مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط بین شاخص توده بدنی (BMI) و پلی‌مورفیسم C11377G ژن آدیپونکتین با سرطان پستان

زهرا طهماسبی فرد[1*]، ناهید نفیسی[2]، فریبا خسروی نژاد[3]، علی چیتگر[1]

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، رودهن، ایران

۲- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۷/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: هورمون آدیپونکتین از هورمون‌های چاقی و از عوامل دخیل در ایجاد سرطان پستان در نظر گرفته شده که با تغییرات ژنی این تأثیر افزایش می‌یابد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین شاخص توده بدنی و پلی‌مورفیسم C11377G از ژن آدیپونکتین با خطر ابتلا به سرطان پستان است.

مواد و روش‌ها: برای انجام تحقیق، از ۱۲۸ فرد مبتلا به سرطان پستان و ۱۲۸ فرد سالم خون‌گیری شد و پس از استخراج DNA به روش نمک اشباع، نمونه‌ها با پرایمرهای اختصاصی تکثیر شدند تا پس از بررسی محصولات PCR، بخشی از آن‌ها به کمک تکنیک PCR-RFLP برای تعیین ژنوتایپ افراد استفاده شود. در انتهای کار به کمک نرم‌افزار SPSS 23 و آنالیزهای آماری کای دو نتایج موردبررسی قرار گرفت.

نتایج: فراوانی الل G در گروه سرطانی ۰/۲۸ و در افراد شاهد ۰/۲۷ بود. بین دو گروه ارتباط آماری معنی‌داری، برای این پلی‌مورفیسم مشاهده نشد. بامطالعه ارتباط بین این تغییر ژنی و سایر متغیرها مشخص شد که پلی مورفیسم C11377G با شاخص توده بدنی (CI95% :۱/۰۳۰-۳/۰۲۸، OR: ۱/۷۶۶، p value= ۰/۰۳۸) و مصرف سیگار (CI95%:۰/۸۹۳-۴/۳۸۸، OR:۱/۹۷۹ pvalue=۰/۰۲۹) رابطه آماری معنی‌داری دارد.

نتیجه‌گیری: پلی‌مورفیسم C11377G از آدیپونکتین با خطر ابتلا به سرطان پستان رابطه معنی‌داری نشان نداد؛ اما شاخص توده بدنی با سرطان پستان رابطه معنی‌داری را نشان داد. همچنین افراد با شاخص توده بدنی بالا و افراد سیگاری حامل این تغییر ژنی مستعد ابتلا به سرطان پستان بودند.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، پلی‌مورفیسم C11377G، آدیپونکتین، شاخص توده بدنی (BMI)، RFLP_PCR

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در زنان سراسر جهان است که تنها در سال ۲۰۱۲ بیش از یک‌میلیون نفر به این بیماری مبتلا شدند که این مقدار حدود یک‌چهارم از کل افراد سرطانی در سطح جهان است (۱). ارتباط مستقیمی بین چاقی و افزایش خطر بروز سرطان پستان مشاهده شده است (۲). از بافت چربی مولکول‌های فعالی به نام آدیپوکاین ترشح می‌شوند که شامل هورمون‌هایی نظیر لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین، آپلین، وازپین، هپسیدین، چمرین، امنتین و سایتوکاین‌های التهابی نظیر فاکتور نکروز کننده تومور α، پروتئین ۱ جذب‌کننده منوسیت‌ها (MCP-1) و پروتئین فعال‌کننده پلاسمینوژن (PAI) می‌باشند که نقش‌های متعددی را در پاسخ‌های التهابی و متابولیکی دارند (۳).

