Original Article

Evaluation of IL-17A rs2275 913 G>A and IL- 17F rs 763780 T>C genes polymorphism in women with breast cancer

Hashemi N[1], Asaadi Tehrani G[1], Jabbara N[1], Amini K[2]

1- Department of Genetics, Faculty of Basic Sciences, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran
2- Department of Microbiology, Faculty of Basic Sciences, Saveh Branch, Islamic Azad University, Saveh, Iran

Received: 2021/05/20 | Accepted: 2021/10/19

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer among women around the world, in which mostly is seen in women over 50 years old age. IL-17 which has the main role in responding to inflammation plays role in the early stages of tumorigenic and primary tumor formation. Epidemiological studies have shown that IL-17 is associated with the risk of cancer. This study aimed to investigatory the relationship between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *IL-17*-A rs2275913 G>A and *IL-17 F* rs763780 T>C genes in women with breast cancer this study.

Materials and Methods: In this research 50 patients and 50 healthy samples were studied as a control group. After genomic DNA extraction, genotype determination of rs2275913 and rs763780 polymorphisms was performed by Tetra- ARMS-PCR method and finally the results statistically were analyzed.

Results: In the current research GG, AG and AA genotype frequencies of *IL-17A* gene in patient and normal samples were [12(24%), 23(46%),15(30%)] and [21(42%), 27(54%), 2(4%)] respectively, (GA vs GG/AA, OR= 1.49, 95% CI: 0.61-3.67, AA vs GG/GA, OR= 13.12, 95% CI: 2.55-67.46). Also the frequency of an allele in patient and normal population was detected 53% and 31% respectively. IL-17A-197A allele in comparison with G significantly increased risk of breast cancer (OR= 2.510, 95% CI: 1.408-4.473). No significant difference was observed between *IL-17 F* 7488 T>C gene's polymorphism and breast cancer's incidence (OR= 1/000, 95% CI: 0.24-4.24).

Conclusion: The results indicated that IL-17A rs2275913G>A polymorphism was associated with breast cancer in women, which could be effective in the treatment and clinical management of this disease. In contrast, IL-17F rs763780T>C polymorphism did not showed significant association with the susceptibility of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, polymorphism, IL-17A, IL-17F

***Corresponding Author**
Email: drgolnazasaadi@gmail.com
Tel: 00989125706719
Fax: 00982433470293

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2021; Vol. 25, No 5, Pages 1255-1264

Please cite this article as: Hashemi N, Asaadi Tehrani G, Jabbara N, Amini K, Evaluation of IL-17A rs2275 913 G>A and IL- 17F rs 763780 T>C genes polymorphism in women with breast cancer. ***Feyz*** 2021; 25(5):1255-64.

بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژنی IL-17A rs2275913G>A و IL-17F rs763780T>C در زنان مبتلا به سرطان پستان

نرگس هاشمی[۱]، گلناز اسعدی تهرانی[۱*]، ندا جبارا[۱]، کیوموث امینی[۲]

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در زنان سراسر جهان است که عمدتاً در زنان ۵۰ ساله و بالاتر مشاهده می‌شود. وظیفه اصلی IL-17 پاسخ به التهاب است و در مراحل اوّلیه تومورزایی و شکل‌گیری تومور نقش دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که پلی‌مورفیسم اینترلوکین ۱۷ (IL-17) با خطر ابتلا به سرطان همراه است. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی در ژن‌های IL-17A rs2275913G>A و IL-17F rs763780T>C در زنان مبتلا به سرطان پستان بود.

مواد و روش‌ها: ۵۰ فرد بیمار و ۵۰ فرد سالم به‌عنوان کنترل در این مطالعه موردبررسی قرار گرفتند. پس از استخراج DNA ژنومی تعیین ژنوتیپ در پلی‌مورفیسم‌های rs2275913 و rs763780 با استفاده از روش Tetra-ARMS-PCR انجام شد و درنهایت نتایج مورد آنالیز و تحلیل‌های آماری قرار گرفت.

نتایج: در تحقیق حاضر فراوانی ژنوتیپ‌های GG، AG و AA ژن IL-17A در نمونه‌های بیمار [(۲۴٪) ۱۲، (۴۶٪) ۲۳ و (۳۰٪) ۱۵] و در افراد نرمال به‌ترتیب [(۴۲٪) ۲۱، (۵۴٪) ۲۷ و (۴٪) ۲] مشاهده گردید، (ژنوتیپ‌های GG/AA درمقابل GA، ۰/۳-۶۱/۶۷: 95% CI، ۱/۴۹ =OR و ژنوتیپ AA درمقابل ژنوتیپ‌های GG/GA، ۵۵/۴۶-۲/۶۷: 95% CI، ۱۳/۱۲=OR). همچنین فراوانی آلل A در جمعیت بیمار و نرمال به‌ترتیب برابر با ۵۳٪ و ۳۱٪ تعیین گردید. آلل A در مقایسه با آلل G در IL-17A 197 به‌صورت قابل‌ملاحظه‌ای خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۴/۴۷۳-۱/۴۰۸: 95٪ CI، ۲/۵۱۰ =OR)، اما وجود آلل C IL- 17F7488 ارتباط آماری معناداری را با افزایش خطر سرطان پستان نشان نمی‌دهد (۰/۲۴-۴/۲۴: 95٪ CI، ۱/۰۰۰=OR).

نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از آن بود که پلی‌مورفیسم IL-17A rs2275913G>A با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط بوده و می‌تواند در پیش‌آگهی، درمان کارآمد و مدیریت بالینی این بیماری حائز اهمیت باشد؛ درحالی‌که پلی‌مورفیسم IL-17F rs763780T>C ارتباط معناداری را با استعداد خطر ابتلا به سرطان پستان نشان نداد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی، اینترلوکین 17-A، اینترلوکین 17-B

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۵، آذر- دی ۱۴۰۰، صفحات ۱۲۶۴-۱۲۵۵

مقدمه

سرطان پستان رایج‌ترین بدخیمی در زنان سراسر جهان و به‌عنوان دومین نئوپلاسم متداول منتهی به مرگ است [۲،۱]. این سرطان در کشورهای توسعه‌یافته حدود ۱۰٪ کلّ سرطان‌ها و ۲۳٪ از سرطان‌های زنان را شامل می‌شود. طبق تحقیقات انجام‌گرفته در ایران نیز با حدود ۲۳٪ فراوانی بیشترین میزان بدخیمی در بین زنان را داشته، سنّ ابتلا از میانگین جهانی حدود ۱۰ سال کمتر می‌باشد [۵-۳]. سرطان پستان یک بیماری هتروژن با روند بالینی بسیار متغیر می‌باشد که در اثر تعامل متقابل عوامل متعدد محیطی و تجمع پیش‌رونده تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در سلول‌های پستان ایجاد می‌گردد [۶].

