

## بررسی ارتباط پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs1051730 ژن *CHRNA3* و ابتلا به سرطان ریه در بیماران ایرانی

محبوبه احمدی<sup>۱</sup>، سید محمد مشتاقیون<sup>۲\*</sup>، علی فلاحتی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

**مقدمه:** ناحیه کروموزومی 15q24/15q25.1 در طی سال های اخیر به عنوان یک جایگاه حساسیت نسبت به سرطان ریه معرفی شده است. این ناحیه شامل ژن های *CHRNA3*، *CHRNA5* و *CHRNA4* می باشد که کدکننده زیر واحدهای گیرنده های استیل کولین نیکوتینی در مغز و ریه ها می باشند. ارتباط بین پلی مورفیسم های متعدد موجود در این ژن ها با خطر ابتلا به سرطان ریه به طور گسترده مورد ارزیابی قرار گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم C>T rs1051730 در ژن *CHRNA3* با خطر ابتلا به سرطان ریه در بیماران ایرانی می باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی، با استفاده از روش PCR-RFLP و تعیین توالی به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs1051730 C>T و خطر ابتلا به سرطان ریه در ۹۶ بیمار مبتلا به سرطان ریه و ۱۰۰ فرد کنترل پرداخته شد. آنالیز وابستگی ژنوتیپ ها و آلل ها با بیماری در مقایسه با گروه کنترل، توسط نرم افزار آماری تخصصی R پکیج SNP assoc و تست های آماری شامل رگرسیون لجستیک، نسبت شانس، حدود اطمینان و  $\chi^2$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** مقایسه فراوانی های آللی و ژنوتیپی در دو گروه بیمار و کنترل تفاوت چندانی بین این دو گروه نشان نداد ( $p=0/19$ ،  $p=0/36$ ). با بررسی های آماری نیز ارتباط معنی داری بین این پلی مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان ریه در جمعیت مورد بررسی مشاهده نشد ( $p=0/194$ ،  $OR=0/566$ ،  $CI=0/239-1/342$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج این بررسی نشان دهنده عدم وجود ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم rs1051730 C>T و خطر ابتلا به سرطان ریه در جمعیت مورد بررسی بود. با این وجود، با توجه به نتایج متفاوت به دست آمده از جمعیت های سایر مطالعات، بررسی های بیشتر به همراه افزایش حجم نمونه مورد بررسی توصیه می شود.

**واژه های کلیدی:** سرطان ریه، rs1051730، *CHRNA3*، PCR-RFLP

**ارجاع:** احمدی محبوبه، مشتاقیون سید محمد، فلاحتی علی. بررسی ارتباط پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs1051730 ژن *CHRNA3* و ابتلا به

سرطان ریه در بیماران ایرانی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۷): ۵۹۹-۶۰۶

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد

۲- استادیار، گروه زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد

۳- استادیار، گروه زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۳۵۳۱۲۳۲۶۵۵، پست الکترونیکی: moshtaghiun@yazd.ac.ir؛ کدپستی: ۸۹۱۵۸۱۸۴۱۱

## مقدمه

سرطان ریه یکی از شایع ترین سرطان های شناخته شده در طی سال های اخیر می باشد که بالاترین میزان مرگومیر ناشی از سرطان را در سطح جهانی به خود اختصاص داده است (۱,۲). این نوع سرطان مسئول ۳۳٪ از مرگ های ناشی از سرطان در جهان می باشد (۳). ۹۵٪ از تومورهای اولیه ریوی کارسینومها (Carcinoma) می باشند که از اپی تلیوم برونشیاال منشأ می گیرند، در حالی که کارسینوئید برونشی (Bronchial Carcinoid)، بدخیمی های مزانشیمی، لنفوما (Lymphomas) و برخی ضایعات خوش خیم، ۵٪ باقی مانده را تشکیل می دهند (۱). متأسفانه پیش آگهی این بیماری ضعیف می باشد و بیماری اغلب زمانی تشخیص داده می شود که تومورها به بقیه نقاط بدن انتشار پیدا کرده اند. در بیش از ۵۰٪ از بیماران در زمان تشخیص تهاجم به بقیه بافت ها دیده می شود و در یک چهارم آنها درگیری گره های لنفاوی نیز مشاهده می شود (۲, ۱). میزان بقای پنج ساله این بیماری در کل ۱۵٪ و میانگین سن تشخیص این بیماری معمولاً بالاتر از هفتاد سال می باشد (۳, ۲). همانند دیگر انواع سرطان ها، عوامل محیطی و زمینه ژنتیکی افراد در ایجاد سرطان ریه نقش مهمی را دارا می باشند (۴).

