مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۵، شماره ۴، تیر ۱۳۹۶
صفحه: ۲۸۶-۲۷۹

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 25, No.4, Jul 2017
Pages: 279-286

# بررسی چندشکلی IVS2nt-124A/G ژن *FasL* در بیماران مبتلا به سرطان پستان

**پریسا پورحیدر[۱]، محمدعلی حسین‌پور فیضی*[۲]، رضا صفرعلیزاده[۳]، ناصر پولادی[۴]، ریحانه روان‌بخش گاوگانی[۵]**

**چکیده**

**مقدمه:** سرطان پستان رایج‌ترین بدخیمی است که زنان را در سراسر جهان متأثر می‌کند. همچنین این بیماری یکی از فراوان‌ترین بدخیمی‌ها در بین زنان ایرانی است. آپوپتوز مکانیسمی شناخته‌شده برای مقابله با سرطان است که دارای مسیرهای داخلی و خارجی است. یکی از این مسیرهای خارجی، سیستم گیرنده- لیگاند *Fas* است که در پیام‌رسانی آپوپتوز در بسیاری از انواع سلولی خصوصاً در سلول‌های ایمنی نقش کلیدی ایفا می‌کند. اختلال در این مسیر موجب القای تومورزایی می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که وجود چندشکلی در ژن‌های مربوط به این مسیر میزان بیان آن‌ها را در سرطان‌های مختلف تحت تأثیر قرار می‌دهد. چندشکلی در ژن *FasL* نیز می‌تواند بر بیان آن تأثیر گذاشته و موجب خطر سرطان پستان شود. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط چندشکلی IVS2nt-124A/G در ژن *FasL* و استعداد ابتلا به سرطان پستان بود.

**روش بررسی:** این مطالعه‌ی مورد- شاهدی با استفاده از ۱۰۰ نمونه سرطان پستان و ۱۰۰ نمونه فرد سالم از استان آذربایجان شرقی انجام شد. بعد از استخراج DNA، تعیین ژنوتیپ با استفاده از روش ARMS-PCR صورت گرفت.

**نتایج:** توزیع ژنوتیپی افراد سالم و بیمار برای ژنوتیپ AA به ترتیب ۴۴/۰٪ و ۶۰/۰٪ بود و تفاوت آماری معنی‌داری در این توزیع مشاهده گردید (P<۰/۰۵). درصد ژنوتیپ AG در افراد کنترل بیش‌تر از افراد بیمار بود (۵۰/۰٪ و ۳۳/۰٪) و تفاوت آماری بین این دو معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). در مورد ژنوتیپ GG و توزیع آللی بین افراد سالم و بیمار هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهند که ژنوتیپ AA با خطر افزایش سرطان پستان در بیماران سرطان پستان آذربایجان شرقی در ارتباط است.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، چندشکلی، ژن *FasL*

**۱- دانشجوی ارشد ژنتیک، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز**
**۲- استاد رادیوبیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز**
**۳- دانشیار ژنتیک مولکولی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز**
**۴- استادیار زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز**
**۵- دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز**
***(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۸۴۱۳۳۳۵۲۱۶۱+، پست الکترونیکی:** pourfeizi@eastp.ir

**تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۱۳** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱/۱۷**

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

**مقدمه**

سرطان پستان یکی از رایج‌ترین نئوپلاسم‌های انسانی است که تقریباً یک‌چهارم همه سرطان‌ها را بین زنان در جهان و ۲۷ درصد از سرطان‌ها را در کشورهای توسعه‌یافته با سبک زندگی غربی شامل می‌شود (۱). در واقع سرطان پستان دومین دلیل مرگ در زنان بعد از سرطان ریه است (۲). افزایش نرخ وقوع سرطان پستان، آن را به یکی از فراوان‌ترین بدخیمی‌ها در بین زنان ایرانی تبدیل کرده است. علاوه بر این، این سرطان زنان ایرانی را حداقل یک دهه زودتر از دیگر همتایان‌شان در کشورهای توسعه‌یافته تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳). دانش در مورد سبب‌شناسی سرطان پستان به منظور شناسایی زنان با خطر بالا می‌تواند بسیار سودمند باشد (۴). از عواملی که در افزایش خطر سرطان پستان دخیل هستند، می‌توان به عوامل هورمونی، عوامل ژنتیکی و سبک زندگی اشاره کرد (۲). عوامل ژنتیکی به این دلیل حائز اهمیت هستند که سرطان پستان وراثتی بین افراد دیگر در خانواده نیز تظاهر می‌یابد. از طرف دیگر فردی که آسیب‌های خوش‌خیم پستان را بروز می‌دهد، بیشتر در معرض ابتلا به این سرطان خواهد بود (۵). آمارها نشان می‌دهند که ۱۰-۵ درصد سرطان‌های پستان به دلیل جهش‌های ژن‌های اوتوزوم غالب است. سه مورد از ژن‌های با خطر بالای سرطان پستان، *BRCA1*،*BRCA2* و TP53 هستند. این ژن‌ها به عنوان مهارکننده‌های توموری عمل می‌کنند. علاوه بر این ژن‌های با نفوذ بالا، تعدادی از ژن‌های با نفوذ کم نیز منجر به توسعه سرطان پستان می‌شوند (۶). آپوپتوز نوعی مشخص و متمایز از مرگ سلولی است که سلول‌های غیرضروری و مضر را با به راه انداختن برنامه‌ی خودکشی نابود می‌کند و عدم تنظیم آن به بیماری‌هایی شامل اختلالات تکوینی، تومورزایی و بیماری‌های ایمنی منجر می‌شود (۷). مکانیسم‌های آپوپتوز آبشاری از حوادث مولکولی وابسته به انرژی را شامل می‌شوند. دو مسیر برای آپوپتوز وجود دارد: مسیر گیرنده‌های مرگ و مسیر میتوکندریایی. این دو مسیر در نهایت هم‌گرایی پیدا می‌کنند و به مسیر اجرایی آپوپتوز ختم می‌شوند که با استفاده از کاسپازها صورت می‌گیرد (۸). در مسیر خارجی وابسته به سیستم *Fas/FasL*، با اتصال *Fas* به لیگاند طبیعی‌اش، *FasL*، مسیر مربوط به گیرنده‌های مرگ به راه می‌افتد و با فراخوانی مولکولی *FADD* و تشکیل کمپلکس DISC موجب فعال شدن کاسپاز-۸ و در نهایت کاسپازهای اجرایی می‌شود (۹). ژن *FasL* در انسان بر روی کروموزوم 1q23 قرار دارد و از ۴ اگزون تشکیل شده است و پروتئین انتقال غشایی نوع ۲ را کد می‌کند. بیان پروتئین این ژن به سلول‌های خاصی از سیستم ایمنی مثل سلول‌های T، NK (Natural Killer)، لنفوسیت‌های نفوذکننده‌ی تومور محدود می‌شود (۱۰). تا به حال، در مورد چندشکلی‌های ژن *FasL* مطالعاتی انجام شده است که یکی از این چندشکلی‌ها تغییر A به G در اینترون ۲ در جایگاه نوکلئوتید ۱۲۴- است که ارتباط عملکردی در مورد این چندشکلی گزارش نشده است اما ارتباط آن با چندین بیماری سنجیده شده است. هدف از پژوهش حاضر بررسی ارتباط چندشکلی IVS2nt-124A/G ژن *FasL* با خطر سرطان پستان در زنان مبتلا در استان آذربایجان شرقی است.