اتیولوژی سرطان پستان پیچیده است و به‌طورکامل درک نشده‌است، اما مطالعات اخیر بر نقش ایمنی و التهاب تمرکز دارد [۷]. IL-17 یک سایتوکاین التهابی است که برروی انواع سلول‌ها ازجمله فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اپتلیال، اندوتلیال و مونوسیت‌ها گیرنده دارد و باعث تولید سایتوکاین‌های دیگر ازجمله IL-16 و TNFα می‌گردد که این عوامل باعث جذب، فعال‌شدن و مهاجرت نوتروفیل‌ها و سلول‌های میلوئیدی گشته، همچنین در آنژیوژنز و تخریب بافتی نقش دارد [۸]. از آن‌جا که التهاب مزمن می‌تواند زمینه پیدایش سرطان باشد، سلول‌های T۱۷ کمکی (Th17) به‌واسطه التهاب می‌توانند در ایجاد و پیشرفت سرطان به‌ویژه ازطریق IL17A و IL-17F ارتباط داشته باشند. ازطرف‌دیگر این سلول‌ها در مهار رشد تومور ازطریق پاسخ افزایش‌یافته سیتوتوکسیک NK سلول‌ها و CTL نقش دارند [۱۰،۹]. خانواده IL17 سایتوکاین‌ها از ۶ عضو IL17A-F تشکیل شده که در پاتوژنز بیماری‌های التهابی نقش مهمّی دارند. مهم‌ترین اعضای این خانواده IL17A و IL-17F هستند که در جایگاه کروموزومی یکسانی (6q12) واقع می‌باشند. IL17A از سلول‌های Th17

۱. دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، گروه ژنتیک، زنجان، ایران

۲. دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساوه، دانشکده علوم پایه، ساوه، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: زنجان، بلوار دانشجو، دانشگاه آزاد اسلامی

تلفن: ۰۹۱۲۵۷۰۶۷۱۹ **دورنویس:** ۰۲۴-۳۳۴۶۵۰۰۴

پست الکترونیک: drgolnazasaadi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۳۰ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۰/۷/۲۷

ترشح شده، در پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی در طی فرآیند پاتولوژی سرطان دخالت دارد. IL-17F در این خانواده بیشترین هومولوژی را با IL17A داشته، واجد گیرنده مشابه IL17RA-IL17RC با IL17A برای مسیرهای سیگنالی پایین‌دست می‌باشد. مشابه IL17A، IL-17F سبب فراخوانده‌شدن Act1 و TRAF6 شده، باعث فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی NF-kB، MAPKs و C/EBP در انواع سلول‌ها می‌گردد. به‌علاوه IL-17F در مدل سرطان روده القاشده شیمیایی نقش حمایتی در پیشرفت تومور ایفا می‌نماید. افزایش بیان این سایتوکاین‌ها در سلول‌های اپی‌تلیال ریه سبب التهاب مجاری هوایی و هایپرپلازی موکوسی می‌شود. همچنین سبب تکثیر سلول‌های T و بیان مولکول‌های چسبندگی می‌گردد و در القای انواع وسیعی از سایتوکاین‌ها ازجمله IL6 , IL8, G-CSF, GM-CSF, RANTES و Pr-1 در سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال نقش دارد [۱۴-۱۱]. تاکنون چندین پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) در IL-17 شناسایی شده است که می‌تواند در بیان، فعالیت و افزایش استعداد به سرطان مؤثر باشد. پلی‌مورفیسم IL-17A G197A (rs2275913) در نزدیکی دو عامل هسته‌ای فعال‌شده T cell متصل به موتیف‌ها واقع و باعث افزایش تولید IL-17 شده، به‌نوبه خود پاسخ ایمنی IL-17 را تنظیم می‌کند [۱۷-۱۵]. جایگزینی گوانین با آدنین در موقعیت ۴۸۸ پروموتور ژن IL-17F ازطریق مهار عملکرد نوع وحشی IL-17F در افزایش خطر ابتلا به چندین تومور بدخیم ازجمله سرطان پستان نقش دارد. به‌طوری‌که در افراد واجد آلل A میزان تولید IL-17 نسبت به ناقلین G افزایش می‌یابد. همچنین نشان داده شده است که IL-17F T488C (rs763780) با جایگزینی اسیدآمینه هیستدین با آرژنین همراه بوده، خطر ابتلا به آسم، آرتریت روماتوئید، سرطان ریه و پروستات و بیماری‌های التهابی روده را نیز افزایش می‌دهد [۱۹-۱۸]. مطالعات متعددی درزمینه ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های IL-17A و IL-17F و خطر وقوع سرطان انجام گرفته و نشان داده‌اند که میزان بیان IL-17 در انواع تومورها ازجمله میلوما، سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم، معده و سینه افزایش یافته‌است، اما نتایج مبهم می‌باشند. به‌عنوان‌مثال برخی مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم IL-17A G197A با خطر بروز سرطان‌های معده، دهانه رحم و سینه در ارتباط است؛ اما در مطالعات دیگر ارتباطی یافت نشده‌است. همچنین نشان داده شده است که پلی‌مورفیسم IL-17F T488C با خطر سرطان معده در ارتباط می‌باشد. درحالی‌که ارتباط آن با بروز سرطان سینه هنوز نامشخص است. از این‌رو هدف از این تحقیق بررسی ارتباط بین این پلی‌مورفیسم‌ها در مبتلایان به سرطان پستان می‌باشد. بررسی و شناخت این ارتباط می‌تواند به‌عنوان مارکر مولکولی جدید در تشخیص زودهنگام سرطان پستان و همچنین ارزیابی ریسک خطر درمان و شناسایی سلول‌های سرطانی در نمونه‌های خون مبتلایان حائز اهمیت باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مورد – شاهدی بود (با کد اخلاق پزشکی اخذشده توسط کمیته اخلاق IR.IAU.Z.REC.1396,71) که برروی نمونه‌هایی از موارد آدنوکارسینومای پستان انجام گرفت. نمونه‌ها از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان شهید دکتر فیاض‌بخش تهران به‌مدت ۶ ماه (فروردین – شهریور ۱۳۹۷) به‌صورت مقطعی بودند که بیماری آن‌ها مورد تأیید پزشک متخصص پاتولوژیست قرار گرفته بود و پس از جراحی، تحت‌درمان با داروهای شیمی‌درمانی بودند. میزان ۵ سی‌سی نمونه خون وریدی دریافت گردید. نمونه‌های خون محیطی جمع‌آوری‌شده در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA در دمای ۲۰ °C- نگهداری شدند. تعداد ۱۰۰ نمونه موردبررسی در این تحقیق شامل ۵۰ نمونه خون مبتلایان به سرطان پستان به‌عنوان گروه مورد و ۵۰ نمونه شاهد بودند. افراد شاهد شامل مراجعه‌کنندگان به بیمارستان به‌دلایل دیگر بود که در زمان تحقیق سالم بودند. سعی گردید که از نظر سن، جنس و تعداد با گروه بیماران منطبق بوده، هیچ‌گونه سابقه ابتلا به سرطان پستان یا سرطان‌های مرتبط مانند رحم، تخمدان، اندومتر یا غیره در خود یا بستگان درجه اوّل گزارش نشده‌باشد. زنان با هیسترکتومی و یائسگی مصنوعی و مواردی که در معرض هر نوع اشعه و شیمی‌درمانی در زمان زندگی خود قرار داشتند، از این مطالعه حذف شدند. اجازه کتبی از تمامی بیماران و افراد کنترل شرکت‌کننده در این پروتکل با مطالعه و امضای رضایت‌نامه آگاهانه تهیه شد. جهت استخراج DNA از نمونه‌های جمع‌آوری‌شده از کیت استخراج DNA (سیناکلون) استفاده و DNA ژنومی تخلیص گردید. پس از اطمینان از خلوص DNA استخراج‌شده و بررسی کیفیت و کمّیت آن، نمونه‌ها جهت انجام واکنش PCR در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. در این مطالعه جهت بررسی پلی‌مورفیسم‌ها از روش Tetra ARMS-PCR استفاده گردید. این روش براساس طراحی جفت آغازگرهای اختصاصی آلل‌ها و تکثیر آلل‌های موردنظر در یک واکنش PCR انجام شد. توالی پرایمرهای مورداستفاده برای پلی‌مورفیسم‌های IL-17A rs 2275913G>A و IL-17f rs763780 T>C در (جدول شماره ۱) آمده‌است. واکنش PCR مربوطه در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر متشکل از ۵۰ نانوگرم DNA ژنومیک، ۱۰ میکرولیتر (Master mix 2X، شرکت Amplicon

