تعداد (۴۰ درصد) مبتلایان به سرطان پروستات در مرحله D بیماری قرار داشتند و تنها ۹ درصد بیماران در گروه Well differentiated یا Grade I (سلول‌های سرطانی تفاوت اندکی با سلول‌های سالم دارند و رشد آهسته‌ای دارند) قرار داشتند. بیشترین تعداد مبتلایان (۵۴ درصد) به صورت Moderate differentiated یا به صورت Grade II (سلول‌های سرطانی شبیه سلول‌های سالم نیستند و رشد آنها کمی بیشتر از سلول‌های طبیعی است) و ۳۷ درصد به صورت Poor differentiated یا Grade III (سلول‌های سرطانی تفاوت زیادی با سلول‌های طبیعی دارند و سرعت تکثیر بالایی دارند) قرار داشتند.

تعداد سیگاری‌های سنگین در بین گروه مورد (۳۴ درصد) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. ۵۸ درصد بیماران از گروه

خطر ابتلا به سرطان پروستات، می‌توان آن را به عنوان

### روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات پذیرش شده به بخش اورولوژی در مرکز تحقیقاتی-پزشکی PGIMER (Postgraduate Institute of Medical Science and Research) در شهر چندیگر، هندوستان، مورد مطالعه قرار گرفتند. بافت‌های تازه حاصل از جراحی منطقه سرطانی در لوله‌های کوچک حاوی آب مقطر به آزمایشگاه انتقال داده شد و بعد از تعیین مرحله و درجه توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفتند.

همچنین ۱۰۰ نمونه خونی از افراد سالم مراجعه‌کننده به همان مرکز به عنوان کنترل، در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری گردید. این دو گروه از لحاظ سنی با یکدیگر همسان شدند. تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه حاضر فرم رضایت جهت شرکت در این پژوهش را امضا کردند.

استخراج DNA از نمونه‌های بافتی و خون توسط کیت استخراج (بیونر، آلمان) صورت گرفت.

پرایمر مورد نظر (اگزون ۷) توسط نرم‌افزار Perl Primer و سایت Primer Blast طراحی شد. سپس در سایت‌های Primer Blast و Nucleotide Blast عدم اتصال آن به مکان‌های دیگر ژنوم، مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام PCR آب مقطر، dNTP (با غلظت نهایی ۰/۲mM)،  $MgCl_2$  (با غلظت نهایی ۱/۵ mM)، بافر  $10\times$ ، پرایمرهای پیشرو و پیرو (با غلظت نهایی ۰/۴ pM) و آنزیم Tag (با غلظت نهایی Unit ۰/۰۶)، ۱ میکرولیتر نمونه DNA (۳۰ng)، اضافه گردید. برنامه دستگاه PCR شامل دمای اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه به عنوان دمای اولیه، ۳۵ سیکل ۳ مرحله‌ای (۳۰ ثانیه دناتوره شدن در ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه واسرشت شدن در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد و ۶۰ ثانیه گسترش یافتن در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد) و همچنین دمای نهایی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه در نظر گرفته شد.

طول محصول PCR ۱۲۰ bp بود. محصولات PCR، پس از انجام الکتروفورز در ژل آگارز ۲ درصد با رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید مشاهده شد. سپس ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR ژن

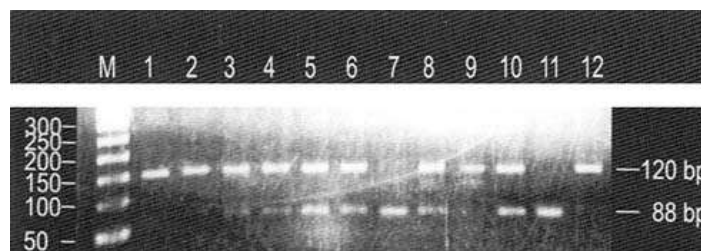
مصرف کنندگان الکل بودند. سابقه خانوادگی مثبت ۱۱ درصد در بین بیماران و ۱ درصد در گروه کنترل مشاهده شد (جدول ۱).