از بین عوامل محیطی، مصرف سیگار تا به امروز به عنوان مهم ترین ریسک فاکتور در ایجاد سرطان ریه شناخته شده است و علت بیش از ۸۰ درصد از موارد ابتلا به این نوع سرطان می باشد (۵,۶). با مطالعات گسترده ژنومی که اخیراً بر روی گروه های مختلف جمعیتی صورت گرفته است، جایگاه کروموزومی 15q24/15q25.1، که شامل ژن هایی مثل *CHRNA5*، *CHRNB4* و *CHRNA3* می باشد، به عنوان یک ناحیه حساس مرتبط با سرطان ریه، معرفی شده است. این ژن ها، کدکننده زیرواحدهای گیرنده های استیل کولین نیکوتینی در مغز و بافت اپی تلیوم ریه ها می باشند. این جایگاه هم چنین با تعداد سیگار مصرفی در روز و وابستگی به سیگار نیز ارتباط نشان می دهد (۷). یک گیرنده استیل کولین نیکوتینی از ۵ زیرواحد تشکیل شده است که در اطراف یک حلقه مرکزی قرار گرفته و کانالی را در غشاء سلولی تشکیل می دهند. این گیرنده ها علاوه

بر استیل کولین، به مشتقات کارسینوژن موجود در سیگار مثل نیکوتین و نیتروزآمین نیز توانایی اتصال دارند (۶). به طوری که دیده شده واریانت های ژنی موجود در ژن *CHRNA3*، با خطر ابتلا به سرطان ریه ارتباط نزدیکی را نشان می دهند (۸). مطالعات مختلفی در گذشته انجام شده که نشان دهنده تأثیر پلی مورفیسم های این ژن در افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه در برخی از جمعیت ها می باشد (۱۶-۴).

بر طبق مطالعات اپیدمیولوژی بین تاریخچه خانوادگی و افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه همراهی قوی وجود دارد که مشخص کننده تأثیر استعداد ژنتیکی افراد در ابتلا به سرطان است (۱). سرطان ریه، یک بیماری هتروژنیک می باشد که ترکیب ژنتیکی افراد در ژن های مختلف بر روند پیشرفت بیماری تأثیر می گذارد (۱۷). بنابراین مطالعه تغییرات ژنتیکی موجود در ژن های هدف در افراد جوامع مختلف و بررسی پیوستگی احتمالی آن ها با سرطان ریه می تواند در تشخیص زود هنگام، پیش آگهی، روند پیشرفت و درمان بیماری تأثیر به سزایی داشته باشد. در این مطالعه ما به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم rs1051730 موجود در ژن *CHRNA3* و خطر ابتلا به سرطان ریه در گروهی از بیماران مبتلا به سرطان ریه از جمعیت ایران پرداختیم.

## روش بررسی

در این مطالعه که به صورت مورد-شاهدی صورت گرفت، نمونه خون ۹۶ بیمار مبتلا به سرطان ریه و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. نمونه های خون بیماران بین سال های ۹۴ تا ۹۵ از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید صدوقی شهر یزد جمع آوری شدند. برنامه مورد مطالعه به تصویب شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه یزد رسیده و کلیه موازین اخلاقی ملی و بین المللی رعایت شده و از تمام شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی اخذ شد. نمونه های شاهد نیز از افراد سالم و بدون سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان مراجعه کننده به آزمایشگاه پاستور شهر یزد انتخاب گردیدند. حتی الامکان سعی گردید دو گروه از نظر سن، جنس، شغل و استعمال سیگار با هم مطابقت داشته باشند.

۳۰ دقیقه و با ولتاژ ۱۰۰ ولت الکتروفورز گردید و پس از آن با استفاده از دستگاه ژل داکيومنت نمونه‌ها مشاهده و عکس برداری از آن‌ها صورت گرفت.