دانمارک)، ۰/۸ میکرومولار از هریک از پرایمرها (ژن فناوران، ایران) و ۳/۸ میکرولیتر آب دیونیزه صورت گرفت. برنامه PCR شامل ۱ سیکل دناتوراسیون اوّلیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳ دقیقه، ۳۰ سیکل شامل دناتوراسیون در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه، اتصال در دمای ۵۸/۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه، و گسترش در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱ دقیقه و درنهایت ۱ سیکل تکثیر نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه انجام پذیرفت و محصولات PCR حاصله برروی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز گردید.

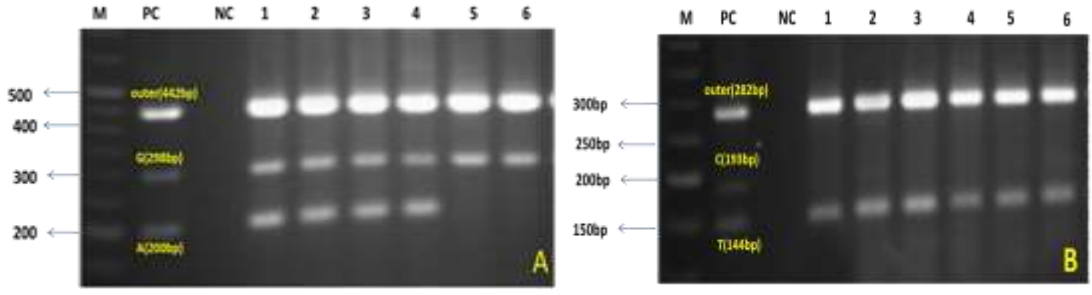
جدول شماره ۱- توالی پرایمرها، دمای اتصال، اندازه محصولات Tetra-ARMS-PCR

نام پرایمر	توالی پرایمرها '۳-'۵	دمای اتصال	طول محصول
Forward inner primer (A allele)	TGCCCTTCCCATTTTCCTTCAGACGA	۶۷	۲۰۰bp
Reverse inner primer (G allele)	GCCCCCAATGAGGTCATAGAAGAATCTATC	۶۳	۲۹۸bp
Forward outer primer (5' - 3')	CTGGCCAAGGAATCTGTGAGGAAAAGAA	۶۵	۴۴۲bp
Reverse outer primer (5' - 3')	GGATGGATGAGTTTGTGCCTGCTATGAG	۶۵	۴۴۲bp
Forward inner primer (C allele)	TGAGTGGATATGCACCTCTTACTGCAAAC	۶۳	۱۹۳bp
Reverse inner primer (T allele)	ACCTGCGTCACCCCTGTCATCCAACA	۷۲	۱۴۴bp
Forward outer primer (5' - 3')	AGAGTCCTGTGAAGTGGAGGGAATTGGG	۶۶	۲۸۲bp
Reverse outer primer (5' - 3')	TGCATCAATGCTCAAGGAAAGGAAGACA	۶۶	۲۸۲bp

روش‌های آماری: جهت مقایسه اختلافات به‌دست‌آمده از نمونه‌های خون افراد مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم از آزمون T-Test استفاده گردید و سطح معنی‌داری $P< ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. در این مقاله از نسبت شانس (ORs) با فاصله اطمینان ۹۵٪ جهت آشکارساختن ارتباط این SNPها با استعداد ابتلا به سرطان پستان مورداستفاده قرار گرفت. همچنین در این مطالعه از نرم‌افزار SNP stats جهت بررسی فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی در گروه کنترل و بیمار در نمونه‌های جمع‌آوری‌شده خون توموری استفاده گردید.