جدول ۱: اطلاعات مربوط به بیماران و افراد سالم

متغیرها	بیماران تعداد (درصد)	کنترل تعداد (درصد)
سن	۴۲-۸۵	۴۵-۸۳
میانگین (انحراف معیار)	۶۶/۲۱ (±۱۰/۸۶)	۶۰/۷۱ (±۱۱/۵۱)
مرحله بندی		
A	۲۲ (%۲۲)	
B	۱۵ (%۱۵)	
C	۲۳ (%۲۳)	
D	۴۰ (%۴۰)	
درجه بندی		
I	۹ (%۹)	
II	۵۴ (%۵۴)	
III	۳۷ (%۳۷)	
کشیدن سیگار		
غیر سیگاری ها	۴۹ (%۴۹)	۵۵ (%۵۵)
سیگاری های ضعیف	۱۷ (%۱۷)	۲۷ (%۲۷)
سیگاری های قوی	۳۴ (%۳۴)	۱۸ (%۱۸)
مصرف الکل		
الکلی ها	۵۸ (%۵۸)	۶۸ (%۶۸)
غیر الکلی ها	۴۲ (%۴۲)	۳۲ (%۳۲)
سابقه خانوادگی		
سابقه خانوادگی مثبت	۱۱ (%۱۱)	۱ (%۱)

بازی بر روی ژل، مشاهده می شود. در حالیکه افراد دارای ژنوتیپ جهش یافته هموزیگوت (TT) یک قطعه ۸۸ جفت بازی نشان می دهند و ژنوتیپ هتروزیگوت (CT) این ژن، دو قطعه ۸۸ و ۱۲۰ جفت بازی را نشان می دهد (شکل ۱).

تغییر باز سیتوزین به تیمین در جایگاه اسید نوکلئوتید ۹۳۷ باعث تبدیل کدون CGC به TGC می شود و در نتیجه اسید آمینه آرژنین (Arg) در جایگاه ۲۶۴ پروتئین، به سیستئین (Cys) تبدیل می شود. افراد دارای ژنوتیپ نرمال این پلی مورفیسم (CC) جایگاه برشی برای آنزیم SfaNI ندارند، در نتیجه یک قطعه ۱۲۰ جفت



شکل ۱: آنالیز RFLP ژن CYP19 با استفاده از آنزیم SfaNI. ردیف های ۶-۸، ۱۰ و ۱۱، قطعات ۸۸ و ۱۲۰ bp.

هتروزیگوت CT، ردیف های ۹، ۲، ۱ و ۱۲ قطعه ۱۲۰ bp، هموزیگوت CC، و ردیف های ۷ و ۱۱، هموزیگوت جهش یافته TT، ۸۸ bp.

به چشم می خورد ( $p=0/010$ ). بنابراین، افزایش خطر بیماری در حاملین جابجایی Arg264Cys در ژن CYP19 وجود دارد. در حالی که ارتباط مستقیمی بین ژنوتیپ TT و خطر ابتلا به این بیماری مشاهده نشد. (جدول ۲).

فراوانی ژنوتیپ CT در بین بیماران ۳۷ درصد می باشد که در مقایسه با گروه کنترل (۲۰ درصد) بالاتر بود و لحاظ آماری نیز ارتباط مستقیمی بین این ژنوتیپ و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده شده است ( $p=0/012$ ،  $OR: 2/28$  CI ۱/۲۰-۴/۳۵، ۹۵ درصد). وقتی فراوانی آن با سن افراد نیز مقایسه می گردد این ارتباط بیشتر

جدول ۲: توزیع آلل های ژن CYP19 در بین بیماران و کنترل

ژنوتیپ	بیماران (%)	کنترل (%)	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
CC	۵۹ (۵۹)	۷۳ (۷۳)	۱.۰۰			
CT	۳۷ (۳۷)	۲۰ (۲۰)	۲/۲۸ (۱/۲۰-۴/۳۵)	۰/۰۱۲	۲/۳۵ (۱/۲۳-۴/۴۹)	۰/۰۱۰
TT	۴ (۴)	۷ (۷)	۰/۷۰ (۰/۱۹-۲/۵۳)	۰/۵۹۴	۰/۷۰ (۰/۱۹-۲/۵۴)	۰/۵۹۶
CT + TT	۴۱ (۴۱)	۲۷ (۲۷)	۱/۸۷ (۱/۰۳-۳/۴۰)	۰/۰۳۸	۱/۹۱ (۱/۰۵-۳/۴۹)	۰/۰۳۳

