مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و نهم، شماره نهم، آذر ۱۴۰۰
تاریخ دریافت:۱۳۹۹/۰۲/۰۴
تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۰۴/۰۹

بررسی جهش‌های Ser217Leu و Ala541Thr ژن *ELAC2* در بیماران مبتلا به سرطان پروستات

اسکندر حسین‌نژاد لزرجانی[۱]، علی ناظمی[*۱]

مقاله پژوهشی

مقدمه: سرطان پروستات، رتبه پنجم را در بین سرطان‌ها به خود اختصاص داده و دومین علت مرگ در اثر سرطان در بین مردان است. ژن *ELAC2* که روی ناحیه کرومزومی 17p11 قرار دارد، به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور شناخته شده است. برخی شواهد حاکی از آن است که پلی‌مورفیسم‌های Ser217Leu و Ala541Thr ژن *ELAC2* با خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط هستند. هدف از انجام این تحقیق بررسی پلی‌مورفیسم‌های Ser217Leu و Ala541Thr در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بود.

روش بررسی: مطالعه حاضر یک تحقیق بنیادی می‌باشد. در این تحقیق، نمونه‌های خون از ۶۴ فرد یک خانواده با سابقه ابتلا به سرطان پروستات جمع‌آوری شد. DNA ژنومی با استفاده از کیت استخراج DNA شرکت سیناکلون تخلیص شد. توالی‌های هدف نواحی Ser217Leu و Ala541Thr ژن *ELAC2* به روش PCR و با استفاده از پرایمرهای اختصاصی تکثیر شدند. سپس به منظور تعیین جهش‌ها، محصولات PCR تعیین توالی شدند. آنالیز نهایی به کمک به نرم‌افزار Rest 2009 گرفت. هم‌چنین از نرم‌افزار SPSS version 16 و آزمون آماری Kolmogorov Smirnov– برای بررسی نرمال بودن داده‌ها و از آزمون T برای بررسی بیان ژن ELAC2 و ارتباط آن با فاکتورهای T وN استفاده گردید.

نتایج: نتایج حاصل از تعیین توالی ناحیه Ser217Leu نشان داد که ۱۸/۷۵ درصد جهش هموزیگوت Leu/Leu، ۴۰/۶۲ درصد هتروزیگوت Leu/Ser و ۴۰/۶۲ درصد نیز هموزیگوت نرمال Ser/Ser دیده شد. هم‌چنین در مورد ناحیه Ala541Thr، میزان ۱۸/۷۵ درصد هتروزیگوت Ala/Thr و ۸۱/۲۵ درصد هموزیگوت نرمال Ala/Ala مشاهده شد. اما هموزیگوت جهش یافته Thr/Thr در هیچ یک از نمونه‌ها یافت نشد.

نتیجه‌گیری: همانطور که در نتایج این تحقیق دیده می‌شود، چندشکلی‌های Ser217Leu و Ala541Thr در ژن *ELAC2* با سرطان پروستات مرتبط هستند و ممکن است به‌عنوان نشانگر استعداد ابتلا به سرطان پروستات قابل استفاده باشند. هم‌چنین PCR و تعیین توالی ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان روش‌های مناسبی برای غربالگری جهش‌های مستعدکننده ابتلا به سرطان پروستات مد نظر قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پروستات، تعیین توالی، ELAC2، Ser217Leu، Ala541Thr

ارجاع: حسین نژاد لزرجانی اسکندر، ناظمی علی. **بررسی جهش¬های Ser217Leu و Ala541Thr ژن ELAC2 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۹): ۴۱۰۵-۴۰۹۶.

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۶۰۵۱۵۶۵، پست الکترونیکی: Alinazemy607@gmail.com، صندوق پستی: ۴۶۸۴۱۶۱۱۶۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