نتایج

بیماران موردمطالعه در این پژوهش در محدوده سنی (۸۶ – ۱۹) قرار داشتند که از این تعداد ۴ نفر مرد و ۴۶ فرد زن بودند. تعداد ۱۴ نفر از بیماران در محدوده سنی (۳۹ – ۱۹)، ۱۷ نفر در رِنج سنی (۵۸–۴۰) و ۱۹ نفر در رِنج سنی (۸۶ – ۶۰) سالگی قرار داشتند. در این تحقیق بخش تکثیریافته از ژن IL-17A حاوی ناحیه پلی‌مورفیک A و G و بخش تکثیریافته از ژن IL-17 حاوی ناحیه پلی‌مورفیک C و T می‌باشد (شکل شماره ۱). در این بررسی باندهای به‌دست‌آمده برای پلی‌مورفیسم IL-17A rs 2275913 G>A توسط پرایمرهای رفت و برگشت خارجی و داخلی برای آلل‌های A و G به‌ترتیب ۴۲۲ bp و ۲۰۰bp و کنترل مثبت PCR توسط پرایمرهای خارجی قطعه ۲۹۸bp می‌باشد. همچنین باندهای به‌دست‌آمده برای پلی‌مورفیسم IL-17F rs763780 T>C توسط پرایمرهای نامبرده (جدول شماره ۱) به‌ترتیب برای آلل‌های C و T، ۱۹۳ bp و ۱۴۴ bp کنترل مثبت PCR توسط پرایمرهای خارجی قطعه ۲۸۲bp می‌باشد (شکل شماره ۱).



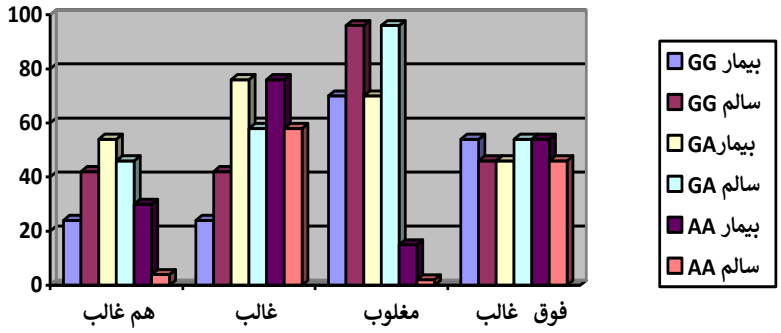
شکل شماره ۱- الگوی الکتروفورز محصول Tetra ARMS-PCR بخش تکثیریافته از ژن IL-17A (A) و بخش تکثیریافته از ژن IL-17F (B). در شکل A : M مارکر وزن مولکولی، PC کنترل مثبت، NC کنترل منفی، چاهک‌های ۱و۲و۳و۴ نمونه‌های بیمار هتروزیگوت واجد باند ۲۰۰bp آلل موتانت A و آلل طبیعی G bp ۲۹۸، چاهک‌های ۵ و۶ نمونه‌های نرمال تنها واجد آلل طبیعی G، باند bp ۴۴۲ کنترل داخلی PCR، شکل B: M مارکر وزن مولکولی، PC کنترل مثبت، NC کنترل منفی، چاهک‌های ۱و۲و۳ نمونه‌های بیمار هوموزیگوت واجد آلل طبیعی T bp ۱۴۴، چاهک‌های ۴و۵ و۶ نمونه‌های نرمال هوموزیگوت واجد آلل طبیعی T bp ۱۴۴. باند bp ۲۸۲ کنترل داخلی PCR.

نتایج پلی‌مورفیسم IL-17A rs 2275913 G>A: نتایج حاصل از این بررسی حاکی از وجود اختلاف معنی‌داری ازنظر فراوانی ژنوتیپی و آللی بین دو گروه موردمطالعه مبتلا به آدنوکارسینومای پستان و گروه کنترل می‌باشد. به‌طوری‌که ژنوتیپ‌های هموزیگوت GG و AA به‌ترتیب با فراوانی ٪۲۴ و ٪۳۰ در گروه بیماران درمقایسه با فراوانی ٪۴۲ و ٪۴ در گروه زنان سالم و ژنوتیپ هتروزیگوت AG با فراوانی ٪۴۶ در زنان بیمار درمقایسه با فراوانی ٪۵۴ در زنان سالم اختلاف معنی‌دار آماری را نشان می‌دهد (با رفرانس قراردادن ژنوتیپ GG، نتایج نشان دادند که ژنوتیپ GA درمقابل GG/AA، ٪95CI: ۰/۳-۶۱/۶۷، OR=۱/۴۹ و ژنوتیپ AA در مقابل AG/GG ٪95CI: ۲/۶۷-۵۵/۴۶، OR=۱۳/۱۲). فراوانی آلل G با میزان ٪۶۹ در گروه افراد سالم درمقایسه با فراوانی ٪۴۷ در گروه زنان بیمار و فراوانی ٪۵۳ آلل A در زنان مبتلا و فراوانی ٪۳۱ در زنان سالم، برآورد ارتباط بین آلل A و سرطان پستان با ضریب اطمینان ٪۹۵ محاسبه گردید و نتایج نشان داد که آلل A به‌طور قابل‌توجهی با خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط است (OR=۲/۵۱۰ ،٪95 CI:۱/۴۰۸-۴/۴۷۳) باتوجه به نتایج به‌دست‌آمده از اعداد نسبت شانس (OR) می‌توان چنین نتیجه گرفت که فراوانی آلل A به میزان ۲/۵ برابر، فراوانی ژنوتیپ GA به‌میزان ۱/۵ برابر و ژنوتیپ AA به‌میزان ۱۳ برابر در مبتلایان به سرطان سینه نسبت به گروه کنترل از فراوانی بیشتری برخوردار است. نتایج پلی‌مورفیسم IL-17F rs 763780 T>: بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم IL-17F rs 763780 T>C با خطر وقوع سرطان پستان نشان‌دهنده فراوانی‌های ژنوتیپی TT، TC و CC به‌میزان ٪۹۲، ٪۸ و ٪۰ در نمونه‌های بیماران می‌باشد و فراوانی ژنوتیپ‌های TT، TC، و CC برای افراد نرمال نیز دقیقاً مشابه افراد بیمار می‌باشد (با رفرانس قراردادن ژنوتیپ TT نتایج نشان دادند که ژنوتیپ TC درمقابل TT/CC ٪95 CI:۰/۴-۲۴/۲۴، OR=۱/۰۰۰ و ژنوتیپ CC درمقابل TT/TC ٪95CI: ۰/۵۱-۰۱۹/۴۷، OR=۱/۰۰۰). مقایسه فراوانی آلل‌ها در هر دو گروه بیمار و شاهد فراوانی‌های ۰/۹۶ و ۰/۰۴ را به‌ترتیب برای آلل‌های T و C نشان داد. بنابراین اختلاف معنی‌داری ازنظر آماری بین آلل‌های T و C و ایجاد سرطان پستان وجود ندارد (٪95 CI : ۰/۲۴۳-۴/۱۱۴، OR=۱/۰۰۰). (جدول شماره ۲، نمودارهای شماره‌های ۱ و ۲).

