Feyz Medical Sciences Journal
2023, Volume 27, Issue 5
Pages: 548-558
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.0.5.550
Original Article

Association of rs11672691 PCAT19 / CEACAM and rs2987983 ESR2 polymorphisms with the possibility of prostate adenocarcinoma in Iranian population

Sanaz Bakhti [1], Seyed Abdolhamid Angaji [2], Behnaz Beikzadeh [3], Hengameh Alibeik [1*], Raheleh Roudi [4], Behzad Narouie [5]

[1] Department of Biological Sciences, North Tehran, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Cell and Molecular Sciences, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[3]Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[4] Department of Radiology, Faculty of Molecular Imaging, Stanford University, CA94305, USA.
[5] Department of Urology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

[*]**Corresponding author: Hengameh Alibeik**, Department of Biological Sciences, Islamic Azad University, North Tehran, Tehran, Iran
Email: alibeikhengameh@yahoo.de

Received: 22 December 2022 **Revised:** 18 November 2023 **Accepted:** 18 November 2023

Abstract

Background and Aim: Prostate cancer among men is the second most common cancer in terms of age-standardized incidence (ASR=16.6) and the third most common cancer in terms of mortality in Iran. The aim of this study was to investigate the association of rs11672691 PCAT19/CEACAM and rs2987983 ESR2 gene polymorphisms with the possibility of prostate adenocarcinoma in Iranian population.

Methods: In this case-control study (n=176), 87 men with prostate adenocarcinoma were examined as the case group and 97 men with benign prostatic hyperplasia (BPH) as the control group. Both groups had referred to Labafinejad Hospital in Tehran, Iran. Tetra-primer ARMS-PCR method was used to determine the genotype of each participant for rs11672691 (NC_000019.10) and rs2987983 (NC_000014.9) polymorphisms.

Results: According to Fisher's exact test between the genotypic distribution of the two polymorphisms rs2987983 and rs11672691, there was no significant difference between the two groups of adenocarcinoma and BPH ($P<0.05$). A significant difference was observed between the genotype distribution of rs11672691 polymorphism and PSA>10 ($P=0.028$) and in other cases there was no association between different levels of PSA with these two polymorphisms.

Conclusion: The findings of this study reveal that the two polymorphisms rs11672691 and rs2987983 have no association with the risk of prostate cancer in the Iranian population.

Keywords: rs11672691, rs2987983, Prostate cancer, Benign prostatic hyperplasia

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۵، آذر و دی ۱۴۰۲
صفحات: ۵۵۸-۵۴۸
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.0.5.550
اصیل پژوهشی

همراهی پلی‌مورفیسم‌های PCAT19 / CEACAM rs11672691 و ESR2 rs2987983 با امکان ابتلا به ادنوکارسینومای پروستات در جمعیت ایران

ساناز بختی [۱]، سیدعبدالحمید انگجی [۲]، بهناز بیک‌زاده [۳]، هنگامه علی بیک [۱*]، راحله رودی [۴]، بهزاد ناروئی [۵]

[۱] گروه علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه زیست سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
[۳] گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۴] گروه رادیولوژی، دانشکده تصویربرداری مولکولی، دانشگاه استانفورد، CA94305، ایالات متحده آمریکا
[۵] گروه اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۱ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۲/۰۸/۲۷ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۲/۰۸/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پروستات در بین مردان دومین سرطان از لحاظ بروز استاندارد شده سنی (ASR=16.6) و سومین سرطان از لحاظ مرگ و میر در ایران است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی همراهی پلی‌مورفیسم ژن PCAT19/CEACAM rs11672691 و پلی‌مورفیسم ژن ESR2 rs2987983 با امکان ابتلا به ادنوکارسینومای پروستات در جمعیت ایران می‌باشد.

روش‌ها: در این مطالعه مورد شاهدی (۱۷۶ نفر) ۸۷ نفر مبتلا به آدنوکارسینومای پروستات به عنوان گروه مورد و ۹۷ نفر هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) به عنوان گروه شاهد بررسی گردید که هر دو گروه به بیمارستان لبافی نژاد تهران مراجعه کرده بودند. از روش Tetra-primer ARMS-PCR برای تعیین ژنوتایپ هریک از افراد شرکت‌کننده برای پلی‌مورفیسم rs11672691 (NC_000019.10) و rs2987983 (NC_000014.9) استفاده شد.

یافته‌ها: باتوجه به آزمون دقیق فیشر بین توزیع ژنوتیپی دو پلی‌مورفیسم rs2987983 و rs11672691، بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت (P<۰/۰۵). اختلاف معناداری بین توزیع ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs11672691 و PSA< ۱۰ مشاهده گردید (P=۰/۰۲۸) و در سایر موارد هیچ همراهی بین سطوح مختلف PSA با این دو پلی مورفیسم وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه مشخص کرد که دو پلی‌مورفیسم rs11672691 و rs2987983 هیچ گونه همراهی با خطر سرطان پروستات در جمعیت ایران ندارند.

کلیدواژه‌ها: rs11672691، rs2987983، سرطان پروستات، هایپرپلازی خوش خیم پروستات

*نویسنده مسئول: **هنگامه علی بیک** پست الکترونیک: alibeikhengameh@yahoo.de
آدرس: گروه علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مقدمه

سرطان پروستات دومین بدخیمی شایع، بعد از سرطان ریه، در مردان در سراسر جهان است. در سال ۲۰۱۸، ۱۲۷۶۱۰۶ مورد جدید و ۳۵۸۹۸۹ مرگ (۳/۸ درصد از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان در مردان) ناشی از این سرطان گزارش شده است [۱،۲]. بروز و مرگ و میر سرطان پروستات در سراسر جهان با افزایش سن ارتباط دارد و میانگین سنی در زمان تشخیص ۶۶ سال است. شایان ذکر است، سن بالاتر، نژاد سیاه پوست و سابقه خانوادگی این بیماری از عوامل خطر ثابت شده برای سرطان پروستات هستند. برای مردان آفریقایی-آمریکایی، میزان بروز در مقایسه با مردان سفیدپوست بالاتر است [۳]. دلایل این نابرابری به تفاوت در عوامل اجتماعی، محیطی و ژنتیکی ارتباط داده شده است [۲،۳].