پس از مشاهده محصولات PCR بر روی ژل آگارز، برش نمونه‌ها توسط آنزیم محدودگر DraI صورت گرفت. این آنزیم قادر است بین دو نوکلئوتید A و T در توالی 5'TTTAA3' ایجاد برش کند. در صورت وجود نوکلئوتید A در جایگاه پلی مورفیسم، آنزیم توالی مورد نظر را شناسایی کرده و هضم آنزیمی صورت می‌گیرد. مواد لازم جهت انجام واکنش هضم در هر میکروتیوپ طبق پروتکل مربوطه به یکدیگر اضافه گردید و واکنش هضم به مدت ۴۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد صورت گرفت. در نهایت محصولات واکنش آنزیمی روی ژل آگارز ۳ درصد بارگذاری شده و جداسازی قطعات حاصل از برش توسط تکنیک الکتروفورز به مدت ۱ ساعت صورت گرفت. در حضور نوکلئوتید A در جایگاه پلی مورفیسم، برش محصولات PCR صورت گرفته و قطعات ۲۴ و ۱۵۲ جفت بازی حاصل بر روی ژل از یکدیگر جدا شده و در صورت وجود نوکلئوتید G در این جایگاه، محصول ۱۷۶ جفت بازی PCR بدون برش بر روی ژل آگارز مشاهده می‌شد.

پس از مشاهده نتایج RFLP، حداقل سه مورد از هر یک از نمونه‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مشاهده شده به همراه آغازگر برگشت به منظور تأیید نتایج برش آنزیمی و هم چنین بررسی سایر تغییرات ژنتیکی احتمالی، برای تعیین توالی فرستاده شدند. با بررسی کروماتوگرام نمونه‌های تعیین توالی شده، نتایج تعیین توالی با نتایج حاصل از تکنیک RFLP مطابقت داشت.

### تجزیه و تحلیل آماری

به منظور بررسی توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم C>T ۱۰۵۱۷۳۰ بین دو گروه افراد سالم و بیمار از مدل آماری رگرسیون لجستیک استفاده شد. متغیر وابسته در این مدل، وضعیت ابتلا به بیماری (سالم یا بیمار) در نظر گرفته شد. نسبت بخت ژنوتیپی و آللی با در نظر گرفتن ژنوتیپ GG و آلل G به عنوان رفرنس محاسبه شد. حدود اطمینان ۹۵ درصدی

پس از تکمیل پرسش نامه و کسب رضایت از افراد، مقدار ۵ml نمونه خون محیطی بیماران و افراد کنترل در لوله‌های استریل حاوی EDTA جمع‌آوری و جهت بررسی‌های بعدی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. مرحله استخراج DNA توسط کیت استخراج DNA از خون (Kawsar Biotech (Co. انجام شد و پس از آن، با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر مقدار، خلوص و غلظت DNA استخراج شده سنجیده شد.

برای قطعه ژنی *CHRNA3* آغازگرهایی سفارش داده شدند. توالی آغازگرهای مورد استفاده در این مطالعه از مقاله‌ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Lei Yang و همکاران منتشر شده بود (۴)، برداشت گردید. پرایمر Forward مورد استفاده در این مطالعه طوری طراحی شده بود که در انتهای ۳' خود دارای یک Mismatch باشد، بدین صورت که در انتهای ۳' این پرایمر به جای نوکلئوتید A، نوکلئوتید T قرار داشت که این تغییر به منظور ایجاد جایگاه برش آنزیم محدودگر مورد استفاده در این مطالعه صورت گرفته بود.

توالی پرایمرهای استفاده شده به ترتیب شامل: پرایمر Forward (5'GCCATCATCAAAGCCCCAGGCTT3') و پرایمر Reverse (5'GGCAGGTAGAAGACGAGCAC3') بود. تکثیر قطعه DNA مورد نظر با استفاده از واکنش PCR صورت گرفت. هر واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس (Amplicon-Pishgam)، ۹ میکرولیتر آب دیونیزه استریل، ۱ میکرولیتر از پرایمر رفت، ۱ میکرولیتر از پرایمر برگشت و ۱/۵ میکرولیتر از DNA الگو بود.