مقدمه

امروزه، سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جوامع بشری است. این بیماری بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی، شایع‌ترین عامل مرگ انسان‌ها در جهان است (۱). بروز سرطان پروستات در بین مردان، رتبه نخست را در میان سایر سرطان‌ها به خود اختصاص داده و سرطان سینه در بین زنان از شیوع بیشتری برخوردار است (۲). غده پروستات بزرگترین غده جنسی ضمیمه در دستگاه تناسلی مردان است. پروستات در تقسیم‌بندی غدد بدن یک غده برون‌ریز محسوب می‌شود، چون مواد ترشحی خود را از راه مجاری به بیرون از بدن می‌ریزد. ترشحات غده پروستات که خاصیت قلیایی دارند، از اسپرم در برابر شرایط اسیدی واژن محافظت می‌کنند (۵-۳). ترشحات این غده نسبتاً زیاد است و حدود یک سوم حجم مایع منی را تشکیل می‌دهند (۶). علاوه بر وظیفه حمل اسپرم، تغذیه و نگهداری اسپرم نیز به عهده مواد مغذی موجود در ترشحات پروستات است که در آن موادی نظیر آلبومین، اسید آسکوربیک، فسفاتاز، کلسیم، روی و آنتی‌ژن اختصاصی پروستات وجود دارد (۷). فرد مبتلا به سرطان پروستات ممکن است در ابتدا هیچ علامتی از بیماری نشان ندهد. بااین‌حال سرطان پروستات گاهی با مشکلاتی در دفع ادرار و یا درد شکم همراه است (۸,۹). تکرر ادرار، ضعف در جاری شدن ادرار، بی‌اختیاری ادرار، وجود خون در ادرار، خروج منی همراه با درد، وجود درد مداوم در پایین کمر و ناتوانی جنسی از علایم هشدار دهنده و مهم سرطان پروستات محسوب می‌شوند (۱۱، ۱۰). ژن *ELAC2* در انسان نقش رمزگذاری پروتئین ELAC2 را به عهده دارد. این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ قرار دارد و محصول آن نوعی اندونوکلئاز است که در مراحل بلوغ tRNA میتوکندریایی، نقش بازی می‌کند (۱۲). پروتئین ELAC2 یک فسفودی‌استراز روی، با وزن ۹۲ کیلودالتون است. پروتئین ELAC2 با حذف ۳ نوکلئوتید از پیش‌سازهای مولکول tRNA، یک گروه ۳-پریم هیدروکسی را در انتهای tRNA باقی می‌گذارد و یک گروه ۵-پریم فسفوریل را در سمت بریده‌شده دیگر این مولکول قرار می‌دهد (۱۴، ۱۳). انجام این واکنش‌ها نیازمند یون‌های روی (Zn) به‌عنوان کوفاکتور است (۳). جهش‌های متعدد ژن *ELAC2* با سرطان ارثی پروستات نوع ۲ (hereditary prostate cancer 2: HPC2)، مرتبط هستند (۱۵،۱۶). جهش‌هایی نظیر حذف، تغییر قالب خوانش، جهش بدمعنی (missense) و غیره ممکن است در این ژن اتفاق بیفتد که همگی از علل موثر در بروز سرطان ارثی پروستات نوع ۲ هستند (۱۹-۱۷) جهش بدمعنی یا Missense mutation، نوعی جهش نقطه‌ای است که در آن، تغییر فقط یک نوکلئوتید سبب تغییر رمز ژنتیکی شده و اسیدآمینه متفاوتی حاصل می‌گردد. دو مورد از مهم‌ترین جهش‌های بدمعنی در ژن کدکننده پروتئین ELAC2، شامل Ser217Leu و Ala541Thr می‌شوند (۲۳-۲۰) گروهی از محققان در با بررسی گسترده جهش‌های ناحیه 17p11 (در بر گیرنده ژن *ELAC2*) کرومزوم انسان و ارتباط آن با سرطان پرداختند. نتیجه آنالیز ژن *ELAC2*، چندین نوع از تنوع ژنتیکی در این ناحیه را مشخص نمود که دو نوع از این واریانت‌ها شامل تغییر سرین به لوسین در اسیدآمینه شماره ۲۱۷ (Ser217Leu) و تغییر آلانین به ترئونین در اسیدآمینه شماره ۵۴۱ (Ala541Thr) با سرطان پروستات همراه بودند (۲۹-۲۴) با توجه به مطالب مورد اشاره در بالا که موید وجود شواهدی از تاثیر تغییرات ژنتیکی در ژن *ELAC2* در بروز سرطان پروستات است، لذا در این تحقیق پلی‌مورفیسم‌های Ser217Leu و Ala541Thr در ژن *ELAC2* و ارتباط آن‌ها با سرطان پروستات در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

نمونه‌گیری

تعداد ۶۴ فرد که از نظر بالینی مشکوک به سرطان پروستات تشخیص داده شده بودند و با یکدیگر نسبت فامیلی نزدیک داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌ها شامل ۵ میلی‌لیتر خون از هر یک از افراد مورد مطالعه بود که با رعایت موازین اخلاقی و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه و با درج مشخصات بالینی لازم، نمونه‌گیری انجام شد. نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شد. این نمونه‌ها تا

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

زمان شروع آزمایشات مولکولی در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج DNA و بررسی کیفیت

استخراج DNA از هر یک از نمونه‌ها با استفاده از کیت تخلیص DNA (سیناکلون، ایران) مطابق روش‌کار کیت، صورت پذیرفت. کیفیت و کمیت DNA خالص شده، با روش‌های الکتروفورز روی ژل آگارز و اسپکتروفتومتری انجام شد. مقدار ۳ میکرولیتر از هر یک از نمونه‌های DNA تخلیص شده روی ژل آگارز یک درصد حاوی اتیدیوم بروماید، الکتروفورز شد و سپس با نور ماورای بنفش دستگاه ثبت تصویر (DocumentationGel)، مشاهده و عکس‌برداری شد. هم‌چنین، خوانش غلظت DNA با دستگاه اسپکتروفتومتر و در طول موج‌های ۲۸۰ و ۲۶۰ نانومتر انجام شد.