سرطان پروستات در ایران نیز همانند سایر کشورهای درحال توسعه رو به افزایش است [۴]. مطالعات قبلی تغییرات بین‌المللی قابل توجهی را در بروز طولانی مدت سرطان پروستات و میزان مرگ و میر گزارش کرده‌اند. تصور می‌شود که این تغییرات منعکس‌کننده تفاوت‌های منطقه‌ای در توزیع جمعیت‌هایی با درجه‌های متفاوتی از حساسیت ژنتیکی (به عنوان مثال، نژادهای آفریقایی با خطر بالاتر و آسیایی‌ها با خطر کمتر) و دسترسی به مراقبت‌های پزشکی است [۵]. با این حال، علت سرطان پروستات تا حد زیادی ناشناخته است. اگرچه قومیت، سابقه خانوادگی، رژیم غذایی و سن با افزایش خطر مرتبط دانسته شده است [۶،۷] . علاوه بر عوامل ژنتیکی (مانند ناهنجاری‌های کروموزومی)، Somatic copy number alterations (SCNAs)، Point mutation، Single nucleotide polymorphisms(SNPs)، Structural rearrangement و miRNA نیز در ایجاد سرطان پروستات نقش دارند. بنابراین وجود آزمون‌هایی برای غربالگری می‌تواند افرادی که ممکن است شانس ابتلا به این بیماری در آنها وجود داشته باشد را پیش از ابتلا به بیماری شناسایی نماید و با تحت نظر قرار دادن این افراد و انجام آزمونهای تشخیصی موجب افزایش طول عمر آنها و نیز کاهش هزینه های درمانی شود [۸-۱۱].

امروزه SNPها (single nucleotide polymorphisms) در مطالعات ژنومیکس اهمیت بسیار زیادی دارند زیرا ارتباط معنی‌داری بین SNPها و صفات مختلف زیستی یافت شده است [۱۳،۱۲]. SNPهایی که در مطالعه حاضر بررسی شدند شامل rs11672691 و rs2987983 هستند. پلی مورفیسم rs11672691 را در لکوس 19q13 مرتبط با سرطان پروستات تهاجمی شناسایی کرده‌اند. ارتباطی از آلل G تهاجمی مرتبط با سرطان پروستات تهاجمی از rs11672691 با افزایش سطح mRNA دو ژن کاندیدای بیولوژیکی قابل قبول PCAT19 و CEACAM21 یافت شده که در رشد سلول سرطان پروستات تهاجمی و پیشرفت تومور نقش دارد [۱۵،۱۴]. همچنین پلی‌مورفیسم rs2987983 در ناحیه پروموتر ژن ESR2 قرار دارد. پس از شبیه سازی گیرنده دوم استروژن، گیرنده استروژن β (ERβ) در سال ۱۹۹۶، شواهد بیشتری از اهمیت آن در ایجاد سرطان پروستات گزارش شد. تصور می‌شود ERβ یک اثر ضد تکثیر و پروآپوپتوتیک اعمال می کند. در مطالعات متعددی اشاره شده که پلی مورفیسم های ژن ERβ با خطر سرطان پروستات در ارتباط است. طبق مطالعات انجام شده ارتباط SNPها در منطقه پروموتر ژن ERβ و خطر ابتلا به سرطان پروستات گزارش شده است. اهمیت بیولوژیکی این یافته مشخص نیست، اما این فرضیه را مطرح می‌کند که تغییر توالی در ناحیه پروموتر ERβ برای خطر ابتلا به سرطان پروستات اهمیت دارد [۱۷،۱۶].

هدف از این مطالعه، بررسی همراهی rs11672691 و rs2987983 با امکان ابتلا به ادنوکارسینومای پروستات در جمعیت ایران و یافتن مارکر اختصاصی برای بیماری سرطان پروستات است. اهمیت و ضرورت شناسایی SNP های اختصاصی که با خطر ابتلا به بیماری‌هایی همچون سرطان، مرتبط هستند، هدف مهمی برای مطالعات ژنتیکی مدرن است. با شناسایی مارکرها که یکی از دقیق‌ترین روش‌های تشخیص سرطان پروستات است می‌توان سبب افزایش طول عمر این افراد و کاهش هزینه‌های درمانی پس از آن شد [۱۶]. در این راستا بر روی دو SNP رایج (rs2987983 و rs11672691) که در مطالعاتی در نقاط مختلف جهان همراهی آنها با بروز سرطان پروستات تأیید شده، مطالعه حاضر طراحی و انجام شد.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه مورد شاهدی در سال ۱۴۰۰ در دانشگاه تهران و آزمایشگاه ژنتیک دکتر رستگار انجام شد. ۸۷ نفر مبتلا به آدنوکارسینومای پروستات به عنوان گروه مورد و ۹۷ نفر مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند که هر دو گروه به بیمارستان لبافی نژاد تهران مراجعه کرده بودند. تشخیص هر یک از این دو گروه به واسطه مقدار PSA، آزمون دیجیتالی رکتوم، بیوپسی پروستات و تایید پزشک متخصص صورت گرفت و تنها بیماران مبتلا به سرطان پروستات از نوع آدنوکارسینومای به عنوان مورد وارد مطالعه شدند. این دو گروه از نظر تمامی ویژگی‌ها به جز نوع بیماری یا اختلال در پروستات مشابه بودند و سابقه ابتلا به بیماریهای دیگر را نداشتند. افراد مورد مطالعه همچنین از نظر خانوادگی سابقه ابتلا به سرطان پروستات نداشتند. اطلاعات بالینی حجم پروستات و مرحله بیماری، PSA و سن، در چک لیستی ثبت شد.

به منظور تعیین حجم نمونه‌ها از فرمول $N = (Z1 - \alpha /2)2\ p\ (1-p) / d2$, $Z1-\alpha /2 = 1.96$, $p= 0.72$, $d = 0.1$, $\alpha = 0.05$, $N= 78$. (در هر گروه حداقل ۷۸ نفر) استفاده گردید.

بعد از این که فرم رضایت نامه افراد شرکت کننده امضا شد از

هر کدام از این افراد ۳ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد. نمونه‌های خون داخل ویال‌های حاوی ضد انعقاد (EDTA) جمع آوری و در دمای ۲۱- درجه سانتیگراد نگهداری شد. مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد در جدول ۱ آمده است.

استخراج DNA ژنومی

استخراج DNA ژنومی از خون محیطی طبق دستورالعمل کیت استخراجی FAVORGENE تایوان (شرکت یکتا تجهیز ازما، تهران) انجام شد. کیفیت کمّی و کیفی به ترتیب توسط نانودراپ و ژل آگارز ۲ درصد ارزیابی شد. نسبت جذب ۲۶۰ به ۲۸۰ به‌وسیله دستگاه نانودراپ معادل ۱/۸ گزارش گردید.

تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها

از روش Tetra-primer ARMS-PCR برای مشخص کردن ژنوتایپ هر کدام از افراد برای پلی‌مورفیسم rs11672691 (NC_000019.10) و rs2987983 (NC_000014.9) استفاده شد. برای طراحی پرایمرها از پایگاه اطلاعاتی Primer-1 و برای بررسی صحت و درستی پرایمرها از پایگاه اطلاعاتی Primer-BLAST–NCBI استفاده گردید. در این روش از ۴ پرایمر در یک واکنش برای مشخص کردن ژنوتایپ برای هر SNP استفاده می‌شود که شامل ۲ پرایمر غیراختصاصی خارجی و ۲ پرایمر اختصاصی داخلی است. توالی پرایمرها و دمای ذوب در جدول ۲ آمده است. طول محصول برای پلی‌مورفیسم rs11672691(G>A) برای آلل G، ۳۱۳ جفت باز، برای آلل A، ۱۸۷ جفت باز و دو پرایمر خارجی ۴۴۳ جفت باز بود. همچنین طول محصول برای پلی‌مورفیسم rs2987983 (A>G) برای آلل A، ۱۵۸ جفت باز و برای آلل G، ۲۴۳ جفت باز و مشترک بین پرایمرهای Forward outer و Reverse outer، ۳۴۶ جفت باز بود. برای هر SNP حداکثر ۳ باند ایجاد می‌گردد. با استفاده از گرادیانت PCR، دمای اتصال برای هر پرایمر مطابق جدول ۲ در مدت زمان ۳۰ ثانیه انتخاب شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام شد که هر ویال آن حاوی ۱۲/۵ میکرولیتر مستر میکس (Taq DNA Polymerase 2x Master Mix RED-AMPLIQON-Denmark)، یک میکرولیتر DNA استخراجی (۰/۰۵ میکروگرم= غلظت نهایی)، ۰/۷۵ میکرولیتر از هر پرایمر (۱۰ پیکومول= غلظت نهایی) و ۸/۵ میکرولیتر آب (PCR-grade) بود. PCR با برنامه ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه در یک سیکل (دناتوراسیون اولیه)؛ ۳۲ سیکل شامل ۳ مرحله: الف. ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه (دناتوراسیون) ب. ۶۵ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه (اتصال پرایمر به DNA) و ج. ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه (تکثیر)؛ ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳ دقیقه (تکثیر نهایی) در یک سیکل صورت گرفت. برای اطمینان از وجود نداشتن آلودگی از کنترل منفی استفاده شد. در آخر، ۵ میکرولیتر از محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد بارگذاری و جداسازی آنها به‌وسیله الکتروفورز انجام شد و رنگ آمیزی با قرار گرفتن ژل در محلول اتیدیوم بروماید صورت گرفت و باندهای حاصل تحت نور UV مشاهده شد (شکل ۱).

محاسبات آماری

از آزمون کای اسکوئر و فیشر با سطح معناداری P<۰/۰۵ برای مقایسه فراوانی اللی و ژنوتیپی استفاده گردید. از Odds Ratio با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای بررسی همراهی بین پلی‌مورفیسم و آدنوکارسینومای پروستات استفاده شد. آنالیزهای آماری با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۵ انجام گردید.

ملاحظات اخلاقی

از همه افرادی که در این مطالعه شرکت کرده بودند رضایتنامه آگاهانه گرفته شد که شامل عدم افشای اسامی و اطلاعات آنان بود و طرح مذکور با کد IR.IAU.TNB.REC.1400.120 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی تصویب گردید.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سن بیماران ۶۶/۳±۰/۶ سال و کمترین سن ۴۷ و بیشترین ۸۶ سال بود. میانگین سن در گروه شاهد ۶۵/۳±۷/۷ و در گروه مورد ۶۶/۳±۸/۳ سال بود که اختلاف معنی‌دار نبود (P=۰/۹۱).

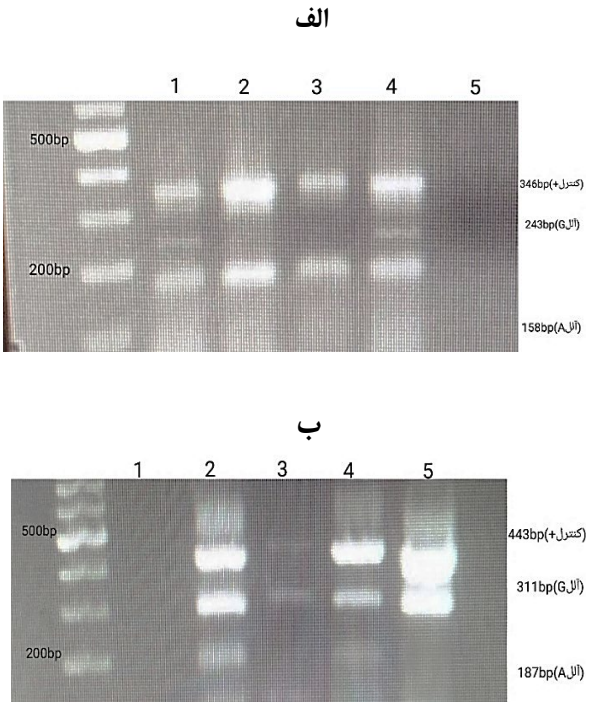
با توجه به آزمون دقیق فیشر، بین توزیع ژنوتیپی دو پلی‌مورفیسم rs2987983 و rs11672691، بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت (جدول ۳). برای انتخاب نوع مدل ژنتیکی باید در ابتدا تعادل هاردی-واینبرگ در دو گروه مورد و کنترل مورد بررسی قرار گیرد. در مطالعه حاضر تعادل هاردی-واینبرگ برای پلی‌مورفیسم rs2987983 در گروه آدنوکارسینوما پروستات و کنترل (P=۰) و برای پلی‌مورفیسم rs11672691 در دو گروه کنترل (P=۰) و آدنوما کارسینوما پروستات (P=۰/۰۰۱) با استفاده از آزمون مربع کای و فیشر با سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ برقرار نبود لذا مدل ژنتیکی additive انتخاب شد که فارغ از بررسی تعادل هاردی واینبرگ است. فراوانی هر یک از ژنوتیپ‌ها و نیز بررسی سطح معناداری هر پلی‌مورفیسم بر اساس مدل additive در دو گروه در جدول ۴ گزارش شده است.

