Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol.15, No.2, Summer 2015, Pages 220 - 227

Genetic Polymorphism of the Axin2 Gene in Wnt Pathway in Patients with Ovarian Cancer

Davoodi B, Onsory Kh*, Heydari Nasrabadi M

Department of Biology, Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Parand Branch, Parand, Iran
∗ ***Corresponding author.*** Tel: +989191020890 Fax: +982156733080 E-mail: onsory@gmail.com

Received: Feb 19, 2015 Accepted: Jun 14, 2015

ABSTRACT

Background & objectives: Ovarian cancer is the most common female reproductive cancer which is caused due to the malignant transformation of ovarian cells. This type of cancer is the fifth most common cancer among women and the primary cause of cancer deaths in the world. Axin2 gene is a tumor suppressor gene of the Axin family in WNT cycle which is essential for embryonic development. WNT proteins in this pathway have important intermediary role in cell messaging and in primary and secondary development of the embryo. Axin2 gene is activated as a negative feedback to prevent excessive proliferation of cells with simultaneous activation of WNT messaging. The aim of this study was to find the frequency of mutation in rs1133683 region of exon 5 in Axin2 gene and its relation with the risk of ovarian cancer.

Methods: In this case-control study, 100 patients with ovarian cancer together with equal number of same age as controls were collected from Imam Khomeini Hospital. DNAs were extracted from blood and tissue and then were investigated by PCR-RFLP. Data analysis was performed using software SPSS (version 19) using logistic regression.

Results: The results of study of mutation in rs1133683 region of exon 5 in Axin2 gene between two groups of case and controls indicated that there is no significant association between CT genotype with ovarian cancer (OR=1.26, 95%CI; 0.70-2.27,p=0.43). Also no association was observed between TT genotype of Axin2 gene and ovarian cancer risk (OR=1.56, 95%CI; 0.49-4.96, p=0.44).

Conclusion: Study of mutation in rs1133683 region showed that there was no association between TT genotype carriers of Axin2 gene and the risk of ovarian cancer.

Keywords: Axin2 Gene, Polymorphism, Ovarian Cancer, PCR-RFLP

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

بررسی پلی مورفیسم ژن Axin2 در مسیر Wnt در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان

بهاره داودی، خدیجه عنصری*، میترا حیدری نصرآبادی

گروه زیست شناسی،دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، پرند، ایران

* نویسنده مسئول: تلفن: ۰۹۱۹۱۰۲۰۸۹۰ فاکس: ۰۲۱ ۵۶۷۳۳۰۸۰ پست الکترونیک: onsory@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: سرطان تخمدان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها و دومین سرطان دستگاه تناسلی زنان محسوب می‌گردد که به علت تغییرات بدخیم سلول‌های تخمدان ایجاد می‌شود. این نوع سرطان پنجمین سرطان شایع در میان خانم‌ها و اولین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا محسوب می‌گردد. ژن Axin2، ژن سرکوب کننده تومور می‌باشد که از خانواده Axinها و در چرخه WNT بوده و برای تکوین جنین ضروری می‌باشد. در این مسیر، پروتئین‌های WNT به عنوان یک واسطه ضروری در پیام رسانی سلول به سلول نقش داشته و تکوین اولیه و ثانویه جنین را به عهده دارند. هم زمان با فعال شدن پیام رسانی WNT، ژن Axin2 نیز فعال شده و به عنوان یک فیدبک منفی مانع از تکثیر بیش از حد سلول‌ها می‌شود. بنابراین، هر گونه موتاسیون در این ژن، خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی موتاسیون در ناحیه rs1133683 اگزون شماره ۵ ژن Axin2 و رابطه بین این پلی مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان تخمدان در بیماران مورد مطالعه می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه که به صورت Case-Control صورت گرفته است، از ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان بافت و خون ۱۰۰ نفر فرد سالم به عنوان کنترل، از بیمارستان امام خمینی جمع‌آوری گردیده و توسط PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات توسط نرم افزار SPSS-19 و آزمون رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه موتاسیون در ناحیه rs1133683 اگزون شماره ۵ ژن Axin2 بین دو گروه بیمار و کنترل نشان‌دهنده این بود که هیچ ارتباط معناداری بین ژنوتیپ CT با سرطان تخمدان وجود ندارد (OR=1.26, 95%CI; 0.70-2.27, p=0.43). همچنین هیچ ارتباطی بین حاملین ژنوتیپ TT و ابتلای آنها به سرطان تخمدان مشاهده نشد (OR=1.56, 95%CI; 0.49-4.96, p=0.44).