**روش بررسی**

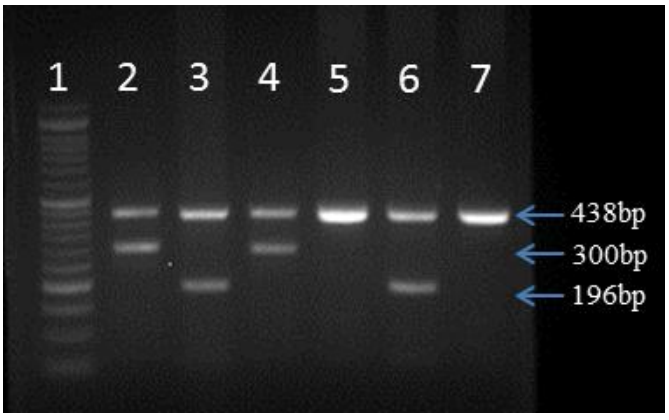
در پژوهش حاضر که یک مطالعه مورد- شاهدی است، بیماران سرطان پستان (تعداد ۱۰۰ نفر) استان آذربایجان شرقی که به بیمارستان‌های نورنجات و امام رضا در تبریز مراجعه کرده بودند، بدون داشتن هرگونه سابقه بدخیمی دیگری انتخاب و وارد مطالعه شده و بیمارانی که سابقه هرگونه تومور و توده در نقاط دیگر بدن و رادیوتراپی (به دلیل احتمال افزایش جهش) داشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. گروه کنترل را هم ۱۰۰ نفر از افراد سالمی که در آن‌ها و همچنین در خویشاوندان درجه‌یک و دو آن‌ها هیچ‌گونه سابقه سرطان پستان و یا هرگونه بدخیمی در نقاط دیگر بدن و سابقه‌ی قبلی رادیوتراپی وجود نداشت تشکیل می‌دادند. به منظور انجام پژوهش مورد نظر، ضمن اخذ رضایت‌نامه کتبی از تمام بیماران، خون وریدی از افراد جمع‌آوری شد. سپس به روش رسوب‌گذاری با نمک اشباع (salting out) استخراج DNA

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

صورت گرفت. در این روش با استفاده از حذف گلبول‌های قرمز از طریق اضافه کردن لیزبافر به خون و سانتریفیوژ کردن آن‌ها و در نهایت هضم با پروتئیناز K (SinaClon، ایران)، DNA از گلبول‌های سفید خون استخراج شد. در مرحله بعد با استفاده از سیستم تکثیر مقاوم به جهش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (ARMS-PCR) نمونه‌های DNA استخراجی تعیین ژنوتیپ شدند. برای انجام این روش، برای هر فرد دو بار ARMS-PCR صورت گرفت. به این صورت که در هر واکنش از ۳ پرایمر (تکاپوزیست، ایران) استفاده شد که ۲ پرایمر بیرونی (outer) و ۱ پرایمر داخلی (inner) بود. پرایمر داخلی مربوط به محل چندشکلی و به عبارتی آلل- ویژه است به این مفهوم که آلل مربوط به محل چندشکلی را تکثیر می‌دهد. در واکنش PCR بعدی برای همان فرد از پرایمر دیگر آلل- ویژه استفاده شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر با استفاده از ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR، ۰/۹ میکرولیتر منیزیم کلرید، ۰/۵ میکرولیتر dNTPs (SinaClon، ایران)، ۱ میکرولیتر از هرکدام از پرایمرهای بیرونی، ۰/۵ میکرولیتر از یکی از پرایمرهای داخلی، ۰/۲ میکرولیتر از Taq polymerase (SinaClon، ایران)، ۱ میکرولیتر DNA و مقدار ۱۷/۴ میکرولیتر آب مقطر دوبار یونیزه صورت گرفت. توالی‌های پرایمرها و همچنین طول محصول حاصل از آن‌ها به ترتیب در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است. پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط هاشمی و همکاران طراحی و استفاده شده بود (۱۱). شرایط بهینه برای واکنش PCR در جدول ۳ نشان داده شده است.

بعد از انجام واکنش PCR محصولات واکنش بر روی ژل آگارز ۲٪ (SinaClon، ایران)، بارگذاری شدند و در نهایت ژل مربوطه با استفاده از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم برماید (SinaClon، ایران) و دستگاه شناساگر نور ماوراءبنفش مشاهده و بررسی گردید. نتایج الکتروفورز این محصولات در شکل ۱ نشان داده شده است. ژنوتیپ افراد در سه گروه AA، AG، GG طبقه‌بندی شدند.