انجام PCR

واکنش PCR برای تکثیر هر یک از نواحی دربرگیرنده جهش‌های احتمالی Ser217Leu و Ala541Thr با استفاده از پرایمرهای اختصاصی، انجام شد. برای طراحی پرایمرها از نرم‌افزار Gene Runner بهره گرفته شد و پرایمرهای طراحی شده، توسط شرکت متابیون آلمان سنتز شدند. توالی و مشخصات هر یک از پرایمرهای مورد استفاده در این تحقیق در جدول ۱ آورده شده است. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد. به این صورت که مقدار ۲ میکرولیتر از DNA الگو، ۱۰ پیکومول از هر یک از پرایمرهای 217-F و 217-R یا 541-F و 541-R (بر اساس نوع جهش)، ۰/۲ میلی‌مولار dNTP Mix، ۲ میلی‌مولار $MgCl_2$ و بافر PCR با غلظت نهایی 1X، با آب دیونیزه به حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر رسانده شد. واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر شرکت اپندرف (Master Cycler Gradient, Eppendorf, Germany) مطابق برنامه دمایی و زمانی زیر انجام شد. یک مرحله واسرشت کلی اولیه به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و در ادامه ۳۵ چرخه دمایی شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، ۶۳ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه انجام شد. سرانجام، یک مرحله تکثیر تکمیلی به مدت ۷ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد، اجرا شد. مقدار ۵ میکرولیتر از هر یک از محصولات PCR در کنار مارکر ۱۰۰ جفت بازی (سیناکلون، ایران) روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز شدند و با دستگاه ثبت تصویر ژل، عکس‌برداری و ذخیره گردیدند.

تعیین توالی و تشخیص جهش‌ها

همه نمونه‌ها برای تعیین توالی به شرکت ژن فناوران ایران ارسال گردیدند. توالی‌های به‌دست آمده با نرم‌افزار Chromas مورد بررسی و تحلیل قرار گرفتند. نتایج توالی‌یابی نسل جدید یا NGS (Next Generation Sequencing) مورد ارزیابی قرار گرفت و شجره‌نامه فامیلی برای افراد مبتلا به بیماری ترسیم شد.

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها، از آزمون‌های مربع کای و ۹۵٪ فاصله اطمینان آن (۹۵٪ confidenceinterval) برآورد شد. آنالیزهای آماری با بهره‌گیری از نرم‌افزار آماری version 16 SPSS انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن با کد اخلاق: IR.IAU.TON.REC.1400.023 ثبت شده است.

نتایج

نتایج آنالیز کمی و کیفی استخراج DNA

نتیجه الکتروفورز DNAهای استخراج شده نشان‌دهنده کیفیت مناسب نمونه‌ها و عدم شکستگی و اسمیر در ژل آگارز بود. هم‌چنین خوانش جذب نوری مربوط به هر یک از نمونه‌ها با دستگاه اسپکتروفتومتر حاکی از غلظت مناسب و عدم وجود آلودگی مشهود نسبت به پروتئین و پلی‌ساکارید و غیره بود. به‌طوری‌که نسبت جذب نوری در طول موج ۲۶۰ به ۲۸۰ نشان‌دهنده عدد نزدیک به ۸/۱ بود که کیفیت مناسب DNA را نشان می‌دهد.

نتایج واکنش PCR

انجام PCR برای تکثیر ناحیه مربوط به Ser217Leu با استفاده از پرایمرهای اختصاصی این ناحیه (217-F و 217-R) انجام شد و محصول PCR به طول ۲۶۲ جفت‌باز به‌دست آمد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

هم‌چنین نتیجه انجام واکنش تکثیری PCR با پرایمرهای 541-F و 541-R برای ناحیه Ala541Thr، باند ۲۴۸ جفت‌بازی را نشان داد. باندهای حاصل از PCR برای هر یک از پلی‌مورفیسم‌های Ser217Leu و Ala541Thr، در شکل ۱ روی ژل آگارز نمایش داده شده است.

نتایج آنالیز تعیین توالی

تعیین‌توالی همه نمونه‌ها انجام شد و با نرم‌افزار Chromas مورد ارزیابی قرار گرفت. برای جهش Ser217Leu، تعداد ۱۲ نمونه جهش‌یافته در هر دو آلل و به‌صورت هموزیگوت (Leu/Leu) (P≤۰/۰۴۵)، تعداد ۲۶ نمونه هتروزیگوت (Leu/Ser) (P ≤۰/۰۳۷) و تعداد ۲۶ نمونه دیگر حالت نرمال بدون جهش و به‌صورت هموزیگوت (Ser/Ser) (P ≤۰/۰۲۳) بودند. نتایج آنالیز آماری نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار آلل Leu541 با سرطان پروستات بود (P ≤۰/۰۳۳) (شکل۲). در خصوص جهش Ala541Thr بر پایه داده‌های حاصل از تحقیقات پژوهشگران قبلی، مشخص گردیده که نمونه‌های دارای اسیدآمینه آلانین در هر دو نسخه، به صورت هموزیگوت نرمال و نمونه‌های واجد اسیدآمینه‌های آلانین و ترئونین به عنوان هتروزیگوت و نمونه‌های هموزیگوت جهش یافته نیز دارای ترئونین در هر دو نسخه می باشند. در این تحقیق از بین ۶۴ فرد مورد مطالعه، ۵۲ نفر دارای ژنوتیپ نرمال (Ala/Ala) بوده و فقط ۱۲ نفر ژنوتیپ هتروزیگوت (Ala/Thr) را نشان دادند (P≤۰/۰۴۸). هیچ یک از نمونه‌ها نیز هموزیگوت جهش‌یافته (Thr/Thr) را در خود نشان ندادند. نتایج آنالیز آماری نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار آلل Thr541 با سرطان پروستات بود (P ≤۰/۰۳۵) (شکل ۳). نتایج حاصل از NGS در جدول ۲ برای هر کدام از جهش‌های یاد شده آورده شده است. شجره‌نامه مربوط به هر یک از جهش‌های Ser217Leu و Ala541Thr به ترتیب در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده است. علایم راهنمای این شجره‌نامه‌ها عبارتند از خطوط افقی که نشان‌دهنده ازدواج، خطوط عمودی نشان‌دهنده فرزندان، دایره نشان‌دهنده فرد مونث، مربع نشان‌دهنده فرد مذکر و دایره و مربع تیره نشان‌دهنده فرد با ناهنجاری می‌باشد.