نتیجه گیری: نتایج حاصله نشاندهنده عدم ارتباط بین حاملین آلل T به صورت هموزیگوت (TT) یا هتروزیگوت (CT) از ژن Axin2 و سرطان تخمدان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ژن Axin2، پلی مورفیسم، سرطان تخمدان، PCR-RFLP.

دریافت: ۹۳/۱۱/۳۰ **پذیرش:** ۹٤/۳/۲٤

مقدمه

سرطان تخمدان شایع‌ترین علت مرگ و میر در اثر سرطان‌های ژنیتال، دومین سرطان دستگاه تولید مثل (پس از سرطان اندومتر) و پنجمین علت مرگ در اثر سرطان‌های زنان (پس از ریه، سینه، دستگاه گوارش و پانکراس) در دنیا محسوب می‌گردد [۱]. سالانه در جهان از هر ۵۵ نفر زن یک نفر دچار این بیماری می‌شود و از هر ۱۰۰ نفر مبتلا، یکی جان خود را از دست می‌دهد [۲]. هر ساله ۳۸۰۰ آمریکایی در اثر ابتلا به این نوع سرطان می‌میرند. شیوع این بیماری در انگلستان با ٤۰۰۰ مورد جدید در هر سال می‌باشد [۳]. در سال ۲۰۰۸، ۲۲۵۵۰۰ فرد مبتلا و ۱٤۰۲۰۰ مورد مرگ ناشی از این سرطان در جهان گزارش شده است [۱]. حدود ۷۸ درصد از بیمارن مبتلا به سرطان تخمدان تا یک سال بعد از تشخیص و بیش از ۵۰ درصد آنها بیشتر از پنج سال زنده