در جدول ۵ و جدول ۶ همراهی سطوح PSA در سه سطح ≤۴، ۴,۱-۱۰، >۱۰ با فراوانی ژنوتیپی و آللی rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH بر اساس آزمون کای اسکوئر آمده است. اختلاف معناداری بین توزیع ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs11672691 و PSA>۱۰ مشاهده گردید (P=۰/۰۲۸) و در سایر موارد هیچ همراهی بین سطوح مختلف PSA با این دو پلی‌مورفیسم وجود ندارد. در جدول ۷ همراهی gleasone score در سه سطح <۷، =۷، ≥۸ با فراوانی ژنوتیپی rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH محاسبه شد. بر اساس آزمون کای اسکوئر، بین نسبت فراوانی

ژنوتیپ‌ها در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود نداشت. در جدول ۸ همراهی PI به‌صورت مثبت و منفی با فراوانی ژنوتیپی rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH محاسبه شد. بر اساس آزمون کای اسکوئر، بین نسبت فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه برای پلی‌مورفیسم rs2987983 (P=۰/۹۰۹) و پلی‌مورفیسم rs11672691 (P=۰۴۸۴) اختلاف معنی‌دار نداشت.

جدول ۱. سن و مشخصات بالینی در دو گروه

		Diagnosis آدنوکارسینوما N (%)	هیپرپلازی خوش خیم N (%)
سن	۶۵<	۳۲(۴۰٪/۵)	۴۴(۴۴٪/۹)
	۶۵–۷۴	۳۰(۳۸٪/۰)	۳۷(۳۷٪/۸)
	≥۷۵	۱۷(۲۱٪/۵)	۱۷(۱۷٪/۳)
PSA (ng/ml)	۴<	۸(۱۰٪/۱)	۱۸(۱۸٪/۴)
	۴,۱–۱۰	۳۵(۴۴٪/۳)	۵۶(۵۷٪/۱)
	≥۱۰	۳۶(۴۵٪/۶)	۲۴(۲۴٪/۵)
Gleason score	۷<	۱۷(۲۱٪/۵)	–
	۷	۳۴(۴۳٪/۰)	–
	≥۸	۲۸(۳۵٪/۴)	–
Perineural invasion	+	۲۷(۳۴٪/۲)	–
	–	۵۲(۶۵٪/۸)	–



شکل ۱. ژل آگارز Tetra-ARMS-PCR برای پلی مورفیسم rs11672691 الف)؛ چاهک شماره ۱: کنترل منفی، چاهک شماره ۲: هتروزیگوت AG، چاهک شماره ۳: هموزیگوت GG، چاهک شماره ۴: هتروزیگوتAG، چاهک شماره ۵: هموزیگوتGG، ب) rs2987983 چاهک شماره ۱: هتروزیگوت AG، چاهک شماره ۲: هموزیگوت AA، چاهک شماره ۳: هموزیگوت AA، چاهک شماره ۴: هتروزیگوت AG، چاهک شماره ۵: کنترل منفی

جدول ۲. توالی پرایمر ها و دمای ذوب هریک از آنها به تفکیک هر SNP

SNP	Primer	Sequence	Features
rs11672691 (G >A)	Forward inner primer (G allele)	GAAGTAAATTAGCTCACAAAAAGTGTACTG	Length:30 Tm:59.92
	Reverse inner primer (A allele)	TTTACGTGAAACCGACAGAACAATT	Length:25 Tm:59.94
	Forward outer primer	AGCGATTAAGGGTCTCGTTACTAGTTT	Length:27 Tm:61.97
	Reverse outer primer	GTTCCTTTGGCTCTGTTCCAATATAG	Length: 26 Tm: 59.96
rs2987983 (A>G)	Forward inner primer (Aallele)	CTGGTTTAATGCAGAGTGGAGATGA	Length: 25 Tm: 60.86
	Reverse inner primer (Gallele)	TCACAATTCAGGTAGAATTGGAATAATAAC	Length:30 Tm:58.74
	Forward outer primer	GCATTCTACACACAGGAACAGCAT	Length:24 Tm:61.63
	Reverse outer primer	TCACTTATATAGCAGGCATCGTTCTC	Length: 26 Tm: 60.57

جدول۳. بررسی فراوانی ژنوتیپی rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH

پلی مورفیسم	تشخیص		AA	AG	GG	کل	P value
rs2987983	آدنوکارسینوما	تعداد	۲۶	۵۱	۲	۷۹	۰/۱۰۵
		درصد	۳۲/۹	۶۴/۶	۲/۵	۱۰۰	
	BPH	تعداد	۲۷	۷۱	۰	۹۸	
		درصد	۲۷/۶	۷۲/۴	۰/۰	۱۰۰	
	کل	تعداد	۵۳	۱۲۲	۲	۱۷۷	

		درصد	۲۹/۹	۶۸/۹	۱/۱	۱۰۰	
rs11672691	آدنوکارسینوما	تعداد	۶	۶۱	۱۲	۷۹	۰/۲۶۳
		درصد	۷/۶	۷۷/۲	۱۵/۲	۱۰۰	
	BPH	تعداد	۴	۸۵	۹	۹۸	
		درصد	۴/۱	۸۶/۷	۹/۲	۱۰۰	
	کل	تعداد	۱۰	۱۴۶	۲۱	۱۷۷	
		درصد	۵/۶	۸۲/۵	۱۱/۹	۱۰۰	

جدول ۴. بررسی مدل additive در rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH

SNP	ژنوتیپ	BPH	آدنوکارسینومای پروستات	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	P value
rs2987983	AA	۲۷(۲۷/۶)	۲۶(۳۳/۸)	۰/۷۴۶ (۰/۳۹۰ –۱/۴۲۶)	۰/۳۷۴
	AG	۷۱(۷۲/۴)	۵۱(۶۶/۲)		
	AA	۲۸(۹۶/۶)	۲۷(۹۰/۰)	۳/۱۱۱ (۰/۳۰۴ –۳۱/۷۸۸)	۰/۶۱۲
	GG	۱(۳/۴)	۳(۱۰/۰)		
rs11672691	AA	۴(۱۶/۰)	۶(۳۳/۳)	۲/۶۲۵ (۰/۱۶۱ –۱۱/۱۹۵)	۰/۲۷۵
	GG	۲۱(۸۴/۰)	۱۲(۶۶/۷)		
	AG	۸۵(۸۰/۲)	۶۱(۸۳/۶)	۱/۲۵۶ (۰/۵۷۵ –۲/۷۴۵)	۰/۵۶۷
	GG	۲۱(۱۹/۸)	۱۲(۱۶/۴)		

جدول ۵. بررسی همراهی سطح PSA با فراوانی ژنوتیپی و آللی rs2987983 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH

	PSA	AA	AG	GG	A	G
۴≥	آدنوکارسینوما	۴(۳۶/۴)	۷(۳۶/۶)	–	۱۵(۶۸/۲)	۷(۳۱/۸)
	BPH	۱۰(۴۷/۶)	۱۱(۵۲/۴)	–	۱۱(۲۶/۲)	۳۱(۷۳/۸)
	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵٪)		–		۱,۳۱۵ (۰/۴–۴۲۵/۰۷۳)	
	P		۰/۷۱۲		۰/۶۳۴	
۴–۱۰/۱	آدنوکارسینوما	۱۳(۳۴/۲)	۲۴(۶۳/۲)	۱(۲/۶)	۵۰(۶۵/۸)	۲۵(۳۴/۲)
	BPH	۱۲(۲۳/۱)	۴۰(۷۶/۹)	۰(۰/۰)	۴۰(۳۸/۵)	۶۴(۶۱/۵)
	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵٪)		–		۰/۸۳۲ (۰/۱–۴۴۹/۵۴۲)	
	P		۰/۱۸۹		۰/۵۵۹	
۱۰<	آدنوکارسینوما	۹(۳۰/۰)	۲۰(۶۶/۷)	۱(۳/۳)	۳۸(۶۳/۳)	۲۲(۳۶/۷)
	BPH	۵(۲۰/۰)	۲۰(۸۰/۰)	۰(۰/۰)	۳۰(۶۰/۰)	۲۰(۴۰/۰)
	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵٪)		–		۰/۸۶۸ (۰/۱–۴۰۱/۸۷۹)	
	P		۰/۵۳۷		۰/۷۲۰	

جدول ۶. بررسی همراهی سطح PSA با فراوانی ژنوتیپی و آللی rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH

	PSA	AA	AG	GG	A	G
۴≥	آدنوکارسینوما	۰(۰/۰)	۱۳(۱۰۰/۰)	۰(۰/۰)	۱۳(۵۰/۰)	۱۳(۵۰/۰)
	BPH	۱(۵/۶)	۱۲(۶۶/۷)	۵(۲۷/۸)	۱۴(۳۸/۹)	۲۲(۶۱/۱)
	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵٪)		–		۱/۵۷۱ (۴/۰–۳۵۷/۵۶۷)	
	P		۰/۵۸		۰/۳۸۴	
۴–۱۰/۱	آدنوکارسینوما	۲(۵/۹)	۲۶(۷۶/۵)	۶(۱۷/۶)	۳۰(۴۴/۱)	۳۸(۵۵/۹)

	BPH	۲(۳/۶)	۲۶(۷۶/۵)	۶(۱۷/۶)	۵۳(۴۸/۲)	۵۷(۵۱/۸)
	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵٪)		–		۰/۸۴۹ (۰/۱–۴۶۳/۵۵۹)	
	P		۰/۰۲۸		۰/۶۲۳	
۱۰<	آدنوکارسینوما	۴(۱۲/۵)	۲۲(۶۸/۸)	۶(۱۸/۸)	۳۰(۴۶/۹)	۳۴(۵۳/۱)
	BPH	۱(۴/۰)	۲۴(۹۶/۰)	۰(۰/۰)	۳۴(۵۸/۶)	۲۴(۴۱/۴)
	Odds ratio (فاصله اطمینان ۹۵٪)		–		۰/۱۹۵ (۰/۱–۳۰۴/۲۷۶)	
	P		۰/۰۲۸		۰/۶۲۳	

جدول ۷. بررسی همراهی سطح gleasone score با فراوانی ژنوتیپی و آللی rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH

	gleasone score	AA	AG	GG	A	G	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵٪)	P value
rs2987983	کنترل	۲۷(۲۷/۶)	۷۱(۷۲/۴)	۰(۰/۰)	۱۲۵(۶۳/۸)	۷۱(۳۶/۲)	۱ (رفرنس)	–
	۷≥	۵(۲۹/۴)	۱۲(۷۰/۶)	–	۲۲(۶۴/۷)	۱۲(۳۵/۳)	۰/۹۶۰ (۰/۲-۴۴۹/۰۵۶)	۰/۹۱۷
	۷=	۷(۲۰/۶)	۲۷(۷۹/۴)	–	۴۱(۶۰/۳)	۲۷(۳۹/۳۷)	۱,۱۵۹ (۰/۲-۶۵۸/۰۴۳)	۰/۶۰۹
	۸<	۱۴(۵۰/۰)	۱۲(۴۲/۹)	۲(۷/۱)	۴۰(۷۱/۴)	۱۶(۲۸/۶)	۰/۷۰۴ (۰/۱-۳۶۸/۳۴۷)	۰/۲۸۸
rs11672691	کنترل	۴(۴/۱)	۸۵(۸۶/۷)	۹(۹/۲)	۹۳(۴۷/۴)	۱۰۳(۵۲/۶)	۱ (رفرنس)	–
	۷≥	۲(۱۱/۸)	۱۳(۷۶/۵)	۲(۱۱/۸)	۱۷(۵۰/۰)	۱۷(۵۰/۰)	۱,۱۰۸ (۰/۲-۵۳۵/۲۹۴)	۰/۷۸۳
	۷=	۳(۸/۸)	۲۷(۷۹/۴)	۴(۱۱/۸)	۳۳(۴۸/۵)	۳۵(۵۱/۵)	۱,۰۴۴ (۰/۱-۶۰۱/۱۸۴)	۰/۸۷۸
	۸<	۴(۴/۱)	۸۵(۸۶/۷)	۹(۹/۲)	۹۳(۴۷/۴)	۱۰۳(۵۲/۶)	۰/۷۷۷۲ (۰/۱-۴۲۳/۴۰۹)	۰/۳۹۸

جدول ۸. بررسی همراهی PI با فراوانی ژنوتیپی rs2987983 و rs11672691 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH

	PI			AA	AG	GG	کل	P value
rs2987983	آدنوکارسینوما	+	فراوانی	۱۷	۳۳	۲	۵۲	۰/۹۰۹
			درصد	۳۲/۷	۶۳/۵	۳/۸	۱۰۰	
		–	فراوانی	۹	۱۸	–	۲۷	–
			درصد	۳۳/۳	۶۶/۷	–	۱۰۰	
rs11672691	آدنوکارسینوما	+	فراوانی	۳	۴۲	۷	۵۲	۰/۴۸۴
			درصد	۵/۸	۸۰/۸	۱۳/۵	۱۰۰	
		–	فراوانی	۳	۱۹	۵	۲۷	
			درصد	۱۱/۱	۷۰/۴	۱۸/۵	۱۰۰	

بحث

طبق نتایج مطالعه حاضر، بین سطح PSA، gleasone score، PI با فراوانی ژنوتیپی rs11672691 و rs2987983 بین دو گروه آدنوکارسینوما و BPH هیچ تفاوت معناداری یافت نشد و همچنین این دو پلی‌مورفیسم فاقد همراهی با سرطان پروستات بودند.