\* با توجه به عوامل خطر

## بحث

کسانی که الکل مصرف می کردند گزارش دادند (۲۵). از طرفی Monenen و همکاران در سال ۲۰۰۶ ارتباط پلی مورفیسم در ژن CYP19A1 را با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات گزارش دادند (۲۶). در مطالعه حاضر که بر روی افراد جمعیت شمال هند انجام گرفت نیز نتایج حاکی از افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات در حاملین ژنوتیپ CT بود که از لحاظ آماری نیز معنی دار ( $p=0/012$ ) گزارش شد. Suzuki و همکاران، نیز در سال ۲۰۰۳، با مطالعه ای که بر روی افراد ژاپنی انجام دادند به این نتیجه رسیدند که خطر ابتلا به سرطان پروستات رابطه مستقیمی با ژنوتیپ های CT و TT در ژن CYP19 دارد ( $p=0/037$ ) که نتایج به دست آمده از مطالعات آنها با بررسی که Modugno و همکاران در سال ۲۰۰۱ بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات در مردان قفقازی انجام دادند همخوانی دارد (۲۷، ۲۸).

در سال ۲۰۱۵ نشان داده شده است که هاپلوتایپ T-A-G در سه SNPs خاص rs2470152- rs10459592- rs4775936 احتمال سرطان پروستات را افزایش می دهند، در حالی که هاپلوتایپ C-C-A این سه پلی مورفیسم کاهش چشمگیری در احتمال وقوع این نوع سرطان نشان می دهد (۲۹). همچنین در مطالعه دیگری که بر روی زنان مبتلا به سرطان سینه

از بین چند پلی مورفیسمی که در ژن CYP19 وجود دارد یکی از آنها تبدیل شدن نوکلئوتید C به T در اگزون ۷ می باشد که باعث تبدیل آمینواسید Arg به Cys در موقعیت ۲۶۴ پروتئین آروماتاز می شود (۲۰). مشخص شده است که این پلی مورفیسم در آسیا، بسیار معمول و متداول است (۲۱). آمینواسید Arg264 در نزدیکی جایگاه فعال آنزیم واقع شده و در نتیجه ممکن است باعث افزایش و یا کاهش سنتز استروژن از آندوژن شود (۲۲، ۲۳).

در سال ۲۰۰۵ با Re-Sequencing ژن آروماتاز انسانی در بین ۴ نژاد مختلف آمریکایی، پلی مورفیسم شایع Arg264Cys ( $rs70519$ ) با فراوانی بیش از ۲/۵ درصد در افراد جمعیت گزارش داده شد. ژنوتیپ هموزیگوت این پلی مورفیسم تنها در دو نژاد آمریکایی-چینی و آمریکایی-آفریقایی گزارش شد، در صورتی که در نژادهای آمریکایی-قفقازی و آمریکایی-مکزیک مشاهده نشد (۲۴). در این بررسی نیز همانند دو نژاد آمریکایی-قفقازی و آمریکایی-مکزیک، هیچ پلی مورفیسمی به صورت هموزیگوت دیده نشد و تنها ۱۳ درصد موارد این پلی مورفیسم را به صورت هتروزیگوت داشتند. Lee و همکاران در سال ۲۰۰۳ ارتباط پلی مورفیسم Arg264Cys در ژن CYP19 را با ابتلا به سرطان پستان در زنان کره ای به ویژه

سرطان‌ها با استفاده از تعداد نمونه‌های بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

#### نتیجه‌گیری

نتایج نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ CT در ژن CYP19 و افزایش احتمال ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد. بر اساس اطلاعات ما، این اولین مطالعه‌ای است که پلی مورفیسم‌های این ژن را در جمعیت هندی مورد بررسی قرار می‌دهد. مطالعات بیشتری برای بررسی ارتباط جهش‌های دیگر این ژن و احتمال ابتلا به سرطان پروستات و دیگر انواع سرطان‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

#### سپاسگزاری

بدین وسیله از آقای دکتر شارما در بخش اورولوژی مرکز PGI، چندینگر، هندوستان که در جمع‌آوری نمونه‌ها ما را یاری نمودند نهایت امتنان و تشکر به عمل می‌آید.

در سال ۲۰۱۲ صورت گرفت ارتباط مستقیم پلی مورفیسم CT با خطر ابتلا به این بیماری نشان داده شد (۳۰). نتایج مطالعات فوق بر روی جمعیت‌های مختلف با مردان مبتلا به سرطان پروستات در جمعیت هند همخوانی دارد. در حالی که در مطالعه‌ای که بر روی زنان ناحیه نووسیبرسیک روسیه صورت گرفت، نشان داد که ارتباط مستقیمی بین پلی مورفیسم در این ژن و افزایش ابتلا به سرطان‌های تخمدان و اندومترال وجود ندارد (۳۱). این نتایج نشان‌دهنده نقش مهم ژن CYP19 در افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات می‌باشد و وجود ژنوتیپ CT می‌تواند به عنوان یک شاخص و مارکر برای پیش‌بینی احتمالی ابتلای افراد به سرطان پروستات مورد استفاده قرار گیرد.