جدول ۱: پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

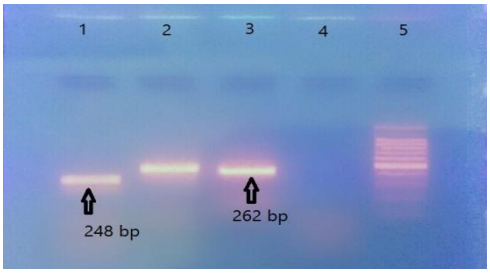
نام پلی‌مورفیسم	نام پرایمر	توالی پرایمر	طول محصول PCR
Ser217Leu	217-F	5’-GCTGATTTAATTGGCGTTCTGGC-3’	۲۶۲
	217-R	5’-CAAGCCTTTCTGCTGCTCTGT -3’	
Ala541Thr	541-F	5’-TCCAAAGCAGACATCAGCCTC -3’	۲۴۸
	541-R	5’- GCTCCAGCTTTGTGGTCCAG-3’	

جدول ۲: توالی‌یابی نسل جدید انجام شده برای جهش‌های Ser217Leu و Ala541Thr

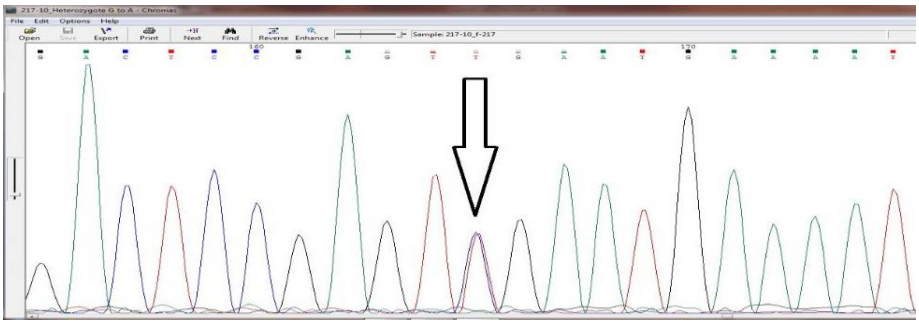
نام جهش	شماره کروموزوم	موقعیت	REF	ALT	کیفیت	ژنوتیپ	اثر	نام ژن	نوع رونویسی	RS	بیماری
Ser217Leu	۱۷	۱۲,۹۱۵,۰۰۹	G	A	۳۳۹۳.۷۷	هموزیگوت	Missense mutation	*ELAC2*	Coding	rs4792311	سرطان پروستات
Ala541Thr	۱۷	۱۲,۸۹۹,۹۰۲	C	T	۵۳۸.۷۷	هموزیگوت	Missense mutation	*ELAC2*	Coding	rs5030739	سرطان پروستات

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

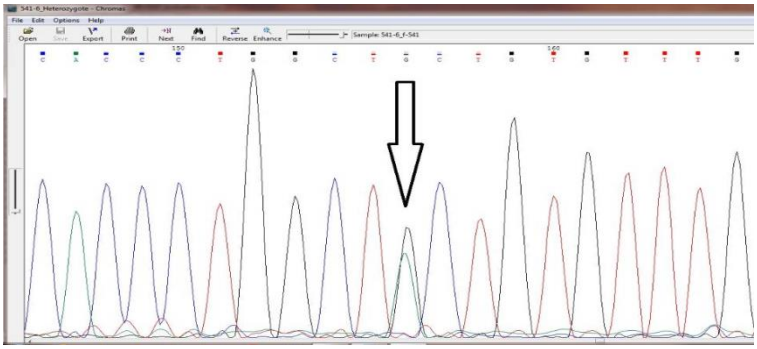
[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]