ژن آدیپونکتین، بر روی کروموزوم 3q27 واقع‌شده و متشکل از سه اگزون و دو اینترون است (۴). از این ژن، هورمون ۲۴۴ اسیدآمینه‌ای کد می‌شود که منحصراً از بافت چربی ترشح می‌گردد. آدیپونکتین نقش‌های متعددی ازجمله تنظیم سطح گلوکز، هموستازی لیپیدها و در سیستم تولیدمثل دارد. همچنین در شرایط in vivo از طریق فعال‌سازی کاسپازها در سلول‌های اندوتلیال، به‌عنوان یک مهارکننده قوی برای آنژیوژنز عمل

*نویسنده مسئول: **زهرا طهماسبی فرد**، گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن، رودهن، ایران

Email: ztahmasebi@riau.ac.ir

https://orcid.org/0000-0002-9104-6308

می‌کند (۵). از خصوصیات دیگر این هورمون، نقش ضدالتهابی، ضد آتروژنیک، ضد رگ‌زایی و ضد دیابتی آن است. از مجموع شواهد به‌دست‌آمده، این فرضیه ارائه می‌شود که آدیپونکتین مثل یک مولکول میانجی بین چاقی بیش‌ازحد با سرطان عمل می‌کند (۶).

پلی‌مورفیسم‌های ژن آدیپونکتین ممکن است با تغییرات عملکردی آدیپونکتین و علائم مهم بالینی آن همراه باشند. چند پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) در منطقه رونویسی از ژن و توالی‌های اطراف آن در جمعیت‌های مختلف شناسایی‌شده است که با شیوع بیماری‌های مختلفی ازجمله افزایش مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، چاقی و سرطان مرتبط هستند (۹-۷).

سطح پایین هورمون آدیپونکتین (ADIPOQ) در پلاسما، با کاهش بیان ژن آن در بافت چربی مرتبط بوده و ناشی از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در آن است. گرچه عملکرد بسیاری از پلی‌مورفیسم‌ها شناخته نشده است ولی سه پلی‌مورفیسم مشترک rs1501299 (276G / T)، rs2241766 (45T / G) و rs266729 (-11377C / G) نقش مستقیمی در ابتلا به برخی از بیماری ازجمله بیماری عروق کرونر قلب، دیابت نوع ۲، سلول سنگفرشی سرطان مری و بیماری کبد بازی می‌کنند (۱۰).

یکی از پلی‌مورفیسم‌های عملکردی در پروموتر ژن آدیپونکتین Rs266729 (C11377G) است که الل G در آن با کاهش سطح هورمون آدیپونکتین مرتبط بوده و خطر ابتلا به بیماری‌ها ازجمله سرطان پروستات را افزایش می‌دهد. در این منطقه عنصر تنظیم‌کننده‌ای وجود دارد که تغییر توالی نوکلئوتیدی آن بر بیان ژن تأثیرگذار است و سبب کاهش سطح سرمی هورمون می‌شود (۱۱). ازاین‌رو هدف از پژوهش حاضر بررسی وجود پلی‌مورفیسم C-11377G (rs266729) همراه با شاخص توده بدنی بر روی احتمال ابتلا به سرطان پستان است.

مواد و روش ها

مطالعه به روش case/control انجام شد. از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان شهدای تجریش، ۱۲۸ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان و ۱۲۸ فرد شاهد پس از تائید پزشک متخصص انتخاب شدند. افراد بیمار بر اساس نتایج ماموگرافی یا آزمایش‌های پزشکی نیاز به جراحی داشتند. افراد کنترل هم در همان طیف سنی بدون ابتلا به بیماری خاصی اعم از سرطان، دیابت و فشارخون بودند. پس از پر کردن فرم رضایت‌نامه و آگاهی افراد از طرح پژوهشی، حدود ۵ تا ۷ میلی‌لیتر خون از تمامی افراد گرفته شد و پس از مخلوط شدن با EDTA در فریزر ۲۰°C- درجه قرار گرفت. DNAی موجود در گلبول‌های سفید خون با روش نمک اشباع استخراج گردید و به کمک اسپکتروفتومتر تعیین غلظت شد.