اطلاعات به دست آمده در مورد توزیع ژنوتیپ نمونه‌های مورد و شاهد به منظور تعیین ارتباط بین چندشکلی مورد مطالعه و استعداد ابتلا به سرطان پستان از نرم‌افزار آنلاین Javastat 2 way contingency table analysis و آزمون کای مربع (Chi-square test) استفاده شد و P<۰/۰۵ معنی‌دار گرفته شد. سطح اطمینان (CI)۹۵٪ برای تعیین رابطه بین متغیر وابسته و مستقل محاسبه شد. نسبت شانس نیز با (OR) نمایش داده شد. از آزمون کای مربع و وب‌سایت http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml نیز به منظور بررسی تعادل هاردی- واینبرگ استفاده گردید.




شکل ۱: نتایج حاصل از الکتروفورز محصولات ARMS-PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد؛ ستون ۱: نشانگر مولکولی ۵۰ جفت بازی؛ ستون ۲ و ۳ محصولات مربوط به فرد هتروزیگوت AG؛ ستون ۴ و ۵: محصولات مربوط به فرد هموزیگوت AA؛ ستون ۶ و ۷: محصولات مربوط ب فرد هموزیگوت GG.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده برای روش ARMS-PCR

| نام پرایمر | توالی پرایمر |
|---|---|
| (FO) پرایمر رفت بیرونی | 5´-GGTCTTCTTGGATTAGTCACCCAACTT-3´ |
| (RO)پرایمر برگشت بیرونی | 5´-CACTTTCCTCAGCTCCTTTTTTTCAG-3´ |
| (FI)پرایمر رفت داخلی | 5´-CTGCAGTTCAGACCTACATGATTAGTCTG-3´ |
| (RI)پرایمر برگشت داخلی | 5´-TTAAAACCGTAAATGGCAACAGTCTAAAAT-3´ |

جدول ۲: اندازه‌ی محصول PCR پرایمرهای تکنیک ARMS-PCR

| نام پرایمرها | اندازه محصول PCR |
|---|---|
| FO, RO | ۴۳۸ (bp) |
| FI, RO | ۱۹۶ (bp) |
| RI, FO | ۳۰۰ (bp) |

جدول ۳: شرایط واکنش PCR

| مدت زمان (دقیقه و ثانیه) | درجه حرارت(C °) | مرحله | تعداد سیکل |
|---|---|---|---|
| ۵ (دقیقه) | ۹۵ | Initial Denaturation | ۱ سیکل |
| ۳۰ (ثانیه) | ۹۵ | Denaturation | ۳۵ سیکل |
| ۳۰ (ثانیه) | ۵۸ | Annealing | |
| ۴۰(ثانیه) | ۷۲ | Extension | |
| ۱۰(دقیقه) | ۷۲ | Final Extension | ۱ سیکل |

جدول ۴: توزیع ژنوتیپی چندشکلی IVS2nt-124A/G در بین گروه کنترل و بیمار

| ژنوتیپ | گروه بیمار تعداد (درصد) | گروه کنترل تعداد (درصد) | نسبت شانس (95%CI) | P Value |
|---|---|---|---|---|
| AA | ۶۰ (۶۰/۰) | ۴۴ (۴۴/۰) | ۱/۹۰۹ (۱/۰۴۷-۳/۴۸۷) | ۰/۰۲۴ |
| AG | ۳۳(۳۳/۰) | ۵۰ (۵۰/۰) | ۰/۴۹۳ (۰/۲۶۷-۰/۹۰۸) | ۰/۰۱۵ |
| GG | ۷(۷/۰) | ۶ (۶/۰) | ۱/۱۷۹ (۰/۳۴۰-۴/۱۴۳) | ۰/۷۷۴ |