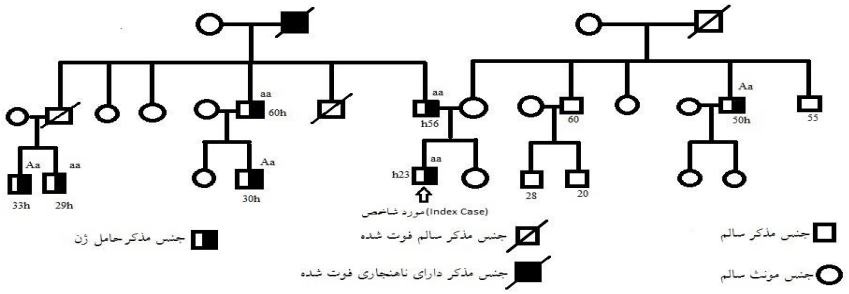
شکل ۱: تصویر نتیجه الکتروفورز محصولات PCR مربوط به هر یک از پلی‌مورفیسم‌های Ser217Leu و Ala541Thr روی ژل آگارز ۲ درصد. ستون ۱، نتیجه انجام PCR برای پلی‌مورفیسم Ala541Thr را نشان می‌دهد که باند ۲۴۸ جفت‌بازی روی ژل دیده می‌شود. ستون‌های ۲ و ۳، نشان‌دهنده باند ۲۶۲ جفت‌بازی مربوط به جهش Ser217Leu است. ستون ۴، کنترل منفی (بدون DNA الگو) و ستون ۵، مارکر ۱۰۰ جفت‌بازی است.



شکل ۲: تصویر حاصل از تعیین‌توالی ناحیه Ser217Leu که جهش هتروزیگوت در محل فلش دیده می‌شود.



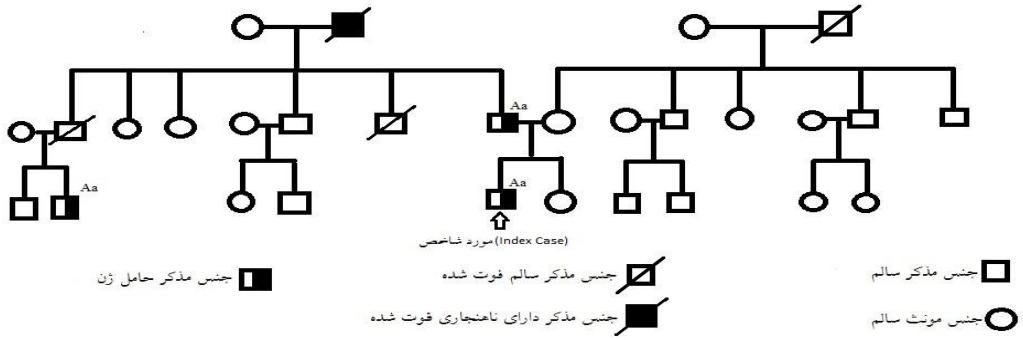
شکل ۳: تصویر حاصل از تعیین‌توالی ناحیه Ala541Thr که جهش هتروزیگوت در محل فلش دیده می‌شود.



شکل ۴: نمودار شجره‌نامه خانواده مورد بررسی برای حضور جهش Ser217Leu.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]