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

نمی‌مانند. اگر تشخیص و درمان سرطان در مرحله‌ای که هنوز سرطان به خارج از تخمدان نفوذ نکرده است صورت گیرد، درصد نجات یافتگان تا ۵ سال بعد از شروع درمان به ۹۵ درصد می‌رسد، در حالی‌که فقط ۲۵ درصد از سرطان‌های تخمدان در مراحل اولیه شناسایی می‌شوند. تشخیص زود بیماری بسیار حائز اهمیت است، به طوری که ۷۰ تا ۹۰ درصد زنان مبتلا به سرطان تخمدان که در مراحل اول بیماری تشخص داده شوند، پنج سال پس از تشخیص زنده می‌مانند، در حالی‌که تنها ۳۰-۲۰ درصد از افرادی که بیماری آنها در مراحل پیشرفته تشخص داده شود، به زندگی خود ادامه می‌دهند [٤]. پیش بینی ابتلا به سرطان تخمدان در زنان مسن مشکل تر از زنان جوان است و درصد افزایش عمر ۵ ساله در زنان زیر ۶۵ سال ٦٤ درصد و در زنان بالای ۶۵ سال ۳۰ درصد است [۵]. تعداد نجات یافتگان از سرطان تخمدان تنها بیش از ۳۰٪ در پنج سال است، در حالی‌که این تعداد برای سرطان سینه در حدود ۷۵ درصد گزارش شده است. عواملی چون فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در بروز سرطان تخمدان نقش مهمی دارند. عوامل محیطی شامل سن [۶،۷]، سابقه تولید مثل و مصرف قرص‌های ضد بارداری [۸،۹]، سابقه خانوادگی [۱۰]، مصرف گوشت و غذاهای پرچرب [۱۱]، ابتلا به سرطان سینه [۱۲] و اوریون [۱۳] می‌باشد. علاوه بر عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی نیز می‌توانند در این میان نقش بسزائی داشته باشند، بطوری که جهش در تعدادی از ژن‌ها احتمال ابتلا به سرطان تخمدان را افزایش می‌دهد [١٤]. Axin2، یک ژن سرکوب کننده تومور[1] می‌باشد که جایگاه آن روی کروموزوم شماره ۱۷ بوده و حدود ۳۵kbp طول دارد [۱۵]. این ژن از خانواده Axinها و در چرخه WNT بوده که برای تکوین جنین ضروری می‌باشد [۱۶]. WNTها خانواده بزرگی از گلیکوپروتئین‌های غنی از سیستئین هستند که وظیفه کنترل ارتباطات سلول‌ها با یکدیگر برای ایجاد یک الگوی طبیعی برای جنین را به عهده دارند. در این مسیر، پروتئین‌های WNT به عنوان یک واسطه ضروری در پیام رسانی سلول به سلول، تکوین اولیه و ثانویه جنین نقش دارند [۱۷]. همزمان با فعال شدن پیام رسانی WNT، ژن Axin2 نیز فعال گشته و به عنوان یک فیدبک منفی، مانع از تکثیر بیش از حد سلول‌ها می‌شود. این ژن همچنین نقش مهمی در تنظیم ثبات ß–catenin در چرخه WNT ایفا می‌کند [۱۸،۱۹]. بنابراین، ژن در زمان اولیه تشکیل جنین در پاسخ به WNT3a افزایش یافته و به عنوان یک سرکوب‌کننده رشد سلولی عمل می‌کند [۲۰]. محصول پروتئینی ژن Axin2 در تشکیل کمپلکس APC[2] نقش دارد و با پروتئین همولوگ خود یعنی Axin1 به‌عنوان اسکلت و زیربنای این کمپلکس ایفای نقش می‌کند (۱۶). کمپلکس APC مسئول تشکیل یک ساختار چند پروتئینی است که وظیفه تجزیه پروتئینی به نام ß-catenin را برعهده دارد [۲۱]. عملکرد اصلی APC، ایجاد کمپلکس تخریبی با Axin2/Axin1 و ßGSK-3 در نتیجه به راه انداختن واکنش یوبیکوئیتیناسیون[3] و در پی آن، تخریب پروتئازومی انکوژن ß-catenin می‌باشد. این عمل در غیاب مسیر سیگنال دهی WNT رخ می‌دهد. پروتئین ß-catenin در تمامی چرخه سلولی تولید می‌شود اما تنها در زمان تکثیر و رشد سلول و با فعال شدن مسیر پیام رسانی WNT فعال می‌شود و باعث بیان گروهی از ژن‌های درگیر تکثیر سلولی می‌گردد. در زمان توقف رشد و تکثیر سلول، پروتئین ß-catenin فسفریله شده و توسط APC تجزیه می‌شود. هنگامی که سلول‌ها سرطانی می‌شوند، میزان ß-catenin در آنها افزایش یافته، موجب افزایش رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود. در حالی‌که Axin2 به‌عنوان یک ژن سرکوبگر عمل کرده و از تکثیر بیش

[1] Tumor Suppressor Gene

[2] Adenomatous Polyposis Coli

[3] Ubiquitination

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

از حد سلول‌ها جلوگیری می‌کند. بنابراین، جهش در ژن Axin2، مانع از تجزیه ß-catenin در مراحل بلوغ سلول و تکثیر بیش از حد و در نتیجه سرطانی‌شدن سلول می‌شود. بدین ترتیب، تولید پروتئین Axin2 در مراحل رشد و نمو از مرحله جنینی و همچنین در تمام طول عمر موجود زنده برای سلول‌ها حائز اهمیت است [۱۶]. مشاهده موتاسیون در این ژن در بسیاری از نمونه‌های سرطانی مانند سرطان‌های ریه، کبد، پروستات، معده، سینه و پوست نشان دهنده نقش مهم این ژن در سرکوب انکوژن‌ها می‌باشد [۲۲،۲۳]. هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی موتاسیون در ناحیه rs1133683 اگزون شماره ۵ ژن Axin2 و رابطه بین این پلی مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان تخمدان در جمعیت مورد مطالعه می‌باشد.