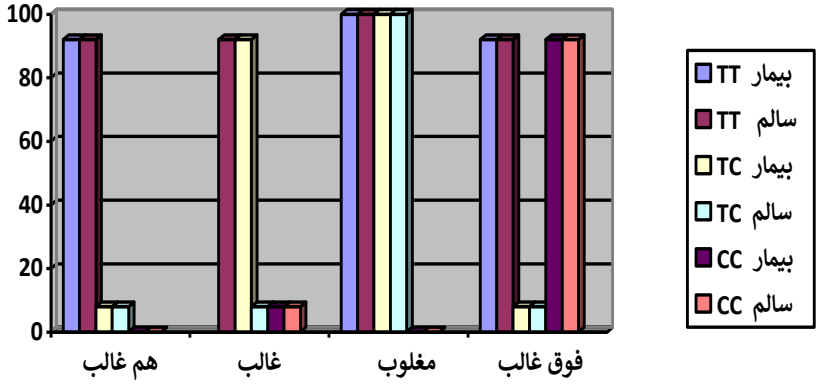
جدول شماره ۲- فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی در پلی‌مورفیسم ژن‌های IL-17A وIL-17F، در گروه‌های بیمار و کنترل

مدل ژن/ آلل	مدل توارثی	تعداد بیمار (درصد)	(درصد) تعداد شاهد	OR (٪95CI)
IL-17A (rs2275913)				
هم‌غالب	GG	۱۲(٪۲۴)	۲۱(٪۴۲)	رفرانس=۱
	GA	۲۳(٪۴۶)	۲۷(٪۵۴)	۱/۴۹(۰/۳-۶۱/۶۷)
	AA	۱۵(٪۳۰)	۲(٪۴)	۱۳/۱۲(۲/۶۷-۵۵/۴۶)
غالب	GG	۱۲(٪۲۴)	۲۱(٪۴۲)	رفرانس=۱
	GA + AA	۳۸(٪۷۶)	۲۹(٪۵۸)	۲/۲۹(۰/۵-۹۷/۴۱)
مغلوب	AA	۱۵(٪۳۰)	۲(٪۴)	رفرانس=۱
	GG+ GA	۳۵(٪۷۰)	۴۸(٪۹۶)	۱۰/۲۹(۲/۴۷-۲۱/۹۰)
فوق‌غالب	GA	۲۳(٪۴۶)	۲۷(٪۵۴)	رفرانس=۱
	AA+ GG	۲۷(٪۵۴)	۲۳(٪۴۶)	۰/ ۷۳(۰/۱-۳۳/۵۹)
آلل	G	۴۷(٪۴۷)	۶۹(٪۶۹)	رفرانس=۱
	A	۵۳(٪۵۳)	۳۱(٪۳۱)	۲/۵۱۰۰(۱/۴-۴۱/۴۷)
IL-17F (rs763780)				
هم‌غالب	TT	۴۶(٪۹۲)	۴۶(٪۹۲)	رفرانس=۱
	TC	۴(٪۸)	۴(٪۸)	۱/۰۰۰(۰/۴-۲۴/۲۴)
	CC	۰(٪۰)	۰(٪۰)	۱/۰۰۰(۰/۵۱-۰۱۹/۴۷)
غالب	TT	۴۶(٪۹۲)	۴۶(٪۹۲)	رفرانس=۱
	TC+CC	۴(٪۸)	۴(٪۸)	۱/۰۰۰(۰/۴-۲۴/۲۴)
مغلوب	AA	۰(٪۰)	۰(٪۰)	رفرانس=۱
	GG+ GA	۵۰(٪۱۰۰)	۵۰(٪۱۰۰)	۱/۰۰۰(۰/۵۱-۰۲/۳۸)
فوق‌غالب	TC	۴(٪۸)	۴(٪۸)	رفرانس=۱
	TT+CC	۴۶(٪۹۲)	۴۶(٪۹۲)	۱/۰۰۰(۰/۴-۲۳/۲۴)
آلل	T	۹۶(٪۹۶)	۹۶(٪۹۶)	رفرانس=۱
	C	۴(٪۴)	۴(٪۴)	۱/۰۰۰(۰/۴-۲۴/۱۱)

(نسبت شانس) OR: Odd Ratio، (ضریب اطمینان) ٪95 CI: Confidence Interval



نمودار شماره ۱– فراوانی‌های ژنوتیپی در پلی‌مورفیسم ژن IL-17A rs2275913G>A در گروه‌های بیمار و کنترل در مدل‌های هم‌غالب، غالب، مغلوب و فوق‌غالب

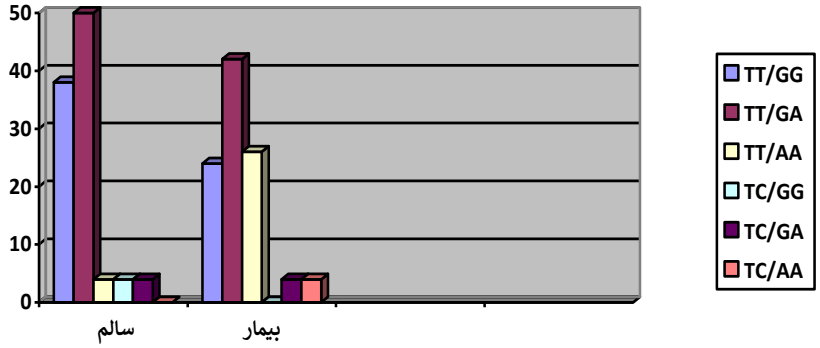


نمودار شماره ۲ – فراوانی‌های ژنوتیپی در پلی‌مورفیسم ژن IL-17F rs763780T>C در گروه‌های بیمار و کنترل در مدل‌های هم‌غالب، غالب، مغلوب و فوق‌غالب