شکل ۵: نمودار شجره‌نامه خانواده مورد بررسی برای حضور جهش Ala541Thr

بحث

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در بین مردان در سراسر جهان است (۲۹). علاوه براین، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان بعد از سرطان ریه است. میزان بروز سرطان پروستات در نقاط مختلف جهان، متفاوت است. بالاترین میزان بروز این بیماری در آمریکای شمالی مشاهده شده و کمترین میزان بروز آن در جنوب شرقی آسیا است (۲۹-۲۷). مهم‌ترین عوامل خطرساز شناخته شده برای سرطان پروستات عبارتند از سن، وراثت و منشاء قومی. شیوع آن بعد از دهه شصت زندگی به‌طور چشم‌گیر افزایش می‌یابد. درصورت وقوع این بیماری در افراد جوان، خطر مرگ برای اینگونه افراد افزایش می‌یابد. هم‌چنین بررسی‌ها نشان می‌دهد، مردانی که در خانواده‌هایی با فرم ارثی از سرطان پستان با جهش *BRCA2* هستند، خطر ابتلا به سرطان پروستات در آن‌ها بیشتر است (۱۴، ۵). پروتئین ELAC2 یک آنزیم فسفودی استراز روی است که در انسان توسط ژن *ELAC2* کدگذاری می‌شود. این ژن بر روی کروموزوم ۱۷ قرار دارد و تصور می‌شود محصول این ژن یک اندونوکلئاز است که در بلوغ tRNA میتوکندریایی دخیل است (۳۰). از لحاظ بالینی، چند شکلی‌های ژن *ELAC2* با سرطان پروستات ارثی ۲ (HPC2) که یک بیماری مرتبط با سرطان خانوادگی پروستات است، همراه است. تاکنون جهش‌های متعددی در این ژن از جمله جهش‌های حذفی و میس‌سنس به‌عنوان عامل این بیماری از خانواده‌های مختلف گزارش شده است. علاوه براین، جهش در ژن *ELAC2*، موجب کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو ۱۷ (COXPD17) می‌شود که یک اختلال نادر اتوزومی مغلوب مربوط به عملکرد میتوکندری همراه با کاردیومیوپاتی هایپرتروفی شدید است. از موارد جهش میس سنس مهم که در ژن *ELAC2* رخ می‌دهد می‌توان به تبدیل سرین به لوسین و هم‌چنین تبدیل آلانین به ترئونین که در مطالعه حاضر به بررسی آن‌ها پرداخته شد، اشاره کرد (۱،۱۶،۳۱). در این تحقیق از افراد مشکوک به سرطان پروستات، نمونه خون تهیه شد. پس از استخراج DNA، واکنش PCR برای هر یک از جهش‌های Ser217Leu و Ala541Thr با پرایمرهای اختصاصی انجام شد. نتایج تعیین‌توالی محصولات PCR، نشان داد که برای جهش Ser217Leu، ۷۵/۱۸ درصد از افراد مورد مطالعه ژنوتیپ هموزیگوت Leu/Leu، ۶/۴۰ درصد ژنوتیپ هتروزیگوت Leu/Ser و بقیه افراد حالت نرمال بدون جهش به صورت هموزیگوت Ser/Ser را دارا بودند. هم‌چنین، نتایج مطالعه ما در مورد جهش Ala541Thr، نشان داد که ۷۵/۱۸ درصد افراد دارای ژنوتیپ هتروزیگوت Ala/Thr و ۸۱/۲۵ درصد نیز واجد ژنوتیپ نرمال Ala/Ala بودند. بدین‌ترتیب هیچ یک از افراد مورد مطالعه هموزیگوت جهش‌یافته Thr/Thr را در خود نشان ندادند. در سال ۲۰۰۰، Rebbeck و همکارانش به یافته‌هایی دست یافتند که در یک جمعیت مستقل ایالات‌متحده از ۳۵۹ پرونده سرطان پروستات که برای سابقه خانوادگی انتخاب نشده بودند، ۲۶۶ مورد دارای آلل Thr541 با افزایش ۲ تا ۴ برابری خطر سرطان پروستات

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

همراه بودند. ژنوتیپ Ser217Leu در بین موارد و کنترل‌ها تفاوت نداشت. مطالعات بعدی از ایالات‌متحده در میان موارد HPCو SPC و خانواده‌های دچار سرطان پروستات که با غربالگری مشخص شدند، نشان دادند که افزایش خطر سرطان پروستات به نوع Ala541Thr یا نوع Ser217Leu، و یا ترکیبی از آن‌ها بستگی دارد (۲۰). نتایج حاصل از تحقیق ما با نتایج بررسی‌های Rebbeck و همکاران مشابه بود و هر دو نشان‌دهنده ارتباط جهش‌های مورد نظر با سرطان پروستات بود. Fujiwara و همکاران در سال ۲۰۰۲ واریانت‌های Ala541Thr و Ser217Leu را در ژاپن مورد مطالعه قرار دادند. آن‌ها جهش‌های مذکور را در ۳۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات، ۱۱۴ فرد مشکوک و در معرض خطر ابتلا و ۲۴۲ مرد سالم بررسی کردند. هر دو آلل Leu217 و Thr541 در بیماران بیشتر از گروه کنترل بودند و نسبت احتمالی همراه با این واریانت‌ها در ژاپن بالاتر از نقاط دیگر دنیا بود و به‌طور قابل‌توجهی افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات را در ژاپن به وجود می‌آورد (۱۱). Xu و همکاران در سال ۲۰۱۰ به بررسی ارتباط چندشکلی‌های ژن *ELAC2* و خطر ابتلا به سرطان پروستات پرداختند. این محققان در نهایت نشان دادند که آلل Leu217 در مقایسه با آلل Ser217، به‌صورت معنی‌داری (p=۰/۰۱۹) خطر ابتلا به سرطان پروستات را بالا می‌برد. در تحقیق ما نیز این موضوع به وضوح دیده می‌شود. همین محققین نشان دادند که آلل Thr541 در مقایسه با آلل Ala541 نیز به‌صورت معنی‌داری (p=۰/۱۳۱) خطر بروز سرطان پروستات را افزایش می‌دهد (۸). همانطور که در نمونه پژوهش‌های قبلی ذکر شده در بالا ملاحظه می‌شود، مشخص گردیده که نمونه‌های دارای اسیدآمینه ترئونین یا لوسین نشان‌دهنده استعداد ابتلا به سرطان پروستات است. از آنجا که این تحقیق روی افراد مشکوک به ابتلا به سرطان پروستات انجام شده است، به طور کلی نتایج نشان‌دهنده فراوانی بیشتر آلل‌های Thr541 و Leu217 به ترتیب نسبت به آلل‌های Ala541 و Ser217، در افراد مشکوک به سرطان پروستات بود. لذا بررسی چندشکلی جهش‌های Ser217Leu و Ala541Thr در ژن *ELAC2* می‌تواند به‌عنوان شاخص مناسبی جهت بررسی استعداد ابتلا به سرطان پروستات در کشور ما مد نظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

چندشکلی‌های Ser217Leu و Ala541Thr در ژن *ELAC2* را می‌توان همراه با سایر سنجش‌ها به‌عنوان مارکرهای پیش آگهی‌دهنده در شناسایی زود هنگام سرطان پروستات به کار گرفت.