بیماران مبتلا به سرطان پروستات اغلب پیش آگهی نامساعد داشته و بنابراین نیاز به درمان فشرده دارند. بیماران مبتلا به سرطان پروستات تهاجمی معمولاً با محرومیت از آندروژن درمان می شوند

[۱۸]. اگرچه درمان ADT در ابتدا موثر است و می تواند زمان بقای بیماران سرطان پروستات را طولانی کند، اما میزان بالایی از بیماری در نهایت عود کرده و علائم CRPC را با میزان مرگ و میر بالا نشان می‌دهند [۱۹]. PSA سرین پروتئازی است که وظیفه آن ایجاد حالت مایع ترشحات سمینال می‌باشد و از آن تحت عنوان یک فاکتور سرمی در غربالگری و بررسی پیشرفت بیماری استفاده میشود. شواهدی مبنی بر مفید بودن برخی از پلی‌مورفیسم‌ها به منظور غربالگری و پیش آگهی بیماری وجود دارد. بنابراین، مشخص کردن میزان همراهی جهش‌ها با امکان ابتلا به ادنوکارسینومای پروستات و همچنین مکانیسم‌های تنظیمی این ارتباط ممکن است شرایط بهتری برای تشخیص و درمان تهاجمی سرطان پروستات در آینده ارائه دهد. GWAS های اخیر چندین جایگاه حساس به سرطان پروستات تهاجمی را شناسایی کرده اند، از جمله rs11672691 در 19q13، rs35148638 در 5q14.3، rs78943174 در 3q26.1، rs2987983 در 14q23.3، اگرچه مکانیسم‌های مولکولی و اثرات بیولوژیکی زیربنایی این ارتباطات نیاز به بررسی دارند. در متاآنالیزی گزارش شده که rs11672691 درون اینترون ۲، RNA طولانی غیرکدکننده lncRNA PCAT19 (prostate cancer-associated transcript 19) نه تنها با امکان ابتلا سرطان پروستات مرتبط است، بلکه همچنین با تهاجم سرطان پروستات نیز ارتباط دارد [۲۰].

ارتباط rs11672691 با سرطان پروستات تهاجمی نیز در یک مطالعه کوهورت بزرگ گزارش شده است که rs11672691 با افزایش خطر مرگ و میر اختصاصی سرطان پروستات تهاجمی از طریق پیگیری در طول ۸/۳ سال در ۱۰،۴۸۷ مرد همراه بوده است [۲۱]. همچنین برخلاف نتایج ما، مردان مبتلا به سرطان پروستات در مطالعه Gao و همکاران نیز، یک ارتباط قوی از rs11672691 را با ویژگی‌های بالینی نشان دهنده بیماری تهاجمی از جمله مرحله تومور بالا، پیشرفت آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) مشاهده کردند [۲۰]. علت این تفاوتها می‌تواند به تفاوت نوع ویژگی‌های جمعیت دو مطالعه برگردد.

ارتباط جدیدی از ژنوتیپ rs11672691 و بیان دو ژن سرطان پروستات ناشناخته قبلی، PCAT19 و CEACAM21 گزارش شده است [۲۲]. rs11672691 یک نوع تقویت‌کننده است و با HOXA2 همکاری می‌کند تا بیان ژن‌های eQTL PCAT19 و CEACAM21 را هدایت نماید. عملکرد بیولوژیکی CEACAM21 در سرطان کاملاً ناشناخته است. CEACAM21 یک ژن کدکننده پروتئین گذرنده است و متعلق به خانواده ژن آنتی‌ژن کارسینو جنینی است که چندین عضو از آن در چسبندگی، تهاجم و متاستاز سلولی نقش دارند [۲۳] که ممکن است نشانه‌هایی از اینکه چگونه CEACAM21 حساس به سرطان پروستات تهاجمی ایجاد می‌کند به دست دهد. CEACAM21 یک ژن جدید حساس به اسکیزوفرنی است [۲۴] که بر ارتباط آن با انواع دیگر بیماری‌ها تاکید می‌شود. مطالعات اخیر ارتباط lncRNA ها با سرطان پروستات و سایر انواع حساسیت به سرطان را گزارش کردند [۲۶،۲۵] و یافته‌ها روابط بین lncRNA ها و SNP ها را در بخش عمده‌ای از ژنوم انسان با ظرفیت غیرکدکننده پروتئین تعریف می‌کند. در مطالعه حاضر، ما یک lncRNA PCAT19 جدید را به عنوان یک ژن حساس به سرطان پروستات قابل قبول با سطوح بالای بیان در تومورهای بدخیم پروستات پیدا کردیم. علاوه بر این، ما شواهدی ارائه کردیم که نشان می‌دهد این lncRNA می‌تواند بیان یک انکوژن تازه شناسایی شده CEACAM21 را تنظیم نماید. مطالعه Gao و همکاران نشان داد که آلل G پلی‌مورفیسم rs11672691 مرتبط با خطر سرطان پروستات، رونویسی PCAT19 و CEACAM21 را از طریق افزایش میل پیوند کروماتین HOXA2، یک تنظیم‌کننده رونویسی سرطان‌زای جدید با پتانسیل پیش‌آگهی در سرطان پروستات تحت تأثیر قرار میدهد. علاوه بر این، شواهد مستقیمی ارائه شده که نشان می‌دهد rs11672691 در تنظیم بیان PCAT19 و CEACAM21 نقش داشته و بر ویژگی سلولی تومور سرطان پروستات تأثیر می‌گذارد. در نهایت، اثرات هم افزایی در بین ژنوتیپ rs11672691، بیان PCAT19 و CEACAM21 در پیش‌بینی عود و بقای سرطان پروستات گزارش شد که پتانسیل بالینی این SNP را به عنوان یک نشانگر طبقه‌بندی خطر برای مدیریت بیماران سرطان پروستات برجسته می‌کند [۲۵].

سرطان پروستات ممکن است وابسته به هورمون باشد [۲۷] به عنوان مثال، آندروژن ها برای رشد طبیعی و هیپرپلاستیک پروستات مهم هستند. تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون (DHT) آدنوکارسینوم پروستات را در مدل‌های موش القا کرده‌اند [۲۸]. استروژن و آندروژن نیز ممکن است نقش مهمی در سرطان‌زایی سلول‌های پروستات داشته باشند [۲۹]. در ابتدا تصور می‌شد که استروژن‌ها عمل خود را از طریق گیرنده استروژن α (ESR1) انجام می‌دهند. گیرنده استروژن β (ESR2) بعداً درگیر در فرآیند شناسایی شد [۳۰،۳۱]. اگرچه این دو گیرنده ۴۷ درصد شباهت ساختاری دارند، اما می‌توان آنها را با خواص فیزیولوژیکی متمایز کرد [۳۰،۳۲]. در حالی که ESR1 عمدتاً در استرومای پروستات موضعی است، ESR2 بیشتر در اپیتلیوم پروستات قرار دارد [۳۴،۳۳]. ESR1 نقش اساسی در رشد پروستات دارد [۳۵] و مشخص شده که با متاپلازی سنگفرشی پروستات ناشی از استروژن مرتبط است [۳۶]. همچنین بیان آن در سطح تومور با بقای سرطان پروستات ارتباط منفی دارد [۳۷]. از سوی دیگر، تصور می‌شود که ESR2 تنظیم کننده مهم عملکرد پروستات است [۳۵]، به ویژه به عنوان یک "ترمز" بالقوه برای تکثیر ناشی از آندروژن [۳۸]. گزارش شده که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی ESR1 و ESR2 با خطر سرطان پروستات مرتبط هستند [۳۹-۴۲]. با این حال، هیچ

