

# ارتباط پلی مورفیسم در ژنهای CYP17 و SRD5A2 با خطر ابتلا به سرطان پروستات در دو جمعیت ایران و هندوستان

خدیجه عنصری<sup>۱\*</sup>، منا موسوی<sup>۲</sup>، الهه جلیوند<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، پرند، ایران، <sup>۲</sup> گروه زیست شناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران، <sup>۳</sup> گروه زیست شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۰/۳۰

تاریخ وصول: ۱۳۹۴/۸/۲۵

## چکیده:

**زمینه و هدف:** سرطان پروستات یک بیماری پیچیده به شمار می‌آید که عوامل ژنتیکی و محیطی بسیاری در ایجاد و پیشرفت آن نقش دارند. نقش پلی مورفیسم ژنی به خصوص ژن‌های مربوط به هورمون‌ها مانند ژنهای کدکننده گیرنده هورمون‌های استروئیدی که در سرطان پروستات تأثیر مهمی دارند مورد توجه بسیار زیادی قرار گرفته است. یکی از این ژن‌ها، ژن CYP17 است که نقش مهمی در هیدروکسیلاسیون مواد دارد. ژن SRD5A2 نیز که یک  $5-\alpha$  ردوکتاز ایزوزیم در پروستات است، باعث تبدیل تستوسترون به دی هیدروتسترون (DHT) می‌شود که این ماده برای رشد و توسعه نرمال غده پروستات ضروری می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم T→C در ژن CYP17 و پلی مورفیسم V89L در ژن SRD5A2 با خطر ابتلا به سرطان پروستات بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهد، آنالیز PCR-RFLP ژن‌های CYP17 و SRD5A2 بر روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات مراجعه کننده به بخش اورولوژی، انستیتوی علوم پزشکی و تحقیقاتی واقع در چندبگر، هندوستان و همچنین ۱۵۰ بیمار از بیمارستان امام خمینی، تهران، صورت گرفت و با همان تعداد فرد سالم از هر گروه مراجعه کننده به مراکز فوق به عنوان کنترل مقایسه گردید. داده‌های آماری با آزمون‌های رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین خطر ابتلا به سرطان پروستات در جمعیت ایرانی  $p=0/041$ ؛  $95\% \text{ CL}$  و  $1/03-4/27$  و  $95\% \text{ CL}$  درصد؛  $2/16$ ،  $OR$  و هندی  $p=0/029$ ؛  $1/08-4/33$ ،  $95\% \text{ CL}$ ، در افرادی که یک کپی از آلل A2 ژن CYP17 را حمل می‌کنند وجود دارد، در حالی که این احتمال در حاملین دو آلل A2 کاهش یافته است. در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ VV از ژن SRD5A2، حاملین آلل VL در جمعیت ایرانی، افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات را نشان نمی‌دهند ( $p=0/661$ ؛  $95\% \text{ CL}$ ،  $0/49-1/56$ ،  $OR$ ، هم‌چنین این ژنوتیپ در جمعیت هندوستان رابطه معنی‌داری با این بیماری نشان نمی‌دهد ( $p=0/989$ ؛  $95\% \text{ CL}$ ،  $0/54-1/81$ ،  $OR$ ،  $0/99$ ، از طرفی، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در فراوانی ژنوتیپ LL بین بیماران و افراد کنترل در دو جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشده است، در نتیجه ارتباط مستقیمی بین این ژنوتیپ و خطر بروز سرطان پروستات در جمعیت مورد مطالعه وجود ندارد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که در هر دو جمعیت مورد مطالعه، در بیماران دارای ژنوتیپ A1A2 از ژن CYP17، احتمال بروز سرطان پروستات افزایش یافته است در حالی که ارتباط مستقیمی بین هیچ یک از آللهای ژن SRD5A2 با خطر ابتلا به این بیماری وجود ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** ژن‌های CYP17 و SRD5A2، پلی مورفیسم ژنتیکی، سرطان پروستات، ایران، هند

\* نویسنده مسئول: خدیجه عنصری، پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