تکثیر DNA با استفاده از دستگاه ترموسایکلر Primus 25, (Peqlab, Germany) تحت شرایط دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد و ۳۰ سیکل با برنامه دناتوراسیون ثانویه به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، مرحله اتصال DNA به مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۶۳ درجه سانتی‌گراد، تکثیر به مدت ۴۰ ثانیه در دمای ۷۲ درجه و تکثیر نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد انجام شد. سپس ۵ میکرولیتر از هر محصول PCR روی ژل آگارز ۱/۵ درصد حاوی اتیدیوم برآمید بارگذاری شد. ژل آگارز به مدت

مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. دو گروه از نظر سن، جنس، شغل و استعمال سیگار با هم مطابقت داشتند. پس از استخراج DNA و انجام تکنیک‌های PCR، RFLP و بررسی الگوهای بانندی به دست آمده و تعیین توالی هموزیگوت‌ها و هتروزیگوت‌های مشاهده شده، وجود پلی مورفیسم و ژنوتیپ هر فرد مشخص گردید. اندازه قطعات مشاهده شده در ژل الکتروفورز محصولات هضمی محدودگر جهت تعیین ژنوتیپ افراد در شکل ۱ و جدول ۱ آمده است. قطعه ۲۴ جفت بازی به علت کوچک بودن و غلظت پایین رنگ نگرفته است یا از ژل خارج شده است.

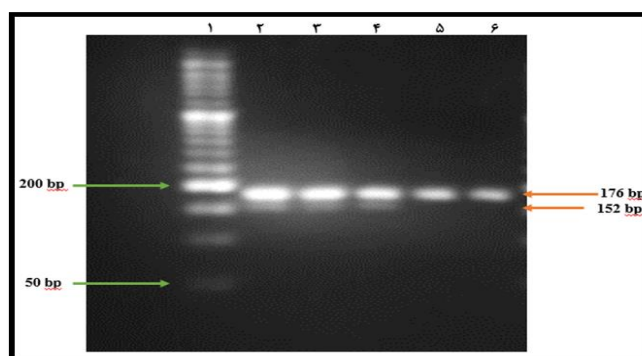
نسبت‌های بخت نیز برآورد گردید. از آزمون مربع کای برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ استفاده شد. از نرم افزار R (پکیج SNP assoc) برای انجام آنالیزهای تخصصی استفاده شد. سطح اطمینان در آزمون‌های آماری ۵ درصد در نظر گرفته شد. **ملاحظات اخلاقی**  
پروپوزال این تحقیق به تایید شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه یزد رسیده است.

## نتایج

در مجموع ۱۹۶ فرد (۹۶ نفر بیمار و ۱۰۰ نفر سالم) در این

جدول ۱: الگوی هضمی قطعات حاصل از تکنیک RFLP در ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم rs1051730

ژنوتیپ پلی مورفیسم rs1051730	تعداد و اندازه قطعات
هموزیگوت AA	قطعات ۲۴ و ۱۵۲ جفت بازی
هتروزیگوت GA	قطعات ۲۴، ۱۵۲ و ۱۷۶ جفت بازی
هموزیگوت GG	یک قطعه ۱۷۶ جفت بازی



شکل ۱: الکتروفورز محصولات RFLP

ستون ۱: نشانگر اندازه، ستون‌های ۲ تا ۴: هتروزیگوت‌های GA، ستون‌های ۵ و ۶: هموزیگوت‌های GG

و گروه بیمار (۶۲٪) تفاوت معنی‌داری بین فراوانی‌های ژنوتیپی و آلی این پلی مورفیسم در دو گروه مشاهده نشد ( $p=0/194$ ) و پلی مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان ریه در جمعیت مورد بررسی بود.

فراوانی‌های ژنوتیپی و آلی در دو گروه بیمار و کنترل، مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۲ و ۳). در این مطالعه ژنوتیپ AA در هیچ یک از دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد. از مقایسه فراوانی ژنوتیپ GG در بین دو گروه کنترل (۲۶٪) و بیمار (۳۸٪)، و همچنین فراوانی ژنوتیپ GA در گروه کنترل (۷۴٪)

جدول ۲: مقایسه فراوانی ژنوتیپی گروه بیمار نسبت به گروه کنترل

Genotype	Case n=۹۶	Control n=۱۰۰	P-value	OR (%۹۵ CI)
GG	۳۶(%۳۸)	۲۶(%۲۶)		Ref.
GA	۶۰(%۶۲)	۷۴(%۷۴)	۰/۱۹۴	۰/۵۶۶(۰/۲۳۹-۱/۳۴۲)
AA	.	.	-	-

مقدار  $P < ۰/۰۵$  از نظر آماری معنی دار است.