روش کار

پرسشنامه‌ای مبنی بر دریافت اطلاعت دموگرافیک و رضایت بیماران جهت شرکت در این مطالعه تنظیم و در دسترس آنها قرار گرفت. در این مطالعه که به صورت Case-Control صورت گرفت، ۱۰۰ نمونه بافت سرطانی تخمدان از بیمارستان امام خمینی در طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۹ جمع‌آوری شد و با خون ۱۰۰ فرد سالم به عنوان کنترل توسط لوله‌های حاوی EDTA به آزمایشگاه انتقال داده شد. استخراج DNA به روش فنل-کلروفورم صورت گرفت. بدین ترتیب که به قطعه نازکی از بافت ۵۰۰ میکرولیتر از بافر TE اضافه و هموژنایز نموده، و یا به ۵۰۰ میکرولیتر از خون بافر لیزکننده گلبول قرمز اضافه نموده، پیپتاژ کرده تا گلبول‌های قرمز لیز شوند. سپس آن را به مدت ۲ دقیقه با دور ۷۰۰۰ rpm سانتریفیوژ و سپس محتویات آن خالی شد. ٤۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده غشاءِ هسته را اضافه، پیپتاژ شد تا رسوب ته میکروسکوپ با بافر حل شده، غشاءِ هسته لیز شده و DNA خارج شود. ۱۰۰ میکرولیتر Nacl اشباع و ۶۰۰ میکرولیتر کلروفورم به آن اضافه گردید. به مدت ۲ دقیقه با دور ۷۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد، که در این مرحله دو فاز تشکیل شد. مایع رویی را به میکروتیوپ تمیز انتقال داده و باقی دور ریخته شد. این مایع حاوی DNA می‌باشد که به آن ۸۰۰ میکرولیتر اتانول مطلق سرد اضافه و پیپتاژ شد. یک دقیقه با دور ۸۰۰۰ rpm سانتریفیوژ کرده، مایع رویی را دور ریخته و میکروتیوپ خشک گردید. ۵۰ میکرولیتر بافر TE اضافه کرده و آن را به مدت ۲٤ ساعت در ٤- سانتیگراد نگه داشته و با سانتریفیوژ برای مدت یک دقیقه، DNA آماده برای راندن روی ژل الکتروفورز شد. تکثیر DNA توسط پرایمرهای F:TGCGTAGGGAGCCGAATGTTG و R:GTGGTCCGGGGAGCGGGATC از ناحیه rs1133683 اگزون شماره ۵ ژن Axin2 صورت گرفت [۲۲]. چرخه PCR شامل ۳۰ سیکل با دمای اولیه ۹٤ درجه سانتی‌گراد، دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به عنوان دمای اتصال پرایمرها و دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ادامه واکنش، هر یک به مدت ۱ دقیقه، صورت گرفت. برش آنزیمی توسط آنزیم محدودالاثر TaqI (Bio lab, New England) مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR برای مدت یک ساعت در ۶۵ درجه سانتی‌گراد در برابر برش آنزیمی قرار گرفت. سپس بر روی ژل اگارز ۱.۵٪ مورد بررسی قرار گرفت. برای اطمینان بیشتر از عملکرد صحیح آنزیم ۱۰ درصد از محصولات PCR برای تعیین توالی فرستاده شدند. نتایج خوانش توالی توسط نرم‌افزار Finch TV خوانده و با توالی مرجع در سایت EBI.UK.ir انطباق داده شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات توسط نرم افزار SPSS (version 19) 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

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

لجستیک، Odds Ratio، Confidence Interval (CI) استفاده شد. $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

اطلاعات مربوط به افراد در جدول ۱ آورده شده است. سن افراد مبتلا به بیماری ۷۲-۳۰ سال (SD±۱۳/۰۲) بود که افراد ۳۸-۳۷ سال بیشترین مبتلایان را به خود اختصاص داده بودند. در گروه کنترل نیز محدوده سنی بین ۳۰ تا ۸۱ سال (SD±۱۲/۶۶) بود و بیشترین افراد شرکت‌کننده که در سنین ۳۷ و ۳۲ سال قرار داشتند. بیشترین تعداد بیماران (۳۸٪) در Stage I و ۳۹٪ آنان در Grade III بیماری قرار داشتند.