سپاس‌گزاری

بدین‌وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از پژوهشگران شرکت سینا برنا آریا آقایان محمد چهل‌گردی، صابر کبیری و حمیدرضا کبیری به عمل می‌آورند و هم‌چنین این مقاله حاصل پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد.

حامی مالی:. ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-AlHarthi FS, Qari A, Edress A, Abedalthagafi M. ***Familial/Inherited Cancer Syndrome: A Focus on the Highly Consanguineous Arab Population***. NPJ Genomic Med 2020; 5(1): 3.

2-Beuten J, Gelfond JAL, Franke JL, Shook S, Johnson-Pais TL, Thompson IM, Leach RJ. ***Single and Multivariate Associations of MSR1, ELAC2, And RNASEL with Prostate Cancer in an Ethnic Diverse Cohort of Men.*** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(2): 588-99.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

3-Brzezniak LK, Bijata M, Szczesny RJ, Stepien PP. ***Involvement of Human ELAC2 Gene Product in 3' End Processing of Mitochondrial Trnas.*** RNA Biol 2011; 8(4): 616-26.

4-Burden HP, Holmes CH, Persad R, Whittington K. ***Prostasomes - Their Effects on Human Male Reproduction and Fertility.*** Hum Reprod Update 2006; 12(3): 283-92.

5-Castro E, Eeles R. ***The Role of BRCA1 and BRCA2 in Prostate Cancer***. Asian J Androl 2012; 14(3): 409-14.

6-Dong JT. ***Prevalent Mutations in Prostate Cancer***. J Cell Biochem 2006; 97(3): 433-47.

7-Doosti A, Dehkordi PG. ***The P53 Codon 72 Polymorphism and Association to Prostate Cancer in Iranian Patients.*** African J Biotechnol 2011; 10(60): 12821-825.

8-Dupont WD, Breyer JP, Johnson SH, Plummer WD, Smith JR. ***Prostate Cancer Risk Variants of the HOXB Genetic Locus***. Sci Rep 2021; 11(1): 11385.

9-Fay EK, Graff JN. ***Immunotherapy in Prostate Cancer.*** Cancers (Basel) 2020; 12(7): 1752.

10-Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. ***Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, And Disability-Adjusted Life-Years for 32 Cancer Groups, 1990 To 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden***. JAMA Oncol 2017; 3(4): 524-48.

11-Fujiwara H, Emi M, Nagai H, Nishimura T, Konishi N, Kubota Y, et al. ***Association of Common Missense Changes in ELAC2 (HPC2) with Prostate Cancer in a Japanese Case - Control Series***. J Hum Genet 2002; 47(12): 641-48.

12-Del Giudice F, Kasman AM, Ferro M, Sciarra A, De Berardinis E, Belladelli F, et al. ***Clinical Correlation among Male Infertility and Overall Male Health: A Systematic Review of the Literature***. Investig Clin Urol 2020; 61(4): 355-71.

13-Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. ***Vasectomy and Prostate Cancer Risk: A 38-Year Nationwide Cohort Study***. J Natl Cancer Inst 2020; 112(1): 71-7.

14-Junejo NN, AlKhateeb SS. ***BRCA2 Gene Mutation and Prostate Cancer Risk***. Saudi Med J 2020; 41(1): 9-17.

15-Kamran SC, D'Amico AV. ***Radiation Therapy for Prostate Cancer.*** Hematol Oncol Clin North Am 2020; 34(1): 45-69.

16-Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. ***Prostate Cancer in Primary Care.*** Adv Ther 2018; 35(9): 1285-94.

17-Merriel SWD, Ingle SM, May MT, Martin RM. ***Retrospective Cohort Study Evaluating Clinical, Biochemical and Pharmacological Prognostic Factors for Prostate Cancer Progression Using Primary Care Data***. BMJ Open 2021; 11(2): e044420.

18-Ni Raghallaigh H, Eeles R. ***Genetic Predisposition to Prostate Cancer: An Update.*** Fam Cancer 2021.

19-Perdomo-Ramirez A, Antón-Gamero M, Rizzo DS, Trindade A, Ramos-Trujillo E, Claverie-Martin F. ***Two New Missense Mutations in the Protein Interaction ASH Domain of OCRL1 Identified in Patients with Lowe Syndrome.*** Intractable Rare Dis Res 2020; 9(4): 222-8.

20-Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C, Weisburg S, Martin AM, Nathanson KL, et al. ***Association of HPC2/ELAC2 Genotypes and Prostate Cancer***. Am J Hum Genet 2000; 67(4): 1014-19.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

21-Rodrigues CHM, Pires DEV, Ascher DB. ***Dynamut2: Assessing Changes in Stability and Flexibility Upon Single and Multiple Point Missense Mutations***. Protein Sci 2021; 30(1): 60-9.