مطالعه بیولوژیکی برای حمایت از یافته‌های اپیدمیولوژیک منتشر نشده است، و تجزیه و تحلیل تعاملات ژن-محیط به ندرت انجام گردیده است. شناسایی عوامل محیطی که ممکن است رابطه بین پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی و خطر بیماری را تغییر دهند، ممکن است نشانی از عملکردهای احتمالی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی یا مکان‌های SNPهای عملکردی ارائه دهد. در دسترس بودن استروژن در بدن ممکن است بر حساسیت گیرنده‌های استروژن تأثیر بگذارد و احتمالاً منجر به پروفایل خطر متفاوتی برای سرطان‌زایی پروستات گردد [۴۳]. Chae و همکاران در مطالعه‌ای ارتباط بین پلی مورفیسم های ژنتیکی گیرنده‌های استروژن ESR1 و ESR2 و خطر سرطان پروستات در یک مطالعه مورد-شاهدی را در واشنگتن-مریلند مورد بررسی قرار دادند که ارتباط تعاملی BMI با خطر سرطان پروستات و ژنوتیپ‌های G>A, rs4986938 در ESR2 مشاهده شد (P=۰/۰۳۱) اما پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی ESR1 و ESR2، با خطر سرطان پروستات مرتبط نبودند. با این حال، تغییر در خطر سرطان با BMI و مصرف فیتواستروژن مرتبط بود [۴۴].

از محدودیت های مطالعه حاضر عدم وجود کنترل سالم بود که در مطالعات آینده بایستی مورد توجه باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه مشخص کرد که بین فراوانی ژنوتیپی هر دو پلی مورفیسم rs2987983 و rs11672691 با خطر سرطان پروستات در جمعیت ایران هیچ ارتباط معناداری وجود ندارد. با این وجود اختلاف معناداری بین توزیع ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs11672691 و PSA>۱۰ مشاهده شد.

تشکر و قدردانی: مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک خانم ساناز بختی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان مراتب تشکر خود را از همکاری کارکنان بیمارستان لبافی نژاد تهران و آزمایشگاه ژنتیک دکتر رستگار و کلیه افرادی که در انجام این مطالعه همکاری نموده اند اعلام و قدردانی می‌نمایند.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a Cancer J Clin 2018; 68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492 PMid:30207593

2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018; 3(20): 2019.

3. Panigrahi GK, Praharaj PP, Kittaka H, Mridha AR, Black OM, Singh R, et al. Exosome proteomic analyses identify inflammatory phenotype and novel biomarkers in African American prostate cancer patients. Cancer Med 2019; 8(3):1110-23. doi:10.1002/cam4.1885 PMid:30623593 PMCid:PMC6434210

4. Pakzad R, Rafiemanesh H, Ghoncheh M, Sarmad A, Salehiniya H, Hosseini S, et al. Prostate cancer in Iran: trends in incidence and morphological and epidemiological characteristics. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17(2): 839-43. doi:10.7314/APJCP.2016.17.2.839PMid:26925689

5. Tonon L, Fromont G, Boyault S, Thomas E, Ferrari A, Sertier AS, et al. Mutational profile of aggressive, localised prostate cancer from African Caribbean men versus European ancestry men. Eur Urol 2019; 75(1):11-5 doi:10.1016/j.eururo.2018.08.026 PMid:30245085

6. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Annals Internal Med 1993; 118(10): 793-803. doi:10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00007 PMid:8470854

7. Chan JM, Holick CN, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States). Cancer Causes Control 2006; 17(2): 199-208 doi:10.1007/s10552-005-0413-4 PMid:16425098

8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. New England J Med 2000; 343(2):78-85. doi:10.1056/NEJM200007133430201 PMid:10891514

9. Hjelmborg JB, Scheike T, Holst K, Skytthe A, Penney KL, Graff RE, et al. The Heritability of Prostate Cancer in the Nordic Twin Study of CancerThe Heritability of Prostate Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention 2014; 23(11): 2303-10 doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0568 PMid:24812039 PMCid:PMC4221420

10. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. Jama 2016; 315(1):68-76 doi:10.1001/jama.2015.17703 PMid:26746459 PMCid:PMC5498110