برای تکثیر قطعه حاوی پلی‌مورفیسم C11377G (rs266729) از پرایمرهای اختصاصی استفاده شد (جدول ۱). برای هر نمونه مواد واکنش شامل: ۱۰ µl از مستر میکس تجاری Amplicon؛ ۱۰µl آب مقطر؛ ۱ µl از پرایمر رفت (۱۰ پیکومول) و ۱ µl از پرایمر برگشت (۱۰ پیکومول) و ۵۰ ng از DNAی هر نمونه، باهم مخلوط شدند سپس در دستگاه ترموسایکلر قرار گرفتند. برنامه ترموسایکلر شامل مرحله denaturation اولیه ۹۴ °C برای ۵ دقیقه و به دنبال آن ۳۶ سیکل شامل ۹۴ °C برای ۱ دقیقه؛ ۵۸/۸°C برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ °C برای ۴۰ ثانیه و درنهایت ۷۲ °C برای ۷ دقیقه بود. بعد از بهینه‌سازی شرایط PCR، تمامی نمونه‌ها تکثیر شدند و باند ۱۶۳bp بر روی ژل مشاهده شد. سپس قسمتی از محصولات تکثیرشده در مجاورت آنزیم محدودکننده اختصاصی *BspCNI* به مدت ۱۸-۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. درصورتی‌که در سایت تشخیصی آنزیم، نوکلئوتید C قرار داشت، قطعه تکثیرشده برش خورده و قطعات ۱۲۰ bp و ۴۳ بر روی ژل مشاهده می‌شد اما

جدول ۱- نشان‌دهنده توالی پرایمرها، طول قطعه تکثیرشده، آنزیم اختصاصی پلی‌مورفیسم و طول قطعات حاصل از برش آنزیمی

پرایمر	توالی ´5_´3	طول قطعه تکثیرشده	آنزیم شناسایی کننده پلی مورفیسم	قطعات حاصل از برش آنزیمی
Forward	CATCAGAATGTGTGGCTTGC	۱۶۳bp	*BspCNI*	۱۲۰bp & ۴۳bp
Reverse	AGAAGCAGCCTGGAGAACTG			

اگر نوکلئوتید G وجود داشت، قطعه بدون برش بر روی ژل دیده می‌شد. افرادی که ژنوتایپ هتروزیگوت GC را داشتند قطعات bp ۱۶۳ و ۱۲۰، ۴۳ را بر روی ژل نشان می‌دادند.

فراوانی ژنوتایپ‌ها با شمارش و محاسبه درصد آن‌ها در دو گروه افراد سرطانی و شاهد تعیین شد. سپس فرکانس الل‌ها در هر دو گروه بر اساس تعادل هاردی واینبرگ به دست آمد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون Chi-square ژنوتایپ‌ها در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند و ارتباط بین ژنوتایپ‌ها با سایر متغیرها بررسی گردید. سطح معنی‌دار α= ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

بیماران سرطانی بین سنین ۳۱ تا ۷۲ سال با میانگین ۶۰/۴۹ سال و افراد کنترل در همین طیف سنی با میانگین ۵۷/۶۵ سال، انتخاب شدند. از بین افراد بیمار ۵۲ نفر مبتلا به سرطان مهاجم با منشأ سلول‌های شیری (۴۰/۶۳٪)، ۳۸ نفر مبتلا به سرطان مهاجم با منشأ مجاری شیری (۲۹/۶۹٪)، ۲۱ نفر مبتلا به سرطان درجا از منشأ مجاری (۱۶/۴۱٪) و ۱۷ نفر مبتلا به سرطان درجا از منشأ لوبولی (۱۳/۲۷٪) بودند. از این افراد ۳۱ نفر در مرحله متاستاز، ۲۴ نفر در مرحله III، ۳۷ نفر در مرحله II/III، ۳۲ نفر در مرحله II و نهایتاً ۴ نفر نیز در مرحله I قرار داشتند.