22-Röhnisch HE, Kyrø C, Olsen A, Thysell E, Hallmans G, Moazzami AA. ***Identification of Metabolites Associated with Prostate Cancer Risk: A Nested Case-Control Study with Long Follow-Up in the Northern Sweden Health and Disease Study.*** BMC Med 2020; 18(1): 187.

23-Severi G, Giles GG, Southey MC, Tesoriero A, Tilley W, Neufing H, et al. ***ELAC2/HPC2 Polymorphisms, Prostate-Specific Antigen Levels, And Prostate Cancer.*** J Natl Cancer Inst 2003; 95(11): 818-24.

24-Shill DK, Roobol MJ, Ehdaie B, Vickers AJ, Carlsson SV. ***Active Surveillance for Prostate Cancer.*** Transl Androl Urol 2021; 10(6): 2809-19.

25-Smolders S, Philtjens S, Crosiers D, Sieben A, Hens E, Heeman B, et al. ***Contribution of Rare Homozygous and Compound Heterozygous VPS13C Missense Mutations to Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease.*** Acta Neuropathol Commun 2021; 9(1): 25.

26-Taitt HE. ***Global Trends and Prostate Cancer: A Review Of Incidence, Detection, And Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, And Geographic Location.*** Am J Mens Health 2018; 12(6): 1807-23.

27-Tavtigian SV, Simard J, Teng DHF, Abtin V, Baumgard M, Beck A, et al. ***A Candidate Prostate Cancer Susceptibility Gene at Chromosome 17p***. Nat Genet 2001; 27(2): 172-80.

28-Verze P, Cai T, Lorenzetti S. ***The Role of the Prostate in Male Fertility, Health and Disease.*** Nat. Rev Urol 2016; 13(7): 379-86.

29-Xu B, Tong N, Li JM, Zhang ZD, Wu HF. ***ELAC2 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis Based on 18 Case-Control Studies.*** Prostate Cancer Prostatic Dis 2010; 13(3): 270-77.

30-Zhao W, Yu H, Li S, Huang Y. ***Identification and Analysis of Candidate Fungal Trna 3'-End Processing Endonucleases Trnase Zs, Homologs of the Putative Prostate Cancer Susceptibility Protein ELAC2.*** BMC Evol Biol 2010; 10(1): 272.

31-Zhu Y, Wei Y, Pan J, Fang B, Ye D. ***Prostate Cancer with Homologous Recombination Repair Gene Mutations and PARP Inhibitors: Clinical Progress***. Chinese J Urol 2021; 42(5): 397-400.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 29| NO 9 | Dec 2021

Received: 23 Apr 2020
Accepted: 24 Nov 2020

Evaluation of the *ELAC2* Ser217Leu and Ala541Thr Polymorphisms in the Patients with Prostate Cancer

Eskandar Hoseinnezhad-lazarjani[1], Ali Nazemi[†1]

Original Article

Introduction: Prostate cancer is the fifth most common cancer in the world and the second leading cause of cancer death among men. The *ELAC2* gene (HPC2 locus) on chromosome 17p11 has been identified as hereditary tumor suppressor genes in prostate cancer. Some evidence showed that *ELAC2* Ser217Leu and Ala541Thr polymorphisms were associated with prostate cancer risk. The aim of this study was to investigate the *ELAC2* Ser217Leu and Ala541Thr polymorphisms in the patients with prostate cancer.

Methods: In this study, blood samples were collected from 64 persons of a family, which suspected to of having prostate cancer. The genomic DNA was extracted using Commercialthe commercial DNA extraction kit. ELAC2 Ser217Leu and Ala541Thr target regions were PCR amplified with specific primers. PCR products were then sequenced to determine mutations. The final analysis was performed using Rest 2009 software. AlsoFurthermore, SPSS software version 16 and Kolmogorov-Smirnov statistical test were used to evaluate the normality of the data and T test was used to evaluate the expression of ELAC2 gene and its relationship with T and N factors.

Results: The results of gene sequencing for Ser217Leu mutation showed that 18.75% were mutant homozygote (Leu/Leu), 40.62% were heterozygote (Leu/Ser) and 40.62% were normal homozygote (Ser/Ser). In addition, for Ala541Thr, the Ala/Thr heterozygosity and Ala/Ala normal homozygosity were determined in 18.75% and 81.25%, respectively. There was not observed any mutant homozygosity (Thr/Thr) in these samples.

Conclusion: The results of this study showed that Ser217Leu and Ala541Thr polymorphisms were associated with prostate cancer and might be used as susceptibility markers of prostate cancer. In addition, PCR and gene sequencing are very useful for screening the mutations of prostate cancer in clinical trials and diagnosis.

Keywords: Prostate cancer, Sequencing, *ELAC2*, Ser217Leu, Ala541Thr.

Citation: Hoseinnezhad-lazarjani E, Nazemi A. **Evaluation of the ELAC2 Ser217Leu and Ala541Thr Polymorphisms in the Patients with Prostate Cancer.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(9): 4096-4105.

[1]Faculty of Biological Science, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09126051565**, email:** Alinazemy607@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-24]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i9.7910]