Email: onsory@gmail.com



## مقدمه

سرطان پروستات ۳۳ درصد از کل سرطان‌های تازه تشخیص داده شده در میان مردان ایالت متحده آمریکا را به خود اختصاص می‌دهد. به گزارش انجمن سرطان آمریکا، در سال ۲۰۰۳ سرطان پروستات در ۲۲۰ هزار نفر از مردان تشخیص داده شده است که ۲۸۹۰۰ مورد منجر به مرگ شده است. بدین ترتیب، این انجمن سرطان پروستات را دومین عامل شایع مرگ ناشی از سرطان در مردان اعلام کرده است (۱). شیوع سرطان پروستات در سراسر جهان متفاوت است، به طوری که با بالاترین تعداد در ایالات متحده آمریکا، کانادا و کشورهای اسکانندیناوی و با کمترین شیوع در چین و سایر بخش‌های آسیا یافت می‌شود (۲ و ۱). 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 طوری که در سال ۲۰۰۸ شیوع سرطان پروستات در این کشور، ۳/۷ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است (۳). این تفاوت‌ها بر اساس استعدادهای ژنتیکی، قرار گرفتن در معرض ریسک فاکتورهای خارجی ناشناخته، تفاوت در مراقبت‌های بهداشتی و ثبت سرطان و یا حتی ترکیبی از این عوامل ایجاد شده است (۲). به طور مشابه، مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات نیز در سراسر جهان متفاوت است، با بالاترین نرخ در کشورهای مناطق کارائیب و

اسکاندیناوی و با پایین‌ترین نرخ در چین، ژاپن و کشورهای جماهیر شوروی سابق گزارش شده است (۳). سرطان پروستات یک بیماری مرتبط با سن می‌باشد، به طوری که در ایالات متحده آمریکا ۷۰ درصد از تمام موارد سرطان پروستات در مردان بالای ۶۵ سال تشخیص داده شده است (۴). یک افزایش چهار برابری سرطان پروستات در مردان بالای ۶۵ سال در سراسر جهان بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۵۰ گزارش شده است (۵ و ۶). تشخیص سرطان پروستات در مردان کم‌تر از ۵۰ سال معمولاً نادر است، اما پس از این سن، بروز و مرگ و میر ناشی از این سرطان افزایش می‌یابد (۷). مردانی که بستگان درجه یک آنها مبتلا به سرطان پروستات بوده‌اند، در مقایسه با سایر مردان، دو برابر بیش‌تر در معرض خطر ابتلا به سرطان پروستات قرار دارند (۸ و ۹). مطالعه‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که سرطان پروستات در مردان با سابقه خانوادگی مثبت در سنین پایین‌تر (به طور متوسط ۶ تا ۷ سال زودتر) بروز می‌کند (۱۰). سرطان پروستات ممکن است با به ارث رسیدن یک ژن حساس و مؤثر در این بیماری بروز کند، اما این به در معرض قرار گرفتن عوامل محیطی نیز بستگی دارد (۲). سبک زندگی غربی و رژیم غذایی به ویژه مصرف بالای چربی، گوشت قرمز و محصولات لبنی، ممکن است از عواملی باشد که احتمال ابتلا به سرطان پروستات را در این کشورها افزایش داده است (۱۱). در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از تفاوت‌ها در بروز سرطان پروستات در میان اقوام مختلف را به مصرف

اتفاق می‌افتد (۱۷). هدف از این مطالعه بررسی پلی مورفیسیم‌های CYP17 در ژن T→C در ژن CYP17 و G→C در ژن SRD5A2 در مردان مبتلا به سرطان پروستات در جمعیت ایرانی و هندی می‌باشد.

### روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی به منظور یافتن رابطه بین پلی مورفیسیم تک نوکلئوتید در ژن‌های CYP17 و SRD5A2 و خطر ابتلا به سرطان پروستات، ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات پذیرش شده در مرکز تحقیقاتی - پزشکی Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER) در شهر چندیگر، هندوستان و همچنین ۱۵۰ بیمار از بیمارستان امام خمینی تهران، مورد تحقیق قرار گرفتند. نوع موتاسیون و پلی مورفیسیم مربوطه در بیماران بررسی و با ۱۵۰ نمونه خون که از افراد سالم هر دو گروه به عنوان کنترل جمع‌آوری گردید مورد مقایسه قرار گرفت. DNA ژنومی در دو گروه بیمار و کنترل با استفاده از پروتئیناز K و با روش فنول - کلروفرم در pH 7.4 استخراج شد.

واکنش PCR شامل آب مقطر، dNTP با غلظت نهایی 0.2mM MgCl<sub>2</sub> با غلظت نهایی 1.5mM، بافر 10X، پرایمرهای پیشرو و پیرو با غلظت نهایی 0.4pM و آنزیم‌های محدودالثر به هر Strip حاوی یک میکرولیتر نمونه DNA بیمار اضافه گردید. پرایمرهای اختصاصی (۱۸ و ۱۹) برای تکثیر ژن CYP17 شامل: 5'-CATTCGCACTCTGGA-3' پیشرو و 5'-GGCTCTTGGGGTAC-3' معکوس و برای تکثیر