نتایج حاصل از شمارش ژنوتیپ‌ها نشان داد که ژنوتیپ هموزیگوت GG در گروه سرطانی ۳۱ نفر و در افراد کنترلی ۲۷ مورد بود (P = ۰/۵۵۰). ژنوتایپ هموزیگوت CC نیز ۸۸ مورد از افراد سرطانی و ۸۷ نفر از افراد کنترلی را شامل می‌شد (P=۰/۸۹۳). در مورد ژنوتایپ GC هم ۹ مورد در افراد سرطانی و در افراد کنترلی ۱۴ مورد مشاهده شد (P= ۰/۲۰۹). شکل ۱ نتایج تعدادی از نمونه‌ها را پس از هضم آنزیمی نشان می‌دهد.

فراوانی الل‌ها در دو گروه بیمار و کنترل در جدول ۲ نشان داده شده است.

آنالیز آماری هریک از ژنوتایپ‌ها با متغیرهایی نظیر شاخص توده بدنی (BMI)، مصرف سیگار، Stage بیماری و وضعیت پاتولوژی بیماری نشان داد که ژنوتایپ موتانت GG با BMI و مصرف سیگار رابطه معنی‌داری دارد و ژنوتایپ هتروزیگوت GC هم با stage بیماری مرتبط است. جدول ۳ نشان‌دهنده آنالیز آماری متغیرهاست.

جدول ۲- بیانگر فرکانس اللی در دو گروه بیمار و شاهد

Allele	case	control
G	۷۱	۶۸
C	۱۸۵	۱۸۸
Allele frequency G	۰/۲۸	۰/۲۷
Allele frequency C	۰/۷۲	۰/۷۳

جدول ۳- آنالیز آماری متغیرها با ژنوتایپ‌های حاصل از پلی‌مورفیسم Rs266729

Genotype	BMI			Smoker			Stage						Histopathology				
	≤25	>25	p	Non	smoker	p	M	III	II/III	II	I	p	IDC	ILC	DCIS	LCIS	p
GG	۹۳	۷۵	۰/۰۳	۴۶	۱۱	۰/۰۲	۸	۶	۸	۹	۰	۰/۷۸	۹	۱۳	۶	۳	۰/۸۸
CC	۲۳	۳۴	۰/۰۷	۱۵۳	۱۵	۰/۰۸	۲۲	۱۷	۲۷	۲۰	۲	۰/۷۹	۲۴	۳۷	۱۴	۱۳	۰/۷۵
GC	۱۰	۱۳	۰/۴۶	۲۱	۲	۰/۶۸	۱	۱	۲	۳	۲	۰/۰۱	۵	۲	۱	۱	۰/۳۶

بحث و نتیجه گیری

چاقی بزرگ‌ترین فاکتور خطر برای سرطان پستان است که در ارتباط با گسترش سرطان‌های وابسته به هورمون زنان ازجمله آندومتر، تخمدان و سرطان پستان شناخته شده است. پیشنهادشده که تغییرات هورمونی به علت هیپرانسولینمی‌های

مرتبط با چاقی و یا افزایش استروژن در بافت چربی زمینه‌ساز سرطان باشد. البته مکانیسم‌های دقیق به‌طور کامل شناخته نشده است (۱۲). مطالعه‌ای در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان نشان می‌دهد که افزایش چربی بدن، یک فاکتور خطرناک مستقل برای سرطان پستان در زنان مسن به‌حساب می‌آید (۱۳ و ۱۴). در مطالعه دیگری گزارش‌شده که BMI (شاخص توده‌ای بدن) بالا، موجب بالا رفتن ریسک ابتلا به سرطان پستان در سنین بعد از یائسگی می‌شود (۱۵). در مطالعات گذشته ارتباط بین افزایش اندازه بدن و سرطان پستان در گروه سنی ۳۵ سال و کمتر از آن نیز دیده‌شده بود (۱۶).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که آدیپونکتین یک میانجی کلیدی برای توسعه و پیشرفت انواع مختلفی از سرطان‌هاست که با چاقی مرتبط هستند. مشخص‌شده که پروتئین کیناز AMP (AMPK) نقش مهمی در محدود کردن تکثیر سلول‌های سرطانی توسط آدیپونکتین دارد. بااین‌حال مکانیسم عملکرد آن به‌خوبی مشخص نشده است. ازاین‌رو آدیپونکتین می‌تواند به‌عنوان هدف درمانی مناسب برای جلوگیری از سرطان‌های مرتبط با چاقی استفاده شود (۱۷).