جدول ۳: مقایسه فراوانی آلی گروه بیمار نسبت به گروه کنترل

Allele	Case n=۹۶	Control n=۱۰۰	P-value	OR (%۹۵ CI)
G	۱۳۲(%۶۹)	۱۲۶(%۶۳)		Ref.
A	۶۰(%۳۱)	۷۴(%۳۷)	۰/۳۶۶	۰/۷۶۰(۰/۴۱۸-۱/۳۸۰)

مقدار  $P < ۰/۰۵$  از نظر آماری معنی دار است.

### بحث

پلی مورفیسم‌های موجود در ناحیه کروموزومی 15q24/15q25.1 و خطر ابتلا به سرطان ریه، این ناحیه به طور گسترده در جمعیت‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. ژن *CHRNA3* در جایگاه کروموزومی 15q24 قرار دارد و زیرواحد  $\alpha 3$  گیرنده استیل کولین نیکوتینی را کد می‌کند. برخی پلی‌مورفیسم‌های این ژن با افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه ارتباط دارند. به طوری که مشاهده شده این پلی‌مورفیسم‌ها در نهایت بر عملکرد گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی تأثیر گذاشته و باعث کاهش یا افزایش ریسک ابتلا به سرطان ریه می‌شود.

در این مطالعه ما به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs1051730 موجود در ژن *CHRNA3* و خطر ابتلا به سرطان ریه در گروهی از بیماران مبتلا به سرطان ریه از جمعیت ایران پرداختیم و بین وجود این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان ریه در جمعیت مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. مطالعات مختلفی در گذشته انجام شده که نشان دهنده تأثیر این پلی‌مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه در برخی از جمعیت‌ها می‌باشد (۴). در سال ۲۰۰۸، Pengyuan Liu و همکاران با بررسی ۱۹۴ فرد مبتلا به سرطان ریه و ۲۱۹ فرد کنترل، مشاهده کردند بیماران با سابقه خانوادگی، که هر دو کپی پلی‌مورفیسم rs1051730 را نیز داشتند خطر افزایش یافته‌ای را برای ابتلا به سرطان ریه نشان دادند (۱۲). هم چنین در سال ۲۰۱۲، Mingliang Gu و همکاران در یک مطالعه

سرطان ریه شایع‌ترین سرطان شناخته شده در طی سال‌های اخیر است، به طوری که سالانه بیش از یک میلیون بیمار مبتلا به این نوع سرطان در سطح جهانی شناسایی می‌شود. اگر چه مصرف تنباکو، به عنوان رایج‌ترین علت این نوع سرطان شناخته شده است، با این وجود ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان ریه افرادی هستند که هرگز سیگار مصرف نکرده‌اند. به علاوه گاهی این نوع سرطان در چندین عضو از یک خانواده دیده می‌شود که همه این‌ها پیشنهاد کننده تأثیر عوامل ژنتیکی و سایر عوامل محیطی در خطر ابتلا به سرطان ریه است (۹). با وجود تمام تلاش‌های انجام شده جهت کشف فاکتورهای ژنتیکی درگیر در سرطان ریه، ژن‌های آغازگر و واریانت‌های ژنتیکی مؤثر در توسعه این بیماری هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۱۰). تغییراتی که در برخی از مسیرهای سیگنالینگ مهم سلولی ایجاد می‌شود از عوامل مهم ابتلا به سرطان ریه می‌باشد. این مسیرها می‌توانند هدف‌های بالقوه‌ای برای مهارکننده‌های شیمیایی و داروهای شیمی درمانی باشند. به علاوه مطالعات گسترده در این زمینه نشان دهنده نقش برجسته پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در کاهش و یا افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه می‌باشد. این SNP ها می‌توانند به عنوان مارکرهای مولکولی، در ردیابی زودهنگام، تشخیص و پیش‌آگهی بیماری و حساسیت به درمان بسیار سودمند باشند (۱۱). به دلیل ارتباط قوی بین