نتایج بررسی همزمان وقوع پلی‌مورفیسم‌های IL-17F rs763780T>C و IL-17A rs2275913G>A : مشاهده گردید که در برخی از بیماران و افراد شاهد به‌صورت همزمان برای پلی‌مورفیسم‌های موردبررسی هموزیگوت نرمال TT/GG، هتروزیگوت TC/GA یا هموزیگوت موتانت CC/AA می‌باشند. نتایج تحقیق حاضر نشان دادند که فراوانی همزمان ژنوتیپ‌های TT/GG، TT/GA و TT/AA در گروه شاهد به‌ترتیب ۳۸٪، ۵۰٪ و ۴٪ درحالی‌که فراوانی این ژنوتیپ‌ها در گروه بیمار به ترتیب ۲۴٪، ۴۲٪ و ۲۶٪ (ژنوتیپ‌های TT/AA درمقابل TT/GA , TT/GG ۷۵۱۹ /۰ =OR و ۲۹۷۶/۸۹۹۵-۰/۱=CI 95٪) ژنوتیپ‌های TT/GA درمقابل TT/GG, TT/AA ۰/۰۹۷۲= OR و ۰۱۸۶/۵۰۸۴-۰/۰=95CI٪). همچنین فراوانی ژنوتیپ‌های TC/GG، TC/GA و TC/AA در گروه شاهد درمجموع ۸٪ و به‌ترتیب ۴٪، ۴٪ و ۰٪ و در گروه بیمار با فراوانی‌های ۰٪، ۴٪ و ۴٪ (ژنوتیپ‌های TC/AA درمقابل TC/GA , TC/GG ۲۰۰۰/ ۰= OR و ۶/۶۶۴۰-۰۰/۰۰۶۰= 95 CI٪). ژنوتیپ‌های TC/GA درمقابل TC/AA, TC/GG ۰/۰۴۰۰= OR و ۲/۹۳۰۸-۰/۰۰۰۵= 95 CI٪). درمورد ژنوتیپ‌های CC/GG, CC/GA, CC/AA هیچ موردی در بین افراد شاهد و کنترل گزارش نگردید. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که با توجه به عدم هاپلوتایپ بودن دو لوکوس موردبررسی و تنها ارتباط عملکردی بین آن‌ها، ارتباط معناداری نیز بین وقوع همزمان ژنوتیپ‌ها در جمعیت مورد و شاهد موردمطالعه مشاهده نمی‌گردد (جدول و نمودار شماره ۳). بررسی ژنوتیپی جهت تعیین تعادل هاردی‌واینبرگ در جمعیت موردمطالعه نشان داد که درمورد پلی‌مورفیسم‌های IL-17A rs2275913G>A و IL-17F rs763780T>C با درجه آزادی ۲ و X^2 به‌ترتیب ۰/۰۷ و ۰/۱۷ برای هر دو پلی‌مورفیسم موردمطالعه جمعیت در تعادل هاردی‌واینبرگ می‌باشد.

جدول شماره ۳ – فراوانی‌های ترکیبات ژنوتیپی در پلی‌مورفیسم ژن‌های IL-17A و IL-17F ، در گروه‌های بیمار و کنترل

انواع ترکیبات ژنوتیپی	(درصد) تعداد شاهد	تعداد بیمار (درصد)	OR (%95 CI)
TT/GG	۱۹(۳۸٪)	۱۲(۲۴٪)	رفرانس=۱
TT/GA	۲۵(۵۰٪)	۲۱(۴۲٪)	۰/ ۷۵۱۹(۰/۱-۲۹۷۶/۸۹۹۵)
TT/GA	۲(۴٪)	۱۳(۲۶٪)	۰/ ۰۹۷۲(۰/۰-۰۱۸۶/۵۰۸۴)
TC/GG	۲(۴٪)	۰(۰٪)	رفرانس=۱
TC/GA	۲(۴٪)	۲ (۴٪)	۰/ ۲۰۰۰(۰/۶-۰۰۶۰/۶۶۴۰)
TC/AA	۰(۰٪)	۲(۴٪)	۰/ ۰۴۰۰(۰/۰۰۰۵ -۲/۹۳۰۸)



نمودار شماره ۳- فراوانی‌های ترکیبات ژنوتیپی در پلی‌مورفیسم ژن‌های IL-17A و IL-17F ، در گروه‌های بیمار و کنترل

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان‌دهنده ارتباط معنی‌داری بین گروه شاهد و بیمار در ارتباط با پلی‌مورفیسم G>A ژن – IL 17A و بروز سرطان پستان می‌باشد. در این مطالعه افزایش فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت AA در افراد بیمار در مقایسه با گروه شاهد (۳۰٪ در مقابل ۴٪، میزان ۷/۵ برابر) حاکی از این واقعیت می‌باشد که SNP rs 2275913 G>A در واجدین ژنوتیپ هموزیگوت AA خطر بالقوه‌ای، در افزایش وقوع سرطان پستان در مقایسه با ژنوتیپ‌های GG و GA می‌باشد (OR=۱۳/۱۲). درمجموع فراوانی ژنوتیپ‌های AA, GA طبق مدل توارثی غالب در جمعیت بیمار در ۷۶٪ از موارد و در گروه شاهد موردمطالعه تنها در ۵۸٪ موارد مشاهده گردید (۰/۹۷-۵/۴۱ 95% CI=۲/۲۹OR=). همچنین باتوجه به بررسی فراوانی آلل A در گروه مورد و شاهد، نتایج حاضر نشان‌دهنده رابطه آلل جهش‌یافته A با ایجاد سرطان پستان می‌باشد. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده فراوانی به‌ترتیب ۵۳٪ و ۳۱٪ آللی A در گروه بیمار و شاهد موردمطالعه می‌باشد، که می‌تواند تأییدکننده این واقعیت باشد که وجود آلل A نسبت به عدم وجود آن شانس ابتلا به سرطان پستان را حدود ۲/۵ برابر افزایش می‌دهد (OR= ۲/۵۱۰). درمقابل در تحقیق، بررسی پلی‌مورفیسم IL-17f rs763780 T>C مشاهده گردید که فراوانی ژنوتیپی هموزیگوت TT، هتروزیگوت TC و هموزیگوت CC در افراد مورد و شاهد دقیقاً مساوی بوده و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد، بنابراین بین این پلی‌مورفیسم و ایجاد سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. همچنین مقایسه فراوانی آلل‌ها در گروه مورد و شاهد نیز اختلاف معنی‌داری را بین آلل‌های C , T و ایجاد سرطان پستان نشان نداد (OR= ۱/۰۰۰). پلی‌مورفیسم rs763780 در ژن IL-17F واجد هتروزیگوسیتی بالایی نمی‌باشد، به‌طوری‌که در بانک ژنی فراوانی آللی C برابر ۰/۰۹ گزارش گردیده است [۲۰]. در تحقیق حاضر نیز علی‌رغم تعداد کمتر جمعیت موردمطالعه می‌تواند توجیه‌کننده عدم مشاهده ژنوتیپ CC باشد، به‌طوری‌که تنها ۸٪ از افراد تحقیق (۴ بیمار و ۴ کنترل) واجد ژنوتیپ TC بودند و فراوانی آلل C میزان ۰/۰۴ تعیین گردید. در تأیید نتایج حاضر در دو تحقیق دیگر که ارتباط این پلی‌مورفیسم با سرطان سینه در جمعیت آذربایجان شرقی ایران و چین موردبررسی قرار گرفت، نیز فراوانی آلل C ، ۰/۱ و به‌ترتیب تنها ۱۷٪ و ۱۰٪ از افراد موردمطالعه واجد ژنوتیپ هتروزیگوت TC بودند [۱۹،۱۸]. همچنین در بررسی نعمتی و همکاران نیز فراوانی آلل C، ۰/۰۶ و ژنوتیپ CC در هیچ‌یک از مبتلایان و گروه کنترل سرطان کلورکتال مشاهده نگردید [۱۴]. در مطالعه Kaabachi و همکاران نیز فراوانی آلل C ، ۰/۰۸ بود و در کل ۴۹۷ فرد موردمطالعه تنها در ۱ فرد ژنوتیپ CC مشاهده گردید [۲۱]. در مقابل پلی‌مورفیسم rs2275913 در ژن IL-17A