۱۲ SNP متفاوت در ژن آدیپونکتین شناسایی‌شده که چهار مورد از آن‌ها، ازجمله Rs 266729 مرتبط با گسترش سرطان پروستات شناخته شده است. این پلی‌مورفیسم که در پروموتر ژن قرارگرفته با کاهش سطح هورمون و افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط است (۱۱) در سایر مطالعات انجام‌گرفته بر روی پلی‌مورفیسم‌های واقع در ژن آدیپونکتین، تغییر C11377G مرتبط با ابتلا به سرطان پروستات معرفی شده است (۲۰-۱۸)؛ اما در مطالعه حاضر بر روی نمونه‌های سرطان پستان ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و سرطان پستان در گروهی از زنان مطالعه شده، مشاهده نشد.

در دو مطالعه جداگانه افراد دارای ژنوتایپ GG در موقعیت Rs 266726 (C11377G) از ژن آدیپونکتین، با سندروم متابولیکی مقاوم به انسولین و کاهش سطح سرمی آدیپونکتین مرتبط بوده‌اند (۲۱ و ۲۲).

در اولین مطالعه بر روی تغییرات ژنی آدیپونکتین و سرطان پستان، مشخص شد که دو پلی‌مورفیسم عملکردی Rs2241766 و Rs1501299 به میزان ۴/۱۶ برابر خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند (۲۳). در مطالعه دیگر نقش SNPهای مسیر آدیپونکتین درخطر ابتلا به سرطان پستان موردبررسی قرار گرفت و ارتباط Rs1501299 با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت زنان آفریقایی - آمریکایی شناخته شد (۲۴). برخلاف مطالعات قبلی، نتایج تحقیق حاضر رابطه‌ای را بین این تغییر ژنی و سرطان پستان نشان نداد. یکی از دلایل اختلاف، ژنوتایپ متفاوت جمعیت‌های مختلف است. دلیل دیگر می‌تواند تأثیر حجم نمونه موردبررسی بر نتایج به‌دست‌آمده باشد. مشخص است که با انتخاب جامعه آماری بزرگ‌تر، می‌توان به نتایج قطعی‌تری دست‌یافت.