جدول ۵: توزیع آللی چندشکلی IVS2nt-124A/G در بین گروه کنترل و بیمار

| ژنوتیپ | گروه بیمار تعداد (درصد) | گروه کنترل تعداد (درصد) | نسبت شانس (95%CI) | P Value |
|---|---|---|---|---|
| A | ۱۵۳ (۷۶/۵) | ۱۳۸ (۶۹/۰) | ۱/۴۶۳ (۰/۷۴۶-۲/۸۷۳) | ۰/۲۳۴ |
| G | ۴۷ (۲۳/۵) | ۶۲ (۳۱/۰) | ۰/۶۸۴ (۰/۳۴۸-۱/۳۴۰) | ۰/۲۳۴ |

## نتایج

در این پژوهش از خون ۱۰۰ بیمار سرطان پستان در آذربایجان شرقی و ۱۰۰ فرد سالم DNA استخراج گردید و برای DNA های استخراجی که دارای کیفیت مطلوب نیز بودند واکنش ARMS-PCR انجام شد. توزیع ژنوتیپی و آللی مربوط به چندشکلی IVS2nt-124A/G در جداول ۴ و ۵ نشان داده شده است. همان‌طور که در جداول قابل مشاهده است بین توزیع ژنوتیپی در گروه بیمار و کنترل در ژنوتیپ AA تفاوت معنی‌داری وجود دارد چرا که P-value مربوط به آن از ۰/۰۵ کمتر است (۰/۰۲۴) و تعداد این ژنوتیپ در افراد بیمار بیشتر از افراد کنترل است (۶۰٪ در مقابل ۴۴٪) و می‌توان گفت این

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

ژنوتیپ با سرطان پستان همراهی دارد. در مورد ژنوتیپ AG نیز عدد به دست آمده برای P-value کوچک‌تر از ۰/۰۵ است (۰/۰۱۵) و این ژنوتیپ در گروه افراد سالم دارای فراوانی بیشتری است (۵۰٪ در مقابل ۳۳٪) و بنابراین در مورد این ژنوتیپ می‌توان گفت که با خطر کاهش سرطان پستان در ارتباط است. در مورد ژنوتیپ GG و همچنین توزیع آللی آلل‌های A و G بین افراد سالم و گروه بیمار تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید (P>۰/۰۵).