چربی‌های اشباع شده نسبت داده‌اند. همچنین مطالعه‌های دیگر در این زمینه نشان می‌دهد که رژیم غذایی غنی از گوشت قرمز با خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط می‌باشد (۱۳ و ۱۲). از طرفی، بیان ژن‌های درگیر در تولید استروئید ممکن است استعداد ابتلا به سرطان پروستات را تغییر دهد. یکی از این ژن‌ها، ژن CYP17 است که نقش مهمی در هیدروکسیلاسیون مواد به عهده دارد. ژنوتیپ‌های مختلف این ژن یا نقش محافظتی در ابتلا به سرطان پروستات دارند و یا در پیشرفت و گسترش این بیماری سهیم می‌باشند. این ژن بر روی کروموزوم 10q24.3 قرار گرفته و شامل ۸ اگزون و ۷ اینترون می‌باشد (۱۴). اطلاعات به دست آمده حاکی از آن است که ژن CYP17 هم نقش یک محافظ و هم نقش یک ترویج دهنده پیشرفت سرطان پروستات در زمینه‌های مختلف محیطی و یا ژنتیکی را بازی می‌کند.

ژن SRD5A2 یا استروئید آلفا ردوکتاز تیپ ۲ (Steroid 5- $\alpha$ -reductase type 2) که بر روی کروموزوم 2p23 قرار گرفته، بیش از ۴۰kb طول دارد و شامل ۵ اگزون و ۴ اینترون می‌باشد (۱۵). ژن SRD5A2 یک ۵ آلفا-ردوکتاز ایزوآنزیم در پروستات است که تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون (DHT) را کاتالیز می‌کند که این ماده برای رشد و توسعه نرمال غده پروستات مورد نیاز است (۱۶). تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون به طور مؤثرتری در مقایسه با بافت پروستات سرطانی در بافت پروستات نرمال و شروع هایپرپلازی پروستات

شبانه روز در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مورد تجزیه آنزیمی قرار گرفت. محصولات هضم شده به وسیله کیت Gene Gel Excel 12.5/24 جدا شده و به وسیله کیت (Amershan, DNA Silver Staining Kit) Aylesbury, UK رنگ آمیزی شدند. سه ژنوتیپ ۷۷ (قطعات ۱۹۹bp، ۶۴bp، ۱۰۵bp و ۱۶۹bp)، LL موتانت (قطعات ۸۳bp، ۱۰۵bp و ۱۶۹bp) و ژنوتیپ VL هتروزیگوت (قطعات ۱۹۹bp، ۶۴bp، ۸۳bp و ۱۰۵bp) (۱۶۹) طبقه‌بندی شدند.

اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS 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، ضریب خطر پذیری (OR) و حدود اطمینان استفاده شد.

#### یافته‌ها

متغیرهای دموگرافی بیماران و گروه کنترل در جدول ۱ آمده است. توزیع سنی بیماران ایرانی از ۴۲ تا ۸۵ سال با میانگین و انحراف معیار  $66/22 \pm 12/80$  و در بین جمعیت هندی از ۴۶ تا ۸۷ سال میانگین و انحراف معیار  $63/17 \pm 12/98$  و در گروه کنترل ایرانی از ۴۵ تا ۸۳ سال و در افراد سالم هندی از ۴۵ تا ۸۵ سال می‌باشد. با وجود این که سابقه خانوادگی یکی از فاکتورهای احتمالی در سرطان پروستات می‌باشد، تنها ۲۳ درصد از بیماران در جمعیت ایرانی در مقایسه با افراد کنترل (۴/۶)

ژن SRD5A2 عبارتست از؛ پیش‌ساز و معکوس 5'-GCAGCGGCCACCGGCGAG-3' و 5'-AGCAGGGCAGTGCCTGCACT-3' بود. برنامه PCR برای ژن CYP17 شامل دمای ذوب اولیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل شامل ذوب نهایی در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد، اتصال پرایمرها در دمای ۵۷ درجه سانتی‌گراد و دمای تکثیر ژن ۷۲ درجه سانتی‌گراد هر یک به مدت یک دقیقه انجام گرفته و به دنبال آن نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. برای ژن SRD5A2، پس از ذوب اولیه دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، سیکلی شامل دمای ذوب اولیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد، دمای اتصال پرایمر ۶۸ درجه سانتی‌گراد و دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد، با ۳۵ بار تکرار و به دنبال آن نمونه‌ها ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. محصولات PCR ژن CYP17 توسط پنج واحد از آنزیم محدودالتر MspAI (New England, Biolabs) به مدت سه ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مورد برش آنزیمی قرار گرفتند. محصولات هضم شده به سه ژنوتیپ A1/A1 (۴۵۹bp)، A2/A2 (۱۲۴bp و ۳۳۵bp) و A1/A (۱۲۴bp و ۳۳۵bp) (۴۵۹) طبقه‌بندی شدند. ژنوتیپ A1/A1 به عنوان نوع وحشی (Wild genotype)، ژنوتیپ A1/A2 به عنوان هتروزیگوت و ژنوتیپ A2/A2 به عنوان ژنوتیپ هموزیگوت موتانت در نظر گرفته شد. محصول PCR، ۴۶۷ جفت بازی ژن SRD5A2 به وسیله پنج واحد از آنزیم RsaI (Takara Shuzou, Kyoto, Japan) برای یک