درمجموع، نتایج این بررسی هیچ اختلاف معنی‌داری را در دو گروه موردمطالعه برای ژنوتایپ‌های موتانت GG (p=۰/۶۳۳) نشان نداد (CI95%: ۰/۶۳۸-۲/۰۹، OR:۱/۱۲ ، P- ۰/۶۳۳ value:) افراد دو گروه برای متغیرهای BMI و مصرف سیگار هم مورد مقایسه قرار گرفتند که تنها BMI بین دو گروه رابطه معنی‌داری را نشان داد (CI95%: ۰/۱۹۲- ۰/۵۴۳، OR:۱/۳۲۳ ، P= ۰/۰۰۰۱). این یافته با سایر مطالعاتی که چاقی را به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در پیدایش سرطان پستان می‌داند، مطابقت دارد. با بررسی آماری بین افراد حامل الل موتانت G و سایر متغیرها مشخص شد که بین BMI و تغییر ژنتیکی رابطه وجود داشته و شانس ابتلا به بیماری را در افراد حامل ۱/۷۷ برابر افزایش می‌دهد (CI95%: ۱/۰۳-۳/۰۳، OR: ۱/۷۷، ۰/۰۳۸ =P). این یافته نشان می‌دهد که افراد دارای الل موتانت G همراه با اضافه‌وزن، مستعد ابتلا به سرطان پستان هستند. همچنین می‌توان مصرف سیگار را نیز در این افراد یکی از عوامل زمینه‌ساز ابتلا به سرطان مطرح نمود. با بررسی تغییر نوکلئوتیدی C11377G در افراد بیمار با stage بیماری مشخص شد که افراد هتروزیگوت GC با پیشرفت بیماری رابطه آماری معنی‌داری را نشان می‌دهند.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رودهن که با کمک‌های مالی امکان انجام این تحقیق را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب است (کد طرح ۹۳/۴۰۰۸۶). همچنین از کارکنان اتاق عمل بیمارستان شهدای تجریش که در جمع‌آوری نمونه همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Bhandari R, Kelly G.A, Hartley T.A, Rockett I.R.H. Metabolic Syndrome Is Associated with Increased Breast Cancer Risk: A Systematic Review with Meta-Analysis. Review Article. International Journal of Breast Cancer. 2014; 2014,29, 1- 13.
2. Imayama I, Alfano CM, Neuhouser ML, George SM, Smith AW, Baumgartner RN, et al. Weight, inflammation, cancer-related symptoms and health-related quality of life among breast cancer survivors. Breast Cancer Research and Treatment. 2013; 140(1): 159-76.
3. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. Digestive diseases and sciences. 2009; 54(9):1847-56.
4. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000, 24(4): 861–868.
5. Robab Sheikhpour. The Role of Adiponectin in Breast cancer: The mechanism and action. Basic & Clinical Cancer Research. 2016. 8(3):32-37.
6. Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. International journal of epidemiology. 2014 Aug; 43(4): 1226-36.
7. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. Diabetes. 2002, 51(7):2325–2328.
8. Kaklamani VG, Sadim M, Hsi A, Offit K, Oddoux C, Ostrer H, et al.Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. Cancer Res. 2008, 68(9):3178–3184.
9. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev. 2005, 26(3):439–451.
10. Xiaoyu Y, Jinsong L, Weimei C, Qinghui Y, Zhihong L, Jian Y, et al. Adiponectin gene polymorphisms are associated with increased risk of colorectal cancer. Med Sci Monit. 2015; 21: 2595–2606.
11. Dhillon P.K, Penney K.L, Schumacher F, Rider J.R, Sesso H.D, Pollak M, et al. Common polymorphisms in the adiponectin and its receptor genes, adiponectin levels and the risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Dec; 20(12): 2618–2627.
12. Körner A, Pazaitou-Panayiotou K, Kelesidis Th Kelesidis I, Williams C.J, Kaprara A, et al. Total and High-Molecular-Weight Adiponectin in Breast Cancer: In Vitro and in Vivo Studies J Clin Endocrinol Metab. 2007: 92 (3): 1041-1048.
13. Krebs E.E, Taylor B.C, Cauley J.A, Stone K.L, Bowman P.J, Ensrud K.E. Measures of Adiposity and Risk of Breast Cancer in Older Postmenopausal Women. Journal of the American Geriatrics Society. 2006: 54(1), 63–69.
14. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. Ann Epidemiol. 2002;12(6):435–434.
15. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). Cancer Causes Control 2000;11(6):533–542.
16. Peacock S.L, White E, Daling J.R, Voigt L.F and Malone K.E. Relation between Obesity and Breast Cancer in Young Women. American Journal of Epidemiology. 1999; 149(4):339-46.
17. Liu L.Y, Wang M, Ma Zh.B, Yu L.X, Zhang Q, Gao D.Z, et al. The Role of Adiponectin in Breast Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One. 2013; 8(8): e73183.
18. Kaklamani V, Yi N, Zhang K. Polymorphisms of ADIPOQ and ADIPOR1 and prostate cancer risk. Metabolism. 2011; 60(9): 1234–1243.
19. Moore SC, Leitzmann MF, Albanes D. Adipokine genes and prostate cancer risk. Int J Cancer. 2009;124(4):869–76.
20. Beebe-Dimmer JL, Zuhlke KA, Ray AM, Lange EM, Cooney KA. Genetic variation in adiponectin (ADIPOQ) and the type 1 receptor (ADIPOR1), obesity and prostate cancer in African Americans. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2010; 13(4): 362–368.
21. Lin Ch.H, Ho Ch.Y, Liu Ch.Sh, Lin W.Y, Li Ch.I, Yang Ch.W, et al. Influence of Adiponectin Gene Polymorphisms on Adiponectin Serum Level and Insulin Resistance Index in Taiwanese Metabolic Syndrome Patients. Chinese Journal of Physiology, 2012; 55(6): 405-411.
22. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. Hum. Mol. Genet. 2002; 11(21), 2607-2614.
23. Kaklamani V.G, Sadim M, Hsi A, Offit K, Oddoux C, Ostrer H, et al. Variants of the Adiponectin and Adiponectin Receptor 1 Genes and Breast Cancer Risk. Cancer Res. 2008; 8(9): 3178–3184.
24. Kaklamani V.G, Hoffmann Th.J, Thornton T.A, Hayes G, Chlebowski R, Horn L, et al. Adiponectin pathway polymorphisms and risk of breast cancer in African Americans and Hispanics in the Women's Health Initiative. Breast Cancer Res Treat. 2013; 139(2): 461–468.