**بحث**

سرطان یکی از مهم‌ترین مشکلات مربوط به سلامتی است. سرطان پستان رایج‌ترین سرطان در زنان است. این بیماری در کشورهای آسیایی با شیب تندی در حال افزایش است. اگرچه نرخ وقوع آن در کشورهای آسیایی در مقایسه با اروپا و ایالات متحده آمریکا کمتر است، با این حال، نرخ مرگ در آسیا قابل توجه است (۱۲). مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول یا آپوپتوز مکانیسمی است که برای موجودات پرسلولی حیاتی است که تکثیر سلولی را کنترل می‌کند، هومئوستاز بافت را حفظ می‌کند، همچنین سلول‌های مضر یا غیرضروری را از موجودات حذف می‌کند. نقص‌های مکانیسم‌های فیزیولوژیک آپوپتوز موجب بیماری‌های مختلف انسان از جمله سرطان می‌شود (۱۳). چند شکلی مورد مطالعه در پژوهش حاضر جزء نقاط پلی‌مورف موجود در ناحیه غیر کدکننده ژن *FasL* است و در اینترون ۲ در نوکلئوتید ۱۲۴ بالادست اولین باز از اگزون ۳ قرار دارد. در مطالعه‌ای که توسط Pinti و همکاران در سال ۲۰۰۲ بر روی طول عمر انسان در افراد ۱۰۰ سال به بالا در جمعیت قفقازی انجام شد، به این نتیجه رسیدند که توزیع فرکانس ژنوتیپی و آللی چندشکلی IVS2nt-124A/G تفاوت معنی‌داری بین افراد ۱۰۰ سال به بالا و افراد جوان نشان نمی‌دهد(۱۴). در تحقیقی دیگر در سال ۲۰۰۳ در بیماری‌های التهاب تیروئیدی هاشیموتو (Hashimoto's thyroiditis) و بیماریGrave انجام دادند، اعلام کردند که هیچ ارتباط معنی‌داری بین دو گروه بیمار و سالم در توزیع ژنوتیپی و آللی چندشکلی جایگزینی G به جای A در موقعیت ۱۲۴- اینترون ۲ مشاهده نشد (۱۵). Zhang و همکاران در سال ۲۰۰۶ چندشکلی‌های ژن *Fas* و *FasL* را در کارسینومای سلول فلسی سر و گردن ( Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) مورد بررسی قرار داده و به این نتیجه رسیدند که هیچ ارتباطی با ژنوتیپ‌های ژن *FasL* و خطر SCCHN وجود ندارد. آن‌ها اظهار داشتند که فراوانی آلل IVS2nt-124G در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر است، اما تفاوت‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (۱۶). در سال ۲۰۱۰ ارتباط چندشکلی IVS2nt-124A/G با آلودگی مخفی به ویروس هپاتیت B (Occult HBV infection) توسط کاظمی عرب‌آبادی و همکاران مورد بررسی قرار گرفت و اعلام شد که آنالیز آماری فرکانس آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مربوط به این چندشکلی بین گروه بیمار و سالم تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این چندشکلی با این بیماری در ارتباط نیست (۱۷). محمدزاده و همکاران ارتباط بین این چندشکلی را با بیماران ایرانی مبتلا به روماتوئید آرتریتیس (Rheumatoid arthritis) در سال ۲۰۱۲ مطالعه کردند و مشاهده کردند که توزیع ژنوتیپی چندشکلی IVS2nt-124A/G بین گروه کنترل و بیمار با هم متفاوت است ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نیست (۱۸). Sezgin و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی بیماران ورم دژنراتیو زانو (Knee osteoarthritis) مطالعه‌ای انجام دادند و ارتباط چندشکلی IVS2nt-124A/G را با بیماری بررسی کردند، اما هیچ اختلاف معنی‌داری بین توزیع ژنوتیپی و هاپلوتایپی این چندشکلی در گروه بیمار و افراد سالم مشاهده نکردند (۱۹). در مطالعه زمانی و همکاران بر روی بیماری آلودگی مزمن به ویروس هپاتیت B (Chronic HBV infection) در سال ۲۰۱۳ به این نتیجه رسیدند که هیچ ارتباطی بین چندشکلی 124A/G- با این بیماری وجود ندارد (۲۰). Yildir و همکاران در سال ۲۰۱۳ ارتباط بین چندشکلی مزبور را در بیماران مبتلا به روماتوئید آرتریتیس در ترکیه بررسی کردند و اعلام کردند که چندشکلی IVS2nt-124A/G استعداد ژنتیکی به روماتوئید آرتریتیس را در جمعیت ترکیه افزایش می‌دهد (۲۱). در مطالعه‌ای که توسط هاشمی و همکاران در جنوب

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

شرق در سال ۲۰۱۳ انجام شد به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی‌داری بین افراد مبتلا به سرطان پستان و افراد کنترل در توزیع ژنوتیپ‌های چندشکلی 124A/G- در ژن *FasL* وجود دارد و ژنوتیپ GG ارتباط معنی‌داری با سرطان پستان نشان داد و به عبارت دیگر در این مطالعه بین چندشکلی 124A/G- در ژن FasL با سرطان پستان ارتباط دیده شد (۱۱).

بنابر نتایج پژوهش حاضر می‌توان گفت ژنوتیپ AA از چندشکلی IVS2nt-124A/G با خطر افزایش سرطان پستان در بیماران سرطان پستان استان آذربایجان شرقی در ارتباط است. عدم مطابقت نتایج یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج یافته‌های هاشمی و همکاران در جنوب شرق ایران می‌تواند به دلیل تفاوت آب و هوایی مناطق مورد بررسی و همچنین زمینه ژنتیکی دو جمعیت مورد مطالعه باشد.