11. Alvarez-Cubero MJ, Saiz M, Martinez-Gonzalez LJ, Alvarez JC, Lorente JA, Cozar JM. Genetic analysis of the principal genes related to prostate cancer: a review. Urol Oncol 2013; 31(8): 1419-29 doi:10.1016/j.urolonc.2012.07.011 PMid:23141781
12. Benafif S, Kote-Jarai Z, Eeles RA. A review of prostate cancer genome-wide association studies (GWAS). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018; 27(8): 845-57 doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-1046 PMid:29348298 PMCid:PMC6051932
13. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11(11): 664-74. doi:10.1038/nrgastro.2014.143 PMid:25134511
14. Hua JT, Ahmed M, Guo H, Zhang Y, Chen S, Soares F, et al. Risk SNP-mediated promoter-enhancer switching drives prostate cancer through lncRNA PCAT19. Cell. 2018; 174(3):564-75. doi:10.1016/j.cell.2018.06.014 PMid:30033362
15. Hedelin M, Bälter KA, Chang ET, Bellocco R, Klint Å, Johansson JE, et al. Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. Prostate 2006; 66(14):1512-20. doi:10.1002/pros.20487 PMid:16921512
15. Lattrich C, Häring J, Schüler S, Skrzypczak M, Ortmann O, Treeck O. Polymorphisms in the promoter region of estrogen receptor β gene in endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet 2014; 289(3): 631-5. doi:10.1007/s00404-013-3012-8 PMid:23974281
17. Bishr M, Saad F. Overview of the latest treatments for castration-resistant prostate cancer. Nat Rev Urol 2013; 10(9): 522-8 doi:10.1038/nrurol.2013.137 PMid:23797341
18. Mills IG. Maintaining and reprogramming genomic androgen receptor activity in prostate cancer. Nat Rev Cancer 2014; 14(3):187-98 doi:10.1038/nrc3678 PMid:24561445
19. Gao P, Xia JH, Sipeky C, Dong XM, Zhang Q, Yang Y, et al. Biology and clinical implications of the 19q13 aggressive prostate cancer susceptibility locus. Cell. 2018; 174(3): 576-89 doi:10.1016/j.cell.2018.06.003 PMid:30033361 PMCid:PMC6091222
20. Shui IM, Lindström S, Kibel AS, Berndt SI, Campa D, Gerke T, et al. Prostate cancer (PCa) risk variants and risk of fatal PCa in the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. Eur Urol 2014; 65(6):1069-75. doi:10.1016/j.eururo.2013.12.058 PMid:24411283 PMCid:PMC4006298
21. Amin Al Olama A, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SI, Benlloch S, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. Hum Molr Genet 2013; 22(2):408-15 doi:10.1093/hmg/dds425 PMid:23065704 PMCid:PMC3526158
22. Blumenthal RD, Leon E, Hansen HJ, Goldenberg DM. Expression patterns of CEACAM5 and CEACAM6 in primary and metastatic cancers. BMC Cancer 2007; 7(1):1-5 doi:10.1186/1471-2407-7-2 PMid:17201906 PMCid:PMC1769503
23. Alkelai A, Lupoli S, Greenbaum L, Kohn Y, Kanyas-Sarner K, Ben-Asher E, et al. DOCK4 and CEACAM21 as novel schizophrenia candidate genes in the Jewish population. Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15(4): 459-69. doi:10.1017/S1461145711000903 PMid:21682944
24. Gao P, Wei GH. Genomic insight into the role of lncRNAs in cancer susceptibility. Int J Mol Sci 2017; 18(6):1239 doi:10.3390/ijms18061239 PMid:28598379 PMCid:PMC5486062
25. Guo H, Ahmed M, Zhang F, Yao CQ, Li S, Liang Y, et al. Modulation of long noncoding RNAs by risk SNPs underlying genetic predispositions to prostate cancer. Nat Genet 2016; 48(10): 1142-50 doi:10.1038/ng.3637 PMid:27526323
26. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90 doi:10.3322/caac.20107 PMid:21296855
27. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. Cancer Res 1977; 37(6): 1929-33.
28. Ricke WA, Wang Y, Cunha GR. Steroid hormones and carcinogenesis of the prostate: the role of estrogens. Differentiation. 2007; 75(9): 871-82 doi:10.1111/j.1432-0436.2007.00224.x PMid:17924963
29. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93: 5925-30. doi:10.1073/pnas.93.12.5925 PMid:8650195 PMCid:PMC39164
30. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett. 1996; 392: 49-53. doi:10.1016/0014-5793(96)00782-XPMid:8769313
31. Kuiper GG, Carlsson BO, Grandien KA, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. Endocrinology. 1997; 138(3): 863-70. doi:10.1210/endo.138.3.4979 PMid:9048584
32. Leav I, Lau KM, Adams JY, McNeal JE, Taplin ME, Wang J, et al. Comparative studies of the estrogen receptors β and α and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. Am J Pathol 2001; 159(1): 79-92. doi:10.1016/S0002-9440(10)61676-8 PMid:11438457
33. Prins GS, Marmer M, Woodham C, Chang W, Kuiper G, et al. Estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats. Endocrinology 1998; 139: 874-83 doi:10.1210/endo.139.3.5827 PMid:9492016
34. Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. J Natl Cancer Inst Monogr. 2000; 27: 67-73

doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024245 PMid:10963620
35. Risbridger G, Wang H, Young P, Kurita T, Wong YZ, Lubahn D, Gustafsson JA, Cunha G. Evidence that epithelial and mesenchymal estrogen receptor-α mediates effects of estrogen on prostatic epithelium. Develop Biol 2001; 229(2): 432-42. doi:10.1006/dbio.2000.9994 PMid:11150243
36. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Kumagai J, Ogushi T, Horie-Inoue K, et al. Increased expression of estrogen-related receptor α (ERRα) is a negative prognostic predictor in human prostate cancer. Int J Cancer 2007; 120(11): 2325-30 doi:10.1002/ijc.22363 PMid:17294452
37. Koehler KF, Helguero LA, Haldosén LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β. Endocr Rev 2005; 26(3):465-78 doi:10.1210/er.2004-0027 PMid:15857973
38. Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer. Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2003; 37(4): 202-8 doi:10.1002/mc.10138 PMid:12891629
39. Suzuki K, Nakazato H, Matsui H, Koike H, Okugi H, Kashiwagi B, et al. Genetic polymorphisms of estrogen receptor alpha, CYP19, catechol-O-methyltransferase are associated with familial prostate carcinoma risk in a Japanese population. Cancer 2003; 98(7): 1411-6 doi:10.1002/cncr.11639 PMid:14508827
40. Low YL, Taylor JI, Grace PB, Mulligan AA, Welch AA, Scollen S, et al. Phytoestrogen exposure, polymorphisms in COMT, CYP19, ESR1, and SHBG genes, and their associations with prostate cancer risk. Nutr Cancer 2006; 56(1): 31-9. doi:10.1207/s15327914nc5601_5 PMid:17176215
41. Sobti RC, Gupta L, Singh SK, Seth A, Kaur P, Thakur H. Role of hormonal genes and risk of prostate cancer: gene-gene interactions in a North Indian population. Cancer Genetics Cytogenetics 2008; 185(2): 78-85 doi:10.1016/j.cancergencyto.2008.04.022 PMid:18722876
42. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor β forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor α. Mol Endocrinol 1997; 11(10): 1486-96 doi:10.1210/mend.11.10.9989 doi:10.1210/me.11.10.1486
43. Kuiper GG, Gustafsson JÅ. The novel estrogen receptor-β subtype: potential role in the cell-and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens. FEBS Lett 1997; 410(1): 87-90. doi:10.1016/S0014-5793(97)00413-4 PMid:9247129
44. Chae YK, Huang HY, Strickland P, Hoffman SC, Helzlsouer K. Genetic polymorphisms of estrogen receptors α and β and the risk of developing prostate cancer. PloS One 2009; 4(8):e6523 doi:10.1371/journal.pone.0006523 PMid:19654868 PMCid:PMC2715882

How to Cite this Article:
Bakhti S, Angaji SA, Beikzadeh B, Alibeik H, Roudi R, Narouie B. Association of rs11672691 PCAT19/ CEACAM and rs2987983 ESR2 polymorphisms with the possibility of prostate adenocarcinoma in Iranian population. Feyz Med Sci J. 2023;27(5):548-558. doi: 10.48307/FMSJ.2023.0.5.550