Original Article

Investigating the Relationship Between Body Mass Index (BMI) and C11377G Polymorphism of Adiponectin Gene with Breast Cancer

Tahmasebi Fard Z[1*], Nafisi N[2], Khosravi-Nejad F[1], Chitgar A[1]

1- Biology Group, Roudehen Branch, Islamic Azad of University, Roudehen, Iran
2- Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Biology Group, North Tehran Branch, Islamic Azad of University, Tehran, Iran

Received: 07 Oct 2017 Accepted: 30 Jan 2018

Abstract

Background & Objective: Adiponectin hormone is thought to be a component of obesity hormones and is a contributing factor in breast cancer, which increases the genetic variation of this effect. The aim of this study was to investigate the relationship between C11377G polymorphism of adiponectin gene and BMI with the risk of breast cancer.

Material & Methods: For this study, 128 patients with breast cancer and 128 healthy subjects were blood sampled. After the extraction of DNA by salting out method, the specimens were amplified with specific primers. After the PCR products were evaluated, some parts were utilized for determining the genotype of individuals by using the PCR-RFLP technique. At the end of the study, the results were analyzed by SPSS-23 software and Chi-square statistical analysis.

Results: The G allele frequency was 0.28 in the cancer group and 0.27 in the control group. There was no statistically significant association between the two groups for this polymorphism. By studying the relationship between this gene variation and other variables, it was found that C11377G polymorphism had a significant correlation with body mass index (p value=0.038, OR: 1.766, CI95%: 1.030-3.028) and smoking (p value=0.029. OR: 1.979, CI95%: 0.893-4.388).

Conclusion: The C11377G polymorphism of Adiponectin did not show a significant relationship and risk of breast cancer. However, body mass index showed a significant relationship with breast cancer. Also, people who carry this genetic change and high body mass index or smokers were prone to breast cancer.

Key words: Breast Cancer, C11377G Polymorphism, Adiponectin, Body Mass Index, RFLP-PCR

***Corresponding Author: Zahra Tahmasebi Fard,** Department of Biology, Islamic Azad University of Roudehen Branch, Roudehen, Iran
Email: ztahmasebi@riau.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-9104-6308

Journal of Fasa University of Medical Sciences 8 (2018): 754-759