**نتیجه‌گیری**

داده‌های به دست آمده در پژوهش حاضر نشان می‌دهند که ژنوتیپ AA در بیماران و افراد سالم تفاوت ژنوتیپی معنی‌داری نشان می‌دهد و در بیماران دارای فراوانی بیشتری است؛ بنابراین می‌توان گفت با خطر سرطان پستان در بیماران مطالعه‌شده در ارتباط است. فراوانی ژنوتیپ AG نیز در افراد سالم با بیماران تفاوت معنی‌دار دارد و در افراد سالم بیشتر است، بنابراین، می‌توان گفت این ژنوتیپ دارای نقش حفاظتی علیه سرطان پستان در جمعیت مورد بررسی دارد. از کاستی‌های این بررسی می‌توان به تعداد نمونه اشاره کرد چرا که انجام مطالعات تکمیلی در مورد این چندشکلی در جمعیت‌های مختلف و با تعداد نمونه‌های بیشتر می‌تواند منجر به تعیین نقش دقیق این چندشکلی در سرطان پستان شود.

**سپاسگزاری**

این مطالعه با مشارکت کارکنان بیمارستان‌های نورنجات و امام رضا (ع) تبریز و همکاری‌های کارکنان محترم آزمایشگاه رادیوبیولوژی دانشکده‌ی علوم طبیعی دانشگاه تبریز صورت گرفت که بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## References:

1- *Makki J*. ***Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance.*** Clin Med Insights Pathol 2015; 8: 23-31.

2- *Ban KA, Godellas CV*. ***Epidemiology of breast cancer.*** Surg Oncol Clin N Am 2014; 23(3): 409-22.

3- *Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al.* ***Breast cancer in Iran: an epidemiological review.*** Breast J. 2007;13(4):383-91.

4- *Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J, et al.* ***Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis.*** Asia Pac J Public Health. 2013; 25(5): 368-87.

5- *Agnese DM, Pollock RE*. ***Breast Cancer Genetic Counseling: A Surgeon's Perspective.*** Front Surg. 2016; 3(4).

6- *Sheikh A, Hussain SA, Ghori Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, et al.* ***The spectrum of genetic mutations in breast cancer.*** Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(6):2177-85.

7- *Kawamoto Y, Nakajima YI, Kuranaga E*. ***Apoptosis in Cellular Society: Communication between Apoptotic Cells and Their Neighbors.*** Int J Mol Sci. 2016; 17(12).

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

8- *Kadam CY, Abhang SA.* ***Apoptosis Markers in Breast Cancer Therapy.*** Adv Clin Chem. 2016; 74: 143-93.

9- *Baig S, Seevasant I, Mohamad J, Mukheem A, Huri HZ, Kamarul T.* ***Potential of apoptotic pathway-targeted cancer therapeutic research: Where do we stand?*** Cell Death Dis. 2016; 7: e2058.

10- *Villa-Morales M, Fernandez-Piqueras J.* T***argeting the Fas/FasL signaling pathway in cancer therapy.*** Expert Opin Ther Targets. 2012; 16(1): 85-101.

11- *Hashemi M, Fazaeli A, Ghavami S, Eskandari-Nasab E, Arbabi F, Mashhadi MA, et al.* ***Functional polymorphisms of FAS and FASL gene and risk of breast cancer - pilot study of 134 cases.*** PLoS One. 2013; 8(1): e53075.

12- *Ghoncheh M, Mohammadian-Hafshejani A, Salehiniya H.* ***Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship to Development in Asia.*** Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(14): 6081-7.

13- *Goldar S, Khaniani MS, Derakhshan SM, Baradaran B.* ***Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment.*** Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(6): 2129-44.

14- *Pinti M, Troiano L, Nasi M, Moretti L, Monterastelli E, Mazzacani A, et al.* ***Genetic polymorphisms of Fas (CD95) and FasL (CD178) in human longevity: studies on centenarians.*** Cell Death Differ. 2002; 9(4): 431-8.

15- *Stuck BJ, Pani MA, Besrour F, Segni M, Krause M, Usadel KH, et al.* ***Fas ligand gene polymorphisms are not associated with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease.*** Hum Immunol. 2003; 64(2): 285-9.