هتروزیگوسیتی آللی بالایی داشته، به‌طوری‌که فراوانی آللی آن در بانک ژنومی A برابر ۰/۲۹ گزارش شده‌است. در تحقیق حاضر نیز فراوانی آلل A برابر ۰/۴۲ مشاهده گردید که با مطالعات پیشین انجام‌شده در ارتباط با سرطان سینه در آذربایجان شرقی و چین همسو می‌باشند (۰/۴۴ و ۰/۳۹). همچنین در مطالعات Wang و Omrane نیز در سرطان‌های معده و کلورکتال فراوانی ۰/۴۳ را در آلل A مشاهده نمودند [۲۳،۲۲]. در بررسی‌های پیشین انجام‌گرفته پیرامون بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های IL-17 با خطر وقوع سرطان سینه و سرطان‌های گوارشی در جمعیت‌های آسیایی نشان داده شد که ژنوتیپIL-17A 197AA در مقایسه با ژنوتیپ‌های GG و AG به‌صورت قابل‌ملاحظه‌ای با افزایش خطر وقوع سرطان سینه (۶/۵۸۸-۰/۸۴۸ : 95٪ CI، ۱/۳۷۴ =OR) و (۳/۲۸۸-۰/۴۷۳ : 95٪ CI، ۱/۴۲۴ =OR)، سرطان روده (۴۲/۱۶-۲/۲۵ 95 : CI٪، ۶/۰۸ =OR) و (۶/۳۵-۱/۲۳ : 95٪ CI، ۲/۸۰ =OR)، و سرطان معده (۱/۳۸-۱/۰۷: 95٪ CI، ۱/۲۱ =OR) و (۳/۱۵-۱/۱۸ : CI٪،۹۵، ۱/۹۳ =OR)، مرتبط می‌باشد، اما پلی‌مورفیسم IL-17F A7488G با خطر وقوع سرطان‌های کلورکتال، معده و سینه در ارتباط نبود [۲۴-۲۶،۱۸]. یک مطالعه گسترده در سال ۲۰۱۴ در بررسی ۱۲ مقاله در ارتباط با وقوع پلی‌مورفیسم‌های IL-17A 197G/A و IL-17F (7488T/C) و بروز انواع سرطان‌ها در جمعیت آسیایی نشان داد که پلی‌مورفیسم IL-17A 197G/A برای تمامی مدل‌های ژنتیکی و در تمام انواع سرطان با افزایش خطر مرتبط بوده ($P< 0.05$) درحالی‌که در هیچ‌یک از مدل‌های مورد بررسی و هیچ‌کدام از انواع سرطان ارتباطی با پلی‌مورفیسم IL-17F (7488T/C) مشاهده نگردید [۲۷]. به‌صورت مشابهی در تحقیق حاضر نیز ژنوتیپ AA درمقایسه با ژنوتیپ‌های GG و AG با خطر تزایدیافته سرطان سینه (۶۷/۴۶-۲/۵۵ : 95٪ CI، ۱۳/۱۲ =OR) به‌صورت معنی‌داری در ارتباط بود، اما ارتباطی با وقوع پلی‌مورفیسم IL-17F و بروز سرطان در بیماران در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نگردید. تفاوت در نتایج مطالعات ازنظر فراوان‌های ژنی و ژنوتیپی یا درصدهای بروز متفاوت ممکن‌است به‌علت تأثیر متقابل سایر ژن‌ها و فاکتورهای محیطی و تفاوت مناطق جغرافیایی، تعداد نمونه، نژاد و قومیت مرتبط باشد. نظر به هتروژنیسیته بالای سرطان و از آن‌جایی‌که روش‌های درمانی به‌کار برده با توجه به میزان پیشرفت بیماری در هریک از بیماران نتایج متفاوتی داشته، همچنین با توجه به عدم وجود درمان قطعی برای مقابله با سرطان پستان، تعیین بیومارکرهای تشخیصی زودهنگام و پیش‌آگهی آن ضرروی می‌باشد. بنابراین در مطالعات اخیر تلاش‌هایی جهت شناسایی نشانگرهای مولکولی، بازخوردهای زیستی و پاسخ به درمان صورت گرفته‌است. از مهم‌ترین نقاط‌قوت پژوهش حاضر می‌توان به تطابق صحیح در انتخاب گروه شاهد و بیمار اشاره نمود، از سوی دیگر انتخاب مبتلایان که پیشینه ۶ ماه از زمان تشخیص سرطان پستان آن‌ها گذشته بود و تحت‌شرایط شیمی‌درمانی قرار داشتند موجب برتری این بررسی نسبت به سایر تحقیقات مورد - شاهدی در ایران و سایر نقاط جهان است که این زمان بیش از ۶ ماه بوده است. همچنین اکثر مطالعات صورت‌گرفته پیرامون پلی‌مورفیسم‌ها به تحقیق درباره سرطان‌های سیستم گوارشی اختصاص دارند، تحقیق حاضر جزء معدود مطالعاتی محسوب می‌شود، که پلی‌مورفیسم‌های ژن IL-17 را در سرطان پستان مورد مطالعه قرار داده‌است. محدودیت‌های قابل‌عنوان در پژوهش حاضر این است که با توجه به انجام تحقیق در یک بازه زمانی مشخص و بررسی مراجعان در یک بیمارستان تخصصی، تعداد بیماران و متعاقباً گروه کنترل موردبررسی محدود بوده، همچنین امکان دسترسی به تمامی اطلاعات دموگرافیک، پاتولوژیکی و بالینی بیماران فراهم نبوده‌است.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بین پلی‌مورفیسم IL-17A rs2275913 G>A و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود دارد، به‌ویژه در افرادی که دارای آلل هموزیگوت AA می‌باشند، همچنین بین پلی‌مورفیسم IL-17F rs763780 T>C با خطر ابتلا به سرطان پستان هیچ ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. بررسی این SNPs در کشورهای دیگر از جمله چین نیز تأییدکننده نتایج این مقاله می‌باشد. درنتیجه واضح‌است که حساسیت ژنتیکی در سرطان‌ها نیازمند توجه بیشتر به بررسی پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی از ژن‌های درگیر در تومورزایی می‌باشد. این مطالعه بستری را برای مطالعه بیشتر در مقیاس بزرگ‌تر از هر دو گروه مورد و شاهد در مورد تعامل پلی‌مورفیسم ژن IL-17 و خطر ابتلا به سرطان پستان ایجاد می‌نماید. از آن‌جا که طب پیشگیری از سرطان پستان به‌وسیله فقدان نشانگر بیومارکرهای زیستی امکان‌پذیر نیست که با توجه به این موضوع سرطان را نمی‌توان به فاکتور خطر شناخته‌شده‌ای نسبت داد، امید است با روشن‌شدن ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن IL-17A rs 2275913 G>A به‌عنوان یک بیومارکر بتوان زمینه را برای توسعه استراتژی تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی از این سرطان فراهم کرده، همچنین در درمان کارآمد برای مبتلایان به سرطان پستان نیز مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان به انجام رسید. لازم است از همکاران محترم بیمارستان فیروزگر تهران جهت همکاری در فراهم‌سازی نمونه‌های موردتحقیق بیماران و نمونه‌های سالم تقدیر و تشکر شود. همچنین از تمامی بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش سپاسگزاری می‌گردد.