بالتر بود. نتایج نشان داد که خطر ابتلا به سرطان پروستات در افرادی که یک کپی از آلل A2 را حمل می‌کنند، افزایش می‌یابد، در حالی که این احتمال در حاملین دو آلل A2 افزایش چشمگیری نشان نمی‌دهد. در ژن SRD5A2 نیز، ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ ۷۷ و خطر ابتلا به سرطان پروستات در دو گروه مورد مطالعه گزارش نشده است. از طرفی، تفاوت فاحشی در فراوانی ژنوتیپ LL بین بیماران و گروه کنترل مشاهده نشد که در نتیجه ارتباط مستقیمی بین این ژنوتیپ خطر ابتلا به سرطان پروستات وجود ندارد (جدول ۳ و ۲).

درصد) سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پروستات را داشتند که این میزان در جمعیت هندی در دو گروه بیمار و کنترل افزایش نشان می‌دهد. بیشترین درصد مبتلایان در هر دو جمعیت، در مرحله D بیماری و بیشترین تعداد مبتلایان به صورت تمایز یافته متوسط (Moderate differentiated) بودند. ارتباط معنی‌داری بین سن، مصرف الکل و سیگار با هیچ یک از ژنوتیپ‌ها مشاهده نشده است، همچنین ارتباط مستقیمی بین مرحله و درجه بیماری با پلی مورفیسم در این ژن به چشم نمی‌خورد. در ژن CYP17 مورد مطالعه، حضور حداقل یک نسخه از آلل A2 در میان بیماران مبتلا به سرطان پروستات در مقایسه با افراد کنترل در هر دو جمعیت

جدول ۱: اطلاعات مربوط به گروه بیمار و کنترل جهت بررسی پلی مورفیسم ژنهای CYP17 و SRD5A2

جمعیت هندی		جمعیت ایرانی		متغیرها
کنترل (درصد)	بیمار (درصد)	کنترل (درصد)	بیمار (درصد)	
۴۵-۸۵	۴۶-۸۷	۴۵-۸۳	۴۲-۸۵	سن
۶۴/۱۳ (±۱۱/۱۹)	۶۳/۱۷ (±۱۲/۹۸)	۶۵/۹۲ (±۱۲/۷۷)	۶۶/۲۲ (±۱۲/۸۰)	میانگین (انحراف معیار)
				مرحله بندی <sup>۱</sup>
	۳۲ (۲۱/۳)		۹ (۶)	A
	۲۹ (۱۹/۳)		۳۱ (۲۰/۶)	B
	۳۴ (۲۲/۶)		۴۲ (۲۸)	C
	۵۵ (۳۶/۶)		۶۸ (۴۵/۳)	D
				درجه بندی <sup>۲</sup>
	۲۱ (۱۴)		۳۰ (۲۰)	خوب تمایز یافته
	۷۴ (۴۹/۳)		۶۹ (۴۶)	تمایز یافته
				متوسط
	۵۵ (۳۶/۶)		۵۱ (۳۴)	تمایز یافته ضعیف
				مصرف سیگار
۸۷ (۵۸)	۶۳ (۴۲)	۷۱ (۴۷/۳)	۶۸ (۴۵/۳)	غیر سیگاری‌ها
۳۵ (۲۳/۳)	۳۳ (۲۲)	۲۳ (۱۵/۳)	۲۹ (۱۹/۳)	سیگاری‌های ضعیف

سیگارهای قوی	۵۳ (۲۵/۳)	۵۶ (۳۷/۳)	۵۴ (۳۶)	۲۸ (۱۸/۶)
مصرف الکل				
الکلیها	۷۸ (۵۲)	۸۶ (۵۷/۳)	۲۳ (۱۵/۳)	۱۷ (۱۱/۳)
غیرالکلیها	۷۲ (۴۸)	۴۴ (۲۹/۳)	۱۲۷ (۸۴/۶)	۱۳۳ (۸۸/۶)
سابقه خانوادگی				
سابقه خانوادگی	۲۳ (۱۱)	۷ (۴/۶)	۴۴ (۲۹/۳)	۱۱ (۷/۳)
مثبت				

<sup>1</sup> مرحله متمرکز (A, B, C) و مرحله پیشرفته (D)

<sup>2</sup> تمایز یافته خوب و متوسط (درجه پایین: <7)، تمایز یافته ضعیف (درجه بالا: >7)