قطعات با طول ۲۹٤bp به عنوان آلل وحشی CC، قطعات با طول ۲۹٤، ۲۷٤ و ۲۰bp به عنوان آلل موتانت (هتروزیگوت CT) و قطعات با طول ۲۷٤ و ۲۰bp به عنوان آلل موتانت هموزیگوتی TT حاصل گشت (شکل ۱). فراوانی آلل هترویگوت CT بیشتر از حاملین هموزیگوت TT در بین دو گروه بیمار و سالم می‌باشد. حاملین ژنوتیپ موتانت هموزیگوت TT در بیماران ۳٤٪ و در گروه کنترل ٤۰٪ می‌باشد. ژنوتیپ موتانت هتروزیگوت CT در بیماران مورد مطالعه و همچنین کنترل بسیار نزدیک و به ترتیب ۸٪ و ۶٪ نشان داده شد. تحلیل PCR-RFLP این ژن بر روی زنان مبتلا به سرطان تخمدان و گروه کنترل نشان می‌دهد که ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم در ژن Axin2 و خطر ابتلا به سرطان تخمدان وجود ندارد. نتایج بدست آمده حاکی از عدم ارتباط مستقیم بین ژنوتیپ CT و خطر ابتلا به این بیماری می‌باشد.

(OR=۱/۲۶;۹۵٪ CI; ۰/۷۰-۲/۲۷, p= ۰/٤۳)

همچنین همین ارتباط برای ژنوتیپ TT نیز قابل مشاهده می باشد.

(OR=۱/۵۶;۹۵٪ CI; ۰/٤۹-٤/۹۶, p= ۰/٤٤)

(جدول ۲).

جدول۱. اطلاعات مربوط به بیماران و افراد سالم

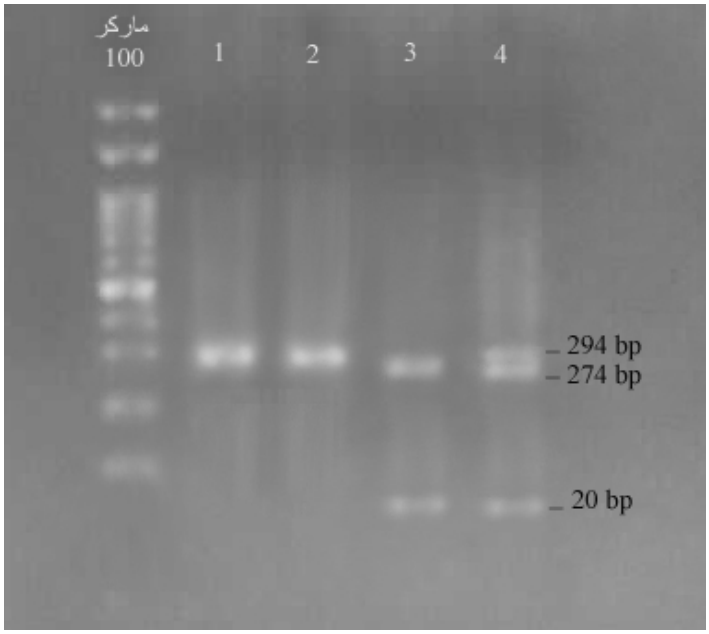
متغیر	بیماران (٪)	کنترل (٪)
تعداد	۱۰۰	۱۰۰
انحراف معیار (±SD)	٤۷/۲۵ (±۱۳/۰۲)	٤۵/۸۶ (±۱۲/۶۶)
میانگین	۷۲-۳۰	۸۱-۳۰
Stage		
I	۳۸ (٪۳۸)	
II	۱۸ (٪۱۸)	
III	۳۱ (٪۳۱)	
IV	۱۳ (٪۱۳)	
Grade		
I	۲۶ (٪۲۶)	
II	۳۵ (٪۳۵)	
III	۳۹ (٪۳۹)	