References

[1] 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. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.

[2] Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015; 121(2):269-75.

[3] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12):2893-917.

[4] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(1):7-33.

[5] 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.

[6] Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:18-31.

[7] Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(5):446.

[8] Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nat Immunol*. 2009;10(12):1245-51.

[9] Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, Peng G, Matsuzaki J, Wang RF. Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(40):15505-10

[10] Su X, Ye J, Hsueh EC, Zhang Y, Hoft DF, Peng G. Tumor microenvironments direct the recruitment and expansion of human Th17 cells. *J Immunol*. 2010;184(3):1630-41.

[11] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011 Feb 25;34(2):149-62.

[12] Chang SH. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. *Arch Pharm Res*. 2019;42(7):549-59.

[13] Tong Z, Yang XO, Yan H, Liu W, Niu X, Shi Y, et al. A protective role by interleukin-17F in colon tumorigenesis. *PLoS One*. 2012;7(4):e34959.

[14] Naeimi S, Erfani N, Ali M. Ardekani A.M, Ghaderi A, Variation of IL-17A and IL-17F Genes in Patients with Breast Cancer in a Population from Southern IRAN. *Advances in Environmental Biology*, 2014, 8(9) : 892-897

[15] Zhang X, Yu P, Wang Y, Jiang W, Shen F, Wang Y, et al. Genetic polymorphisms of interleukin 17A and interleukin 17F and their association with inflammatory bowel disease in a Chinese Han population. *Inflamm Res*. 2013;62(8):743-50.

[16] Zheng J, Jiang L, Zhang L, Yang L, Deng J, You Y, et al. Functional genetic variations in the IL-23 receptor gene are associated with risk of breast, lung and nasopharyngeal cancer in Chinese populations. *Carcinogenesis*. 2012;33(12):2409-16.

[17] Liu XK, Lin X, Gaffen SL. Crucial role for nuclear factor of activated T cells in T cell receptor-mediated regulation of human interleukin-17. *J Biol Chem*. 2004;279(50):52762-71.

[18] Aghayi E, Moghtaran Bonab N, and Hojjati Bonab Z , Association Study of rs763780T>C IL-17F and rs2275913G>A IL-17A Polymorphisms with Breast Cancer Risk in East Azerbaijan-Iran, *Gene Cell Tissue*. 2018 July; 5(3):e84483.

[19] Wang L, Jiang Y, Zhang Y, Wang Y, Huang S, Wang Z, et al. Association analysis of IL-17A and IL-17F polymorphisms in Chinese Han women with breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(3):e34400.

[20] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/term=rs2275913

[21] He Y, Du Y, Wei S, Shi J, Mei Z, Qian L, et al. IL-17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms associated with lung cancer in Chinese population. *Clin Respir J*. 2017;11(2):230-42.

[22] Hou C, Yang F. Interleukin-17A gene polymorphism is associated with susceptibility to gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7378-84.

[23] Omrane I, Marrakchi R, Baroudi O, Mezlini A, Ayari H, Medimegh I, et al. Significant association between interleukin-17A polymorphism and colorectal cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(7):6627-32.

[24] Shibata T, Tahara T, Hirata I, Arisawa T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. *Hum Immunol*. 2009;70(7):547-51.

[25] Wang H, Zhang Y, Liu Z, Zhang Y, Zhao H, Du S. The IL-17A G-197A and IL-17F 7488T/C polymorphisms are associated with increased risk of

cancer in Asians: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5159-68.
[26] Samiei G, Yip WK, Leong PP, Jabar MF, Dusa NM, Mohtarrudin N, et al. Association between polymorphisms of interleukin-17A G197A and interleukin-17F A7488G and risk of colorectal cancer. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(Supplement):S299-S305.
[27] Dai W, Zhou Q, Tan X, Sun C. IL-17A (-197G/A) and IL-17F (7488T/C) gene polymorphisms and cancer risk in Asian population: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2014;7:703-11.