جدول ۲: توزیع فراوانی تنوع آلی ژن CYP17 در گروه بیماران و کنترل مورد مطالعه

ژنوتیپ در جمعیت ایرانی	بیماران (درصد)	کنترل (درصد)	ضریب خطرپذیری (95%CI)	سطح معنی داری
A1/A1	۵۸ (۱۹/۳)	۷۵ (۲۵/۰)	۱/۰۰	
A1/A2	۶۶ (۲۲/۰)	۵۹ (۱۹/۷)	۲/۱۰ (۱/۰۳-۴/۳۷)	۰/۰۴۱
A2/A2	۲۶ (۸/۷)	۱۶ (۵/۳)	۱/۴۵ (۰/۷۱-۲/۹۶)	۰/۳۱
<b>ژنوتیپ در جمعیت هندی</b>				
A1/A1	۵۱ (۳۴)	۷۱ (۴۷/۳)	۱/۰۰	
A1/A2	۷۱ (۴۷/۳)	۶۱ (۴۰/۷)	۲/۱۶ (۱/۰۸-۴/۳۳)	۰/۰۲۹
A2/A2	۲۸ (۱۸/۷)	۱۸ (۱۲/۰)	۱/۳۳ (۰/۶۷-۲/۶۴)	۰/۴۱

جدول ۳: توزیع فراوانی تنوع آلی ژن SRD5A2 در گروه بیماران و کنترل مورد مطالعه

ژنوتیپ در جمعیت ایرانی	بیماران (درصد)	کنترل (درصد)	ضریب خطرپذیری (95%CI)	سطح معنی داری
VV	۶۸ (۲۲/۷)	۵۵ (۱۸/۳)	۱/۰۰	
VL	۴۴ (۱۴/۷)	۶۰ (۲۰/۰)	۰/۸۷ (۰/۴۹-۱/۵۶)	۰/۶۶
LL	۳۸ (۱۲/۷)	۳۵ (۱۱/۷)	۱/۴۸ (۰/۸۱-۲/۷۰)	۰/۲۰
<b>ژنوتیپ در جمعیت هندی</b>				
VV	۶۴ (۲۱/۳)	۵۲ (۱۷/۳)	۱/۰۰	
VL	۴۸ (۱۶/۰)	۶۷ (۲۲/۳)	۰/۹۹ (۰/۵۴-۱/۸۱)	۰/۹۹
LL	۳۸ (۱۲/۷)	۳۱ (۱۰/۳)	۱/۷۱ (۰/۹۳-۲/۱۲)	۰/۰۸

OR, odds ratio; CI, confidence interval

## بحث

سرطان پروستات یک بیماری پیچیده به شمار می‌آید که عوامل ژنتیکی و محیطی بسیاری در ایجاد و پیشرفت روند این بیماری نقش دارند (۱۸). با وجود این واقعیت که علت سرطان پروستات مبهم باقی مانده است، ولی عوامل متعددی مانند افزایش سن، تغییرات زیست محیطی و تغییرات فرهنگی در ایجاد این بیماری نقش دارند (۲۰ و ۱۹). تجمع اطلاعات ژنتیکی و اپی ژنتیکی منجر به پژوهش و بررسی در مورد استعداد ابتلا به سرطان شده است. نقش پلی مورفیسم ژنی به ویژه پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفته‌اند. به خصوص پلی مورفیسم ژن‌های مربوط به هورمون‌ها مانند گیرنده‌های هورمون‌های استروئیدی که در سال‌های اخیر در سرطان پروستات مورد استفاده و توجه بسیاری قرار گرفته است (۲۱). در 5'UTR ژن CYP17، تغییر تک نوکلئوتید T (آلل A1) به نوکلئوتید C (آلل A2) در موقعیت ۱۹۳۱، باعث یک Sp-1 اضافی (CCACC box) موتیف پرموتور ۳۴bp در فرادست و ۲۷bp در فرودست محل شروع ترجمه ایجاد شده که جایگاه شناسایی برای برش آنزیم محدود الاثر MspAI محسوب می‌گردد (۲۲). بنابراین بارها گزارش شده است که پلی مورفیسم T→C در ژن CYP17 و تبدیل CACT به CACC، منجر به افزایش رونویسی از این ژن شده و در نتیجه باعث افزایش تولید آندروژن می‌گردد (۲۳). برای اولین بار کبری و همکاران، ارتباط مستقیمی بین آلل A2 و