جدول ۲. توزیع آلل‌ها بین افراد بیمار و کنترل

ژنوتیپ	کنترل (٪)	بیمار (٪)	OR (95% CI)	P-value
CC	۵٤ (٪۵٤)	۵۸ (٪۵۸)	۱	
CT	٤۰ (٪٤۰)	۳٤ (٪۳٤)	۱/۲۶ (۰/۷۰-۲/۲۷)	۰/٤۳
TT	۶ (٪۶)	۸ (٪۸)	۱/۵۶ (۰/٤۹-٤/۹۶)	۰/٤٤

OR, odds ratio; CI, Confidence Interval; the p< 0.05 was considered statistically significant.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019



شکل ۱. RFLP با استفاده از آنزیم Taq1، مارکر ۱۰۰bp، ردیف ۱ محصول 294bp PCR، ردیف ۲ ژنوتیپ CC (294bp)، ردیف ۳ ژنوتیپ TT (274,20bp) و ردیف ٤ ژنوتیپ CT (294,274,200bp).

بحث

سرطان تخمدان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها و دومین سرطان دستگاه تناسلی زنان محسوب می‌گردد که به علت تغییرات بدخیم سلول‌های تخمدان ایجاد می‌شود. این نوع سرطان پنجمین سرطان شایع در میان خانم‌ها و اولین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در کانادا محسوب می‌گردد [٢٤]. ژن Axin2 مانع از بیان بیش از حد پروتوانکوژن‌ها می‌گردد و موتاسیون در این ژن رابطه مستقیمی با ابتلای افراد به انواع سرطان‌ها دارد. بیان ژن Axin2 در مراحل رشد و نمو از مرحله جنینی آغاز می‌شود و تا آخر عمر موجود زنده، برای سلول‌ها از اهمیت خاصی برخوردار است. در مطالعه‌ای که موستوسکا[1] و همکاران در چهار ناحیه از ژن Axin2 روی زنان مبتلا به سرطان تخمدان لهستانی انجام دادند، ارتباط مستقیمی بین پلی مورفیسم در ژن Axin2 پیدا نکردند [٢٤]. در مطالعه دیگری که کانزاکی[2] و همکاران در ژاپن روی ۱۶۰ بیمار مبتلا به سرطان ریه، ۱۱۳ بیمار مبتلا به سرطان کلورکتال و ۶۳ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن انجام دادند نیز، ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم در این ژن و سرطان کلورکتال و سر و گردن گزارش نکردند، در حالی‌که ژنوتیپ هموزیگوت TT این ژن باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه شده است [۲۵]. در طی مطالعاتی که گلسن[3] بر روی جمعیت ترکیه انجام داد، تغییر نوکلئوتیدی C به T در جایگاه ١٤٨ اگزون ۱، رابطه مستقیمی بین این پلی مورفیسم با افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه وجود داشت، در حالی که ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم در جایگاه ۱۳۸۶ اگزون ۵ و خطر ابتلا به این بیماری مشاهده نشد [۲۶]. در مطالعه دیگری نیز که همین محقق بر روی ۸ ناحیه از ژن Axin2 روی بیماران مبتلا به سرطان مغز در ترکیه انجام داد، نشان داده شد که پلی مورفیسم در ناحیه اگزون ۵ این ژن، حاملین ژنوتیپ TT رابطه معناداری با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات نشان می‌دهند [۲۷]. مطالعه دیگری که بر روی نقش