16- *Zhang Z, Wang LE, Sturgis EM, El-Naggar AK, Hong WK, Amos CI, et al.* ***Polymorphisms of FAS and FAS ligand genes involved in the death pathway and risk and progression of squamous cell carcinoma of the head and neck.*** Clin Cancer Res. 2006;12(18):5596-602.

17- *Arababadi MK, Mohammadzadeh A, Ahmadabadi BN, Pourfathollah AA, Kennedy D.* ***Are Fas Ligand Polymorphisms Associated With Occult HBV Infection?*** Science. 2010; 41(11): 672-75.

18- *Mohammadzadeh A, Pourfathollah AA, Tahoori MT, Daneshmandi S, Langroudi L, Akhlaghi M.* ***Evaluation of apoptosis-related gene Fas (CD95) and FasL (CD178) polymorphisms in Iranian rheumatoid arthritis patients.*** Rheumatol Int. 2012; 32(9): 2833-6.

19- *Sezgin M, Barlas IO, Yildir S, Turkoz G, Ankarali HC, Sahin G, et al.* ***Apoptosis-related Fas and FasL gene polymorphisms' associations with knee osteoarthritis.*** Rheumatol Int. 2013;33(8):2039-43.

20- *Zamani AG, Barlas IO, Durakbasi-Dursun G, Ural O, Erdal E, Yildirim MS.* ***Evaluation of death pathway genes FAS and FASL polymorphisms in chronic HBV infection.*** Int J Immunogenet. 2013; 40(6): 482-7.

21- *Yildir S, Sezgin M, Barlas IO, Turkoz G, Ankarali HC, Sahin G, et al.* ***Relation of the Fas and FasL gene polymorphisms with susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis.*** Rheumatol Int. 2013; 33(10): 2637-45.


[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

# Study of FasL IVS2nt-124A/G Polymorphism in Breast Cancer Patients

**Parisa Poorheydar [1], Mohammadali Hosseinpour Feizi [*2], Reza Safaralizadeh [3], Nasser Pouladi [4], Reyhaneh Ravanbakhsh Gavgani [5]**

[1,2,3,5] Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[4] Department of Biology, Faculty of Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

**Received:** 1 Feb 2017 **Accepted:** 6 Apr 2017

**Abstract**

**Introduction:** Breast cancer is the most common malignancy worldwide, which affects women. Also, this disease is one of the most frequent malignancies among women in Iran. Apoptosis is a known mechanism against cancer, which has intrinsic and extrinsic pathways. One of these extrinsic pathways, is Fas receptor-ligand system, which plays a key role in apoptotic signaling in many cell types, particularly in immune system cells. Disruption of this pathway will cause in tumorigenesis. Furthermore, other studies have shown polymorphisms in genes related to this pathway, which affect their expression in different cancers. Polymorphisms in FasL gene can influence its expression and cause breast cancer. This study aimed to evaluate association of FasL IVS2nt-124A/G polymorphism and breast cancer susceptibility.

**Methods:** This case-control study was carried out on 100 specimens of breast cancer patients and 100 specimens of healthy people from East Azarbaijan province. After DNA extracting, genotyping was performed using ARMS-PCR method.

**Results:** Genotype distribution for healthy controls and cases for AA genotype was 44.0% and 60.0% respectively, and a significant statistical difference was observed ($P<0.05$). AG genotype percent in controls was higher than in cases (50.0% and 33.0%) and a significant statistical difference was observed ($P<0.05$). About GG genotype and allelic distribution, there was no significant statistical difference between case and control groups ($P>0.05$).

**Conclusion:** Present research findings demonstrate that AA genotype is associated with increased risk of breast cancer among breast cancer patients in East Azarbaijan.

**Key words:** Breast Cancer; Polymorphism; Fasl Gene

**This paper should be cited as:**
Poorheydar P, Hosseinpour Feizi MA, Safaralizadeh R, Pouladi N, Ravanbakhsh Gavgani R. **Study of FasL IVS2nt-124A/G Polymorphism in Breast Cancer Patients.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 25(4): 279-86.

***Corresponding author: Tel: +98 4133352161, email: pourfeizi@eastp.ir**

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]