بیماری‌های آندروژن، سندروم تخمدان پلی کیستیک و الگوی طاسی در مردان را در مقایسه با افراد کنترل گزارش کردند که منجر به انتخاب ژن CYP17 به عنوان یک ژن کاندید در ارتباط با سرطان‌های وابسته به هورمون شده است (۲۳). چندین مطالعه مورد-شاهد نیز، به ارتباط مستقیم پلی مورفیسم پرموتور ژن CYP17 و خطر ابتلا به سرطان پروستات پی برده‌اند. در مطالعه حاضر نیز ارتباط بین حاملین یک کپی از آلل A2 و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشخص شد که این احتمال در افرادی که یک کپی از آلل A2 را حمل می‌کنند، در هر دو جمعیت افزایش یافته است، در نتیجه نتایج حاضر شواهدی مبنی بر ارتباط بین پلی مورفیسم T→C در ژن CYP17 و خطر ابتلا به سرطان پروستات فراهم نموده است. بنابراین نتایج به دست آمده با مشاهدات لیون (۲۵) که با افزایش احتمال ابتلا به سرطان پروستات در افراد دارای ژنوتیپ A1A2 روبرو شده‌اند، مطابقت دارد (OR, 1.7; 95% CI, 1.0-3.0; P=0.05) هم‌چنین در سال ۲۰۰۱، هیمن و همکاران نیز ارتباط مستقیمی بین آلل A2 (ژنوتیپ‌های A1/A2 یا A2/A2) و خطر سرطان پروستات را گزارش نمودند (OR, 1.2; 95% CI, 0.99-1.5) در همین راستا گشور و همکاران، افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات را در مردان قفقازی با ژنوتیپ A2/A2 اعلام نمودند (OR, 2.80; 95% CI, 1.02-77.76). یامادا و همکاران در کشور ژاپن نیز در مردان هموزیگوت برای آلل A2 در مقایسه با ژنوتیپ A1/A1 افزایش خطر را به ثبت



ژنوتیپ LL و خطر بروز سرطان پروستات وجود ندارد. هیچ ارتباط معنی داری میان ژنوتیپ VL و سرطان پروستات نیز مشاهده نشده است. به طور مشابه در یک مطالعه مورد-شاهدی از ۲۲۶ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۱۵۶ مرد سالم به عنوان گروه کنترل، ارتباط معنی داری میان این پلی مورفیسم در ژن SRD5A2 و ابتلا به سرطان پروستات گزارش نشده است (۳۰). فَبَو و همکاران در یک مطالعه وسیع تر که شامل ۵۹۲ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۷۹۹ مرد سالم در جمعیت قفقازی انجام داد نیز ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ LL و احتمال بروز سرطان پروستات مشاهده نکردند (۳۱). یامادا و همکاران در ژاپن، هسینگ و همکاران در چین نیز، بعد از مطالعات وسیعی که روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات انجام دادند، هیچ ارتباط مثبتی بین این ژنوتیپ و بیماری گزارش نکردند (۲۶ و ۳۲). نم و همکاران در مطالعه ای که بر روی جمعیتی متشکل از ۳۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۳۰۰ مرد سالم که از نظر سن و نژاد همسان بودند، انجام دادند به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی داری بین ژنوتیپ V89L و احتمال بروز سرطان پروستات وجود ندارد (۳۳). در حالی که در مطالعه دیگری که به وسیله سلام و همکاران صورت گرفت، پی به ارتباط مستقیم بین پلی مورفیسم V89L با سرطان پروستات بردند. به این ترتیب که OR برای افراد دارای ژنوتیپ لوسین-لوسین (LL) در مقایسه با ژنوتیپ والین-والین (۷۷) ۴/۴۷ بود (۳۴).

رساندند (۲۶). سیبک و همکاران نیز ارتباط مستقیمی بین پلی مورفیسم A2/A2 ژن CYP17 و خطر ابتلا به سرطان پروستات مشاهده نکردند (۲۷). چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن SRD5A2 یافت شده است که فعالیت آنزیمی را تغییر داده نتایج تحقیق های انجام شده با احتمال بروز سرطان پروستات مرتبط است. بیش از ۲۲ جهش از جمله ۱۰ موتاسیون بی معنی (missense) آمینواسید برای ژن SRD5A2 گزارش شده است (۲۸). از این تعداد، V89L (تعویض لوسین برای والین در کدون ۸۹)، A49T (تعویض ترئونین برای آلانین در کدون ۴۹)، R227Q (تعویض گلوتامین برای آرژینین در کدون ۲۲۷)، یک تکرار دی نوکلئوتیدی (TA) و پلی مورفیسم C682G در رابطه با خطر ابتلا به سرطان پروستات مورد مطالعه قرار گرفته است. پلی مورفیسم V89L در ژن SRD5A2 در نتیجه جا به جایی G به C است که منجر به جایگزینی والین به لوسین در کدون ۸۹ (آلل L) در اگزون ۱ می گردد. ماکریداکیس و همکاران فرضیه ای را عنوان کردند که آلل L ژن SRD5A2 در حفاظت از ابتلا به سرطان پروستات نقش دارد (۲۹). این فرضیه برای ارزیابی و توزیع ژنوتیپی در مطالعه مورد-شاهدی در دو جمعیت ایرانی و شمال هندوستان مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. نتایج به دست آمده از مطالعات حاضر نشان می دهد که تفاوتی در بروز ژنوتیپ LL در میان مردان مبتلا به سرطان پروستات و گروه کنترل مشاهده نشده است. هم چنین در مقایسه با مردان با ژنوتیپ ۷۷، ارتباط معنی داری بین

### نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این تحقیق که بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات در جمعیت ایرانی و هندی صورت گرفت، نشان می‌دهد که در بیماران دارای ژنوتیپ A1A2 از ژن CYP17 احتمال بروز سرطان پروستات افزایش یافته است در حالی که ارتباط مستقیمی بین هیچ یک از آللهای ژن SRD5A2 با خطر ابتلا به این بیماری وجود ندارد. یکی از محدودیت‌های تحقیق حجم کم نمونه‌ها می‌باشد که در مطالعه‌های بعدی، بررسی این نوع پلی مورفیسم با انواع سرطان‌ها با استفاده از تعداد نمونه‌های بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

### تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل پایان نامه مقطع دکترا در دانشگاه پنجاب هندوستان می‌باشد که با حمایت مالی University grant commotions (UGC) انجام شد.

## REFERENCES

1. American Cancer Society. American Cancer Society issues redefined breast cancer screening guidelines. *Iowa medicine. Journal of the Iowa Medical Society* 2003; 93(5): 27.
2. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU international* 2002; 90(2): 174-84.
3. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361(9360): 859-64.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 2015; 136(5): E359-86.
5. Lunenfeld B. The ageing male: demographics and challenges. *World Journal of Urology* 2002; 20(1): 11-6.
6. Centers for Disease C, Prevention. Trends in aging--United States and worldwide. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003; 52(6): 101-4.
7. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 1997; 47(5): 273-87.
8. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate* 1990; 17(4): 337-47.
9. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89(8): 3367-71.
10. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *The Journal of Urology* 2002; 168(3): 906-13.
11. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(9): 652-61.
12. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CG, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(19): 1571-9.
13. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: a prospective study of 25,708 Norwegian men. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer* 1997; 73(5): 634-8.
14. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S, Imaida K. Diet and prostate cancer. *Toxicology* 2002; 181-182: 89-94.
15. Hemminki K. Genetic Epidemiology--science and ethics on familial cancers. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 2001; 40(4): 439-44.
16. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surveys* 1995; 23: 43-62.
17. Habib FK, Ross M, Bayne CW, Bollina P, Grigor K, Chapman K. The loss of 5alpha-reductase type I and type II mRNA expression in metastatic prostate cancer to bone and lymph node metastasis. *Clinical cancer research. An official Journal of the American Association for Cancer Research* 2003; 9(5): 1815-9.
18. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Human Molecular Genetics* 1994; 3(10): 1873-6.
19. Vilchis F, Hernandez D, Canto P, Mendez JP, Chavez B. codon 89 polymorphism of the human 5 alpha-steroid reductase type 2 gene. *Clinical Genet* 1977; 51: 399-402.
20. Zhang H, Ma H, Xu Y, Li L. Association of SMAD7 rs12953717 polymorphism with cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(3): e58170.
21. Zhang H, Xu Y, Zhang Z, Li L. The hOGG1 Ser326Cys polymorphism and prostate cancer risk: a meta-analysis of 2584 cases and 3234 controls. *BMC Cancer* 2011; 11: 391.
22. Watanabe M, Hirokawa Y, Shiraishi T. Polymorphisms of hormone-related genes and prostate cancer risk in Japan. *Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine* 2005; 63(2): 219-24.
23. dos Santos A, Ribeiro ML, Mesquita JC, Carvalho-Salles AB, Hackel C. No association of the 5' promoter region polymorphism of CYP17 gene with prostate cancer risk. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2002; 5(1): 28-31.
24. Picado-Leonard J, Miller WL. Cloning and sequence of the human gene for P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase): similarity with the gene for P450c21. *DNA* 1987; 6(5): 439-48.

25. Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, Taylor JA. Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis* 1999; 20(9): 1727-31.
26. Haiman CA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ma J, Decalo NE, Kantoff PW, et al. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2001; 10(7): 743-8.
27. Gsur A, Bernhofer G, Hinteregger S, Haidinger G, Schatzl G, Madersbacher S, et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with prostate cancer risk. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 2000; 87(3): 434-7.
28. Yamada Y, Watanabe M, Murata M, Yamanaka M, Kubota Y, Ito H, et al. Impact of genetic polymorphisms of 17-hydroxylase cytochrome P-450 (CYP17) and steroid 5alpha-reductase type II (SRD5A2) genes on prostate-cancer risk among the Japanese population. *International Journal of Cancer Journal International du Cancer* 2001; 92(5): 683-6.
29. Cicek MS, Conti DV, Curran A, Neville PJ, Paris PL, Casey G, et al. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. *The Prostate* 2004; 59(1): 69-76.
30. Makridakis NM, di Salle E, Reichardt JK. Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II. *Pharmacogenetics* 2000;10(5):407-13.
31. Makridakis N, Ross RK, Pike MC, Chang L, Stanczyk FZ, Kolonel LN, et al. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5alpha-reductase. *Cancer Research* 1997; 57(6): 1020-2.
32. Latil AG, Azzouzi R, Cancel GS, Guillaume EC, Cochran-Priollet B, Berthon PL, et al. Prostate carcinoma risk and allelic variants of genes involved in androgen biosynthesis and metabolism pathways. *Cancer* 2001; 92(5): 1130-7.
33. Febbo PG, Kantoff PW, Platz EA, Casey D, Batter S, Giovannucci E, et al. The V89L polymorphism in the 5alpha-reductase type 2 gene and risk of prostate cancer. *Cancer Research* 1999; 59(23): 5878-81.
34. Hsing AW, Chen C, Chokkalingam AP, Gao YT, Dightman DA, Nguyen HT, et al. Polymorphic markers in the SRD5A2 gene and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* : a publication of the American Association for Cancer Research. Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2001; 10(10): 107.

# Association of CYP17 and SRD5A2 Gene Polymorphisms with Prostate Cancer Risk Among Iranian and Indian Populations

Onsory KH<sup>1\*</sup>, Mousavi M<sup>2</sup>, Jalilvand E<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, Islamic Azad University, Parand Branch, Parand, Iran, <sup>2</sup>Department of Biology, Sistan-Bloochestan University, Zahedan, Iran, <sup>3</sup> Department of Biology, Damghan University, Damghan, Iran

Received: 16 Nov 2015      Accepted: 20 Jan 2016

## Abstract:

**Background & aim:** Prostate cancer is a complicated disease that genetics and environmental factors may be playing a promoting role in its progression. Polymorphism of genes such as steroid hormone receptors are having very important role in developing of this disease. One such gene, CYP17 is playing role in hydroxylation and SRD5A2 gene, the predominant 5 $\alpha$ -reductase isozyme in prostate, catalyzes the conversion of testosterone into the more potent androgen, dihydrotestosterone (DHT), which is required for the normal growth and development of the prostate gland. The purpose of this study was to investigate association of CYP17 and SRD5A2 genes polymorphisms with prostate cancer risk.

**Methods:** PCR-RFLP analysis of CYP17 and SRD5A2 genes were performed on 100 prostate cancer patients admitted to the Department of Urology, Postgraduate Institute of Medical Science and Research (PGIMER), Chandigarh, India, and 150 patients from Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran, compared with equal number of matching controls for each group visiting at same centers as a control. The data was analyzed using the computer software SPSS for windows (version 19), using logistic regression.

**Results:** There was a significant increase in risk of prostate cancer association for individuals carrying one copy of CYP17 A2 allele in Iranian (OR= 2.10; 95% CI, 1.03-4.27; P=0.041) and Indian populations (OR= 2.16; 95% CI, 1.08-4.33; P=0.029). While the risk was decreased in individuals having two A2 alleles in both groups. Compared to Individuals with having the VV genotype of SRD5A2 gene, there was no significant association between the VL genotype and the risk of prostate cancer among Iranian (OR, 0.87; 95% CI, 0.49 - 1.56; P=0.661) and Indian (OR, 0.99; 95% CI, 0.54 - 1.81; P=0.989) patients. Also there was no difference in the occurrence of the genotype LL between prostate cancer patients and control groups in both studied populations. As a result, no relationship was seen between the genotype and the risk of prostate cancer. therefore, there was no association between this genotype and prostate cancer risk.

**Conclusion:** It seems that in both study population in patients with A1A2 genotype of CYP17 gene increased the risk of prostate cancer, while no direct relationship between SRD5A2 allele and the risk of this disease was observed.

**Key words:** CYP17 and SRD5A2 genes, Genetics polymorphism, Prostate cancer, Iran, India

---

**Corresponding author:** Onsory KH, Department of Biology, Islamic Azad University, Parand Branch, Parand, Iran

**Email:** onsory@gmail.com

## Please cite this article as follows:

Onsory KH, Mousavi M, Jalilvand E. Association of CYP17 and SRD5A2 Gene Polymorphisms with Prostate Cancer Risk Among Iranian and Indian Populations. Armaghane-danesh 2016; 20 (11): 1024-1035.