یکی از محدودیت‌های این تحقیق، حجم کم نمونه‌ها می‌باشد که در مطالعات بعدی بررسی این نوع پلی مورفیسم با انواع

#### References:

- 1- Quinn M, Babb P. *Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality*. Part I: international comparisons. *BJU inter* 2002; 90(2): 162-73.
- 2- Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology*. 2003; 62(6): 3-12.
- 3- Boffetta P, Nyberg F. *Contribution of environmental factors to cancer risk*. *British med bulletin* 2003; 68(1): 71-94.
- 4- Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, Chiu BC, Lynch CF, Cohen MB, et al. *Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 1999; 8(1): 53-60.
- 5- Zhou XF, Ding ZS, Liu NB. *Allium vegetables and risk of prostate cancer: evidence from 132, 192 subjects*. *Asian Pacific J cancer prevention: APJCP* 2013; 14(7): 4131-34.
- 6- Mohagheghi MA, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin M. *Cancer incidence in Tehran metropolis: the first report from the Tehran Population-based Cancer Registry, 1998-2001*. *Archiv Iran med* 2009; 12(1): 15-23.
- 7- Pouresmaeili F, Hosseini SJ, Farzaneh F, Karimpour A, Azargashb E, Yaghoobi M, et al. *Evaluation of environmental risk factors for prostate cancer in a population of Iranian patients*. *Asian Pacific J cancer prevention* : APJCP 2013; 15(24): 10603-605.
- 8- Diokno AC. *Epidemiology of prostate cancer*. *West J Med* 1998; 169(2): 111-12.

- 9- Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, Al-Awadi KA, Daor AS, Al-Hunagon A, et al. *Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men*. BJU Int 2005; 96(3): 308-12.
- 10- Parkin DM. *Cancer Registration in Asia in the year 2000*. Past, Present and Future. Asian Pacific J Cancer Prevention 2001; 2(9): 430-533.
- 11- Sim HG, Cheng CW. *Changing demography of prostate cancer in Asia*. Eur J Cancer 2005; 41(6): 834-45.
- 12- Shavers VL, Underwood W, Moser RP. *Race/ethnicity and the perception of the risk of developing prostate cancer*. Am J Prev Med 2009; 37(1): 64-7.
- 13- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.
- 14- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mothers C, Parkin DM. *GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France), 2012*. 127(12): 2893-2917.
- 15- Lee YT. *Better prognosis of many cancers in female: a phenomenon not explained by study of steroid receptors*. J Surg Oncol 1984; 25(4): 255-62.
- 16- Key TJ. *Hormones and cancer in humans*. Mutat Res 1995; 333(1-2): 59-67.
- 17- Balducci L, Khansur T, Smith T, Hardy C. *Prostate cancer: a model of cancer in the elderly*. Arch Gerontol Geriatr 1989; 8(2): 165-87.
- 18- Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangbom W. *X-ray structure of human aromatase reveals an androgen-specific active site*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 118(4-5). p. 197-202.
- 19- Cyp19 SNP. *National center for biotechnology information*; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.
- 20- Bulun SE, Sebastian S, Takayama K, Suzuki T, Sasano H, Shozu M. *The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters*. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5). p. 219-24.
- 21- Hosseini M, Seyed Alinaghi A, Mahmoudi M, Mcfarland W. *A case-control study of risk factors for prostate cancer in Iran*. Acta Med Iran 2010; 48(1): 61-6.
- 22- Kristensen VN, Andersen TI, Lindblom A, Erikstein B, MagnusP, Borresen-Dale AL. *A rare CYP19 (aromatase) variant may increase the risk of breast cancer*. Pharmacogenetics 1998; 8(1). p. 43-8.
- 23- Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, DeVivo I, Colditz GA, Willett WC, et al. *A tetranucleotide repeat polymorphism in CYP19 and breast cancer risk*. Int J Cancer 2000; 87(2). p. 204-10.
- 24- Ma CX, Adjei AA, Salavaggione OE, Coronel J, Pelleymounter L, Wang L, et al. *Human aromatase: gene resequencing and functional genomics*. Cancer Res 2005; 65(23). p. 11071-082.
- 25- Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. *Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China*. Cancer Epidemi Biomarker Prev 2003; 12(7). p. 665-68.