[1] Mostowska
[2] Kanzaki
[3] Gulsen

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

پلی‌مورفیسم ژن Axin2 در ارتباط با سرطان پروستات بر روی مردم ترکیه انجام گرفت، نیز نشان داد که پلی مورفیسم در اینترون ۲ ژن Axin2 رابطه مستقیمی با افزایش سرطان پروستات دارد [۲۸]. تحقیق دیگری که در اگزون ۱ این ژن بر روی بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال در ایران نیز نشان‌دهنده ارتباط مثبت پلی مورفیسم در ژن Axin2 با این بیماری می‌باشد [۲۸]. سرطان تخمدان در ایران سرطان شایعی نیست اما جزءِ سرطان‌هایی است که آمار مرگ و میر بالایی دارد. این سرطان، هشتمین سرطان شایع و دوازدهمین عامل مرگ و میر در ایران محسوب می‌گردد [۲۹] و در بررسی انجام شده بین ۱۰۰ زن مبتلا به سرطان تخمدان و ۱۰۰ فرد سالم از جمعیت ایرانی، نشان می‌دهد که ارتباط معناداری بین ناحیه rs1133683 ژن AXIN2 و سرطان تخمدان وجود ندارد.

نتیجه گیری

این اولین مطالعه‌ای است که به بررسی نقش پلی‌مورفیسم در اگزون ۵ جایگاه ۱۳۸۶ تغییر نوکلئوتیدی C→T در ژن Axin2 در ابتلای افراد به سرطان تخمدان در یک جمعیت ایرانی می‌پردازد. مقایسه بین جمعیت‌های مختلف و نقش پلی مورفیسم در ژن AXIN2 در ابتلای افراد به سرطان‌های متفاوت نشان‌دهنده این است که این ژن در افزایش بعضی از انواع سرطان‌ها نقش داشته، در حالی که در دیگر جمعیت‌ها رابطه معناداری گزارش نشده است. یکی از محدودیت‌های این تحقیق حجم محدود نمونه‌ها می‌باشد که در بررسی‌های بعدی می‌توان به نقش پلی مورفیسم در این ژن با انواع سرطان‌ها در جمعیت‌های مختلف با تعداد نمونه‌های بیشتری پرداخت.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از پرسنل بخش جراحی زنان و زایمان بیمارستان امام خمینی که در جمع‌آوری نمونه‌ها همکاری نمودند، کمال امتنان را دارند.

References

1- Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling. Cell. 2000 Oct;103(2):311-20.
2- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics.Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
3- Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. Cancer Epi Biomarkers Prev. 2007 Dec;16(12):2566-71.
4- Ahonen M, Zhuang Y, Aine R, Ylikomi T, Tuohimaa P. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. Int J of Cancer. 2000 Apr;86(1):40-6.
5- Ali M, Vaidya V. Vitamin D and cancer. J Cancer Res Therapeutics. 2007 Oct-Dec;3(4):225-30..
6- Behrens J, Jerchow BA, Wurtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, et al. Functional interaction of an Axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. J Science. 1998 Apr;280(5363):596-9.
7- Arend RC, Londoño-Joshi AI, Samant RS, Li Y, Conner M, Hidalgo B, et al. Inhibition of Wnt/β-catenin pathway by niclosamide: a therapeutic target for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jul;134(1):112-20.
8- Kikuchi A. Roles of Axin in the Wnt signaling pathway. Cell Sig Tech. 1999 Nov;11(11):777-88.
9- Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. British Med J. 2009 Feb;338:b249.
10- Stanley JA, Sivakumar KK, Arosh JA, Burghardt RC, Banu SK. Edaravone mitigates hexavalent chromium-induced oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes while estrogen restores antioxidant enzymes in the rat ovary in F1 offspring. Biol Reprod. 2014 Jul;91(1):12.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 20:55 IRST on Wednesday December 11th 2019

11- Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA. 2009 Jul;302(3):298-305.
12- Valenti F, Ibetti J, Komiya Y, Baxter M, Lucchese AM, Derstine L, et al. The increase in maternal expression of axin1 and axin2 contribute to the zebrafish mutant ichabodventralized phenotype. J Cell Biochem. 2015 Mar;116(3):418-30.
13- Croce JC, McClay DR. USA Evolution of the Wntpathways,Wnt proteins mediate the transduction of at least. Methods Mol Biol. 2008;469:3-18.
14- Wu ZQ, Brabletz T, Fearon E, Willis AL, Hu CY, Li XY, et al. Canonical Wnt suppressor, Axin2, promotes colon carcinoma oncogenic activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul ;109(28):11312-7.
15- Jho EH, Zhang T, Domon C, Joo CK, Freund JN, Costantini F. Wnt/beta-catenin/Tcf signaling induces the transcription of Axin2, a negative regulator of the signaling pathway. Mol Cell Biol. 2002 Feb;22(4):1172-83.
16- Bauer A, Huber O, Kemler R. An interaction partner of beta-catenin, binds to the TATA box binding protein, Pontin 52. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Dec;95(25):14787-92.
17- Zeng L, Fagotto F, Zhang T, Hsu W, Vasicek TJ, Perry WLI, et al. The mouse Fusedlocus encodes Axin, an inhibitor of the Wnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation. Cell. 1997 Jul 11;90(1):181-92.
18- Perry WLI, Vasicek TJ, Lee JJ, Rossi JM, Zeng L, Zhang TSM, et al. Phenotypic and molecular analysis of a transgenic insertional allele of the mouse *Fused*locus. Genetics. 1995 Sep;141(1):321-32.
19- Zhao Z, Lu P, Zhang H, Xu H, Gao N, Li M, et al. Nestin positively regulates the Wnt/ß-catenin pathway and the proliferation, survival, and invasiveness of breast cancer stem cells. Breast Cancer Res. 2014 Jul;16(4):408.
20- Bodnar L, Stanczak A, Cierniak S, Smoter M, Cichowicz M, Kozlowski W, et al. Wnt/β-catenin pathway as a potential prognostic and predictive marker in patients with advanced ovarian cancer. J Ovarian Res. 2014 Feb ;7:16.
21- Calderaro J, Nault JC, Bioulac-Sage P, Laurent A, Blanc JF, Decaens T, et al. ALDH3A1 is overexpressed in a subset of hepatocellular carcinoma characterised by activation of the Wnt/ß-catenin pathway.Virchows Arch. 2014 Jan;464(1):53-60.
22- Mao L, Yang Y. Targeting the nuclear transport machinery by rational drug design. Curr Pharm Des. 2013 Apr;19(12):2318-25.
23- Gulsen Gunes E, Pinarbasi H, Pinarbasi H. AXIN2 polymorphism and its association with astrocytima in a Turkish population. Mol Med Rep. 2010 Jul-Aug;3(4):705-9.
24- Mostowska A, pawlik P, sajdak S, Markowska j, Pawatowska M, lianeri M, et al. An analysis of polymorphisms within the WNT signaling in realation to ovarian cancer risk in a polish population.MolDiagnTher. 2014 Feb;18(1):85-91.
25- Kanazaki H, Ouchida M, Hanafusa H, Yano M, Suzuki H. Single nucleotide polymorphism of the AXIN2 gene is preferentially associated with human lung cancer risk in a Japanese population. Int J Mol Med. 2006 Aug;18(2):279-84.
26- Gulsen Gunes E, Pinarbasi H, Pinarbasi H, Silig Y. Strong association between lung cancer and the axin2 polymorphism. Mol Med Rep. 2009 Nov-Dec;2(6):1029-35.
27- GulsenGunes E, Pinarbasi H, Pinarbasi H, Donmez G, Silig Y. Axin2 polymorphism and its association with prostate cancer in a Turkish population. Med Oncology. 2011 Dec;28(4):1373-8.
28- Naghibalhossaini F, Zamani M, Mokarram P, Khalili I, Rasti M, Mostafavi-pour Z. Epigenetic and genetic analysis of WNT signaling pathway in sporadic colorectal cancer patients from Iran. Mol Biol Rep. 2012 May;39(5):6171-8.
29- Akbari ME, Hosseini SJ, Rezaee A, Hosseini MM, Rezaee I, Sheikhvatan M. Incidence of genitourinary cancers in the Islamic Republic of Iran: a survey in 2005.Asian Pac J Cancer Prev. 2008 Oct-Dec;9(4):549-52.