نیز ضروری است که تفاوت‌های نژادی و فاکتورهای محیطی نقش به‌سزایی را در ایجاد انواع سرطان دارا می‌باشند و احتمالاً به همین دلیل و از برهم کنش عوامل محیطی با زمینه ژنتیکی اثرات متفاوتی در جمعیت‌های مختلف مشاهده می‌شود و در چنین مطالعاتی در نظر گرفتن چنین فاکتورهایی ضروری می‌باشد. بنابراین بررسی سایر پلی مورفیسم‌های شناخته شده در این ژن و سایر ژن‌های ناحیه کروموزومی 15q24/15q25.1 در جمعیت‌های بزرگتر در مطالعات بعدی، می‌تواند در تعیین مارکرهای ژنتیکی مؤثر در این بیماری در جمعیت ایرانی راه‌گشا باشد.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد ژنتیک سرکار خانم محبوبه احمدی می‌باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه یزد به انجام رسیده، که بدین وسیله مراتب سپاسگزاری به عمل می‌آید.  
تعارض در منافع: وجود ندارد

گسترده ژنومی دریافتند که این پلی مورفیسم یکی از ریسک فاکتورهای ابتلا به سرطان ریه در جمعیت قفقازی می‌باشد، در صورتی که در جمعیت‌های آسیای شرقی چنین اثری دیده نشد (۱۰).

Lei Yang و همکاران، در سال ۲۰۱۲ گزارش کردند که rs1051730 نقشی در افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه در جمعیت چین ندارد (۴)، در سال ۲۰۱۴، Ping He و همکاران، با بررسی پنج پلی مورفیسم موجود در ژن *CHRNA3*، از جمله rs1051730، گزارش کردند که پلی مورفیسم‌های مورد نظر در افزایش خطر ابتلا به آدنوکارسینومای ریوی به خصوص در زنان غیرسیگاری در جمعیت چینی نقش دارند (۱۳).

### نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های مطالعه حاضر بین وجود پلی مورفیسم rs1051730 و خطر ابتلا به سرطان ریه در جمعیت مورد بررسی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. این عدم معنی‌داری می‌تواند به واسطه کوچک بودن اندازه نمونه مطالعه شده به واسطه محدودیت زمان نمونه‌گیری باشد. البته ذکر این نکته

### References:

- 1- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins basic pathology: Elsevier Health Sciences; 2012.*
- 2-De Groot P, Munden RF. *Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention.* Radiologic Clinics North America 2012; 50(5): 863-76.
- 3-Liu P, Vikis HG, Lu Y, Wang Y, Schwartz AG, Pinney SM, et al. *Cumulative effect of multiple loci on genetic susceptibility to familial lung cancer.* Cancer Epidemiology Biomarkers & Prev 2010; 19(2): 517-24.
- 4-Bharti M, Yashila G. *Lung Cancer and Nicotine.* J Chromatogr Sep Tech 2016; 7: 2.
- 5-Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, Hinrichs AL, Grucza RA, Xuei X, et al. *Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence.* Am J Psychiatry 2008; 165(9): 1163-71.
- 6-Bo S, Meiqi S, Jinfeng M, Zhuan H, Guochun C, Jianwei L, et al. *Relationship between Polymorphism of Nicotinic Acetylcholine Receptor Gene CHRNA3 and Susceptibility of Lung Cancer.* J Inter Translational Med 2013; 1(3): 107-11.
- 7-Geral V. *Genetic Polymorphisms in the Nicotinic Receptors and Lung Cancer: an Overview.* Brazilian J Cancerology 2011; 57(3): 421-8.