- 26- Mononen N, Seppala EH, Duggal P, Autio V, Ikonen T, Ellonen P. *Profiling genetic variation along the androgen biosynthesis and metabolism pathways implicates several single nucleotide polymorphisms and their combinations as prostate cancer risk factors*. Cancer Res 2006; 66(2). p. 743-47.
- 27- Suzuki K, Nakazato H, Matsui H, Koike H, Okugi H, Kashiwagi B. *Genetic polymorphisms of estrogen receptor alpha, CYP19, catechol-O-methyltransferase are associated with familial prostate carcinoma risk in a Japanese population*. Cancer 2003; 98(7). p. 1411-416.
- 28- Modugno F, Weissfed JL, Trump DL, Zmuda JM, Shea P, Cauley JA, et al. *Allelic variants of aromatase and the androgen and estrogen receptors: toward a multigenic model of prostate cancer risk*. Clin Cancer Res 2001; 7(10). p. 3092-096.
- 29- Kanda S, Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, Huang M, Chiba S. *Effects of functional genetic polymorphisms in the CYP19A1 gene on prostate cancer risk and survival*. Int J Cancer 2015; 136(1). p. 74-82.
- 30- Khvostova EP, Pustylnyak VO, Gulyaeva LF. *Genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes in Siberian women with breast cancer*. Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16(3): 167-73.
- 31- Mikhailova ON, Gulyaeva LF, Prudnikov AV, Gerasimov AV, Krasilnikov SE. *Estrogen- metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk*. Pharmacogenomics J. 2006; 6(3): 189-93.



## ***Frequency of Polymorphism in Aromatase Enzyme Coding Gene with Prostate Cancer Risk in North Indian Population***

***Onsory KH (Ph.D)<sup>1</sup>, Vahabi Barzi N (M.Sc)<sup>2</sup>, Haji Mehdi Nouri Z (M.Sc)<sup>3</sup>, Mousavi M (M.Sc)<sup>4</sup>***

<sup>1</sup>*Biology Department, Faculty of Science, Islamic Azad University, Parand Branch, Parand, Iran*

<sup>2</sup>*Department of Andrology at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran*

<sup>3</sup>*Microbiology Department, Faculty of Science, Islamic Azad University, Ahar Branch, Ahar, Iran*

<sup>4</sup>*Biology Department, Sistan-Bloochestan University, Zahedan, Iran*

***Received:*** 12 Apr 2015

***Accepted:*** 23 Jul 2015

### ***Abstract***

***Introduction:*** The final step of biochemical rout of estrogen production leads to formation of aromatase, which is a key enzyme applied for estrogen synthesis in males. This enzyme converts androstenedione and testosterone hormones into estrone and estradiol-β17, respectively. One of the most important polymorphism of CYP19 gene is a C toT variation in exon 7 resulting in an Arg to Cys amino acid exchange in 264-position of aromatase protoein, which has been shown to be prevalent in Asia. Therefore, this study aimed to evaluate rs700519 polymorphism in the males suffering from prostate cancer among the North Indian population.

***Methods:*** In this case-control study, DNA was extracted and PCR-RFLP analysis of CYP19 gene was performed on 100 prostate cancer patients and 100 matching controls admitted to the Postgraduate Institute of Medical Science and Research in India. Moreover, the study data were analyzed using the SPSS software (version, 19).

***Results:*** The CT genotype was significantly associated with prostate cancer risk (OR: 2.28, 95 % CI: 1. 20-4.35, P=0.012), whereas no significant association was detected between the TT genotype and prostate cancer risk (OR: 0.70, 95% CI: 0.19-2.54, P=0.596). Moreover, no relationship was observed between the disease stage and grade with the risk of prostate cancer in the studied population (P>0.05).

***Conclusion:*** The study findings revealed that CT genotype seems to be more associated with prostate cancer compared to the other genotypes. The increased risk of prostate cancer is associated with Arg264Cys substitution in the CYP19 gene.

***Keywords:*** CYP19 gene; PCR-RFLP; Prostate cancer

#### ***This paper should be cited as:***

Onsory KH, Vahabi Barzi N, Haji Mehdi Nouri Z, Mousavi M. ***Frequency of Polymorphism in Aromatase Enzyme Coding Gene with Prostate Cancer Risk in North Indian Population.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(7): 660-68.

***\*Corresponding author: Tel: +989191020890, Email: onsory@gmail.com***