- 8-Gu M, Dong X, Zhang X, Wang X, Qi Y, Yu J, et al. ***Strong association between two polymorphisms on 15q25. 1 and lung cancer risk: a meta-analysis.*** PLoS One 2012; 7(6): e37970.
- 9-Hansen HM, Xiao Y, Rice T, Bracci PM, Wrensch MR, Sison JD, et al. ***Fine mapping of chromosome 15q25. 1 lung cancer susceptibility in African-Americans.*** Hum Mol Genet 2010; 19(18): 3652-61.
- 10- He P, Yang XX, He XQ, Chen J, Li FX, Gu X, et al. ***CHRNA3 polymorphism modifies lung adenocarcinoma risk in the Chinese Han population.*** Int J Mol Sci 2014; 15(4): 5446-57.
- 11- Kim WJ, Oh YM, Kim TH, Lee JH, Kim EK, Lee JH, et al. ***CHRNA3 variant for lung cancer is associated with chronic obstructive pulmonary disease in Korea.*** Respiration 2012; 86(2): 117-22.
- 12- Kita-Milczarska K, Sieminska A, Jassem E. ***Association Between CHRNA3 and CHRNA5 Nicotine Receptor Subunit Gene Variants and Nicotine Dependence in an Isolated Population of Kashubians in Poland.*** Med Sci Monit 2016; 22: 1442-50.
- 13- Le Marchand L, Derby KS, Murphy SE, Hecht SS, Hatsukami D, Carmella SG, et al. ***Smokers with the CHRNA lung cancer-associated variants are exposed to higher levels of nicotine equivalents and a carcinogenic tobacco-specific nitrosamine.*** Cancer Res 2008; 68(22): 9137-40.
- 14- Spitz MR, Amos CI, Dong Q, Lin J, Wu X. ***The CHRNA5-A3 region on chromosome 15q24-25.1 is a risk factor both for nicotine dependence and for lung cancer.*** J National Cancer Institute 2008; 100(21): 1552-6.
- 15- Wang Y, Broderick P, Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. ***Chromosome 15q25 (CHRNA3-CHRNA5) variation impacts indirectly on lung cancer risk.*** PLoS One 2011; 6(4): e19085.
- 16- Yang L, Qiu F, Lu X, Huang D, Ma G, Guo Y, et al. ***Functional polymorphisms of CHRNA3 predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese.*** PLoS One 2012; 7(10): e46071.
- 17-Artandi SE, DePinho RA. ***Telomeres and telomerase in cancer.*** Carcinogenesis 2010; 31(1):9-18.

## Association of the *CHRNA3* rs1051730 single nucleotide polymorphism with lung cancer risk in Iranian patients

Mahboobeh Ahmadi<sup>1</sup>, Seyed Mohammad Moshtaghioun<sup>\*1</sup>, Ali Falahati<sup>1</sup>

### Original Article

**Introduction:** Recent studies identified the 15q14/15q25 chromosomal region as a susceptibility locus to lung cancer. This region includes *CHRNA3*, *CHRNA5* and *CHRNA4*, genes, which coding for nicotinic acetylcholine receptor subunits in lungs and brain. The relationship between several polymorphisms in this locus and lung cancer risk has been widely investigated. The aim of this study was to survey the association of *CHRNA3* rs1051730 C>T polymorphism with the risk of lung cancer in Iranian patients.

**Methods:** In this case-control study 96 lung cancer cases in comparison to 100 healthy controls were investigated for the frequency of rs1051730 C>T polymorphism using PCR-RFLP and DNA sequencing methods. The association between the genotypes and allele frequencies with lung cancer was analyzed using chi square and binary logistic regression by SPSS version 22 software.

**Results:** Allele and genotype frequencies of this SNP was not significantly different between case and control groups. The results of this study indicated no significant association between this polymorphism and lung cancer risk in the population studied (OR = 0.566, 95% CI = 0.239-1.342, P= 0.194).

**Conclusion:** Our results showed no significant association between polymorphism rs1051730 C>T and lung cancer risk in the population studied. However, according to the different results obtained from the populations of other studies, further studies are recommended along with an increase in the sample size.

**Keywords:** Lung cancer, rs1051730, *CHRNA3* gene, PCR-RFLP.

**Citation:** Ahmadi M, Moshtaghioun SM, Falahati A. Association of the *CHRNA3* rs1051730 single nucleotide polymorphism with lung cancer risk in Iranian patients. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(7): 599-606

<sup>1</sup>Biology Department-Faculty of Science-Yazd University-Yazd-Iran

**Corresponding author:** Tel: 03531232655, Email: moshtaghiun@yazd.ac.ir