

## *The Relation between Two Gene Polymorphisms (XRCC1 and OGG1) and Risk Factors of Colorectal Cancer in Khuzestan, Iran*

Seyed Mohammad Hosseini<sup>1</sup>,  
Rahim Alidadi<sup>1</sup>,  
Javad Mohammadi<sup>2</sup>,  
Abdolhasan Talaiezhadeh<sup>3,4</sup>,  
Mahdi Bijanzadeh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSc Student in Human Genetics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of General Surgery, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>4</sup> Cancer, Petroleum and Environmental Pollutants Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received April 16, 2018 ; Accepted July 10, 2018)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world and Iran. This cancer is a multifactorial disease that is induced by interaction of various genetic and environmental factors. In this study, we investigated the interactions between different environmental factors and candidate polymorphisms of two genes in colorectal cancer X-ray repair cross-complementing-1 (*XRCC1*) and Oxo guanine DNA-glycosylase 1 (*OGG1*), which play roles in the DNA repair pathway and maintaining the integrity of the genome.

**Materials and methods:** This case-control study was conducted in 150 patients with colorectal cancer and 150 healthy controls selected from hospitals affiliated with Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) was used to determine the allele of the polymorphisms. After determining the different genotypes, the interaction of these genotypes with environmental risk factors in two groups of patients and controls was analyzed and compared.

**Results:** The study showed that *XRCC1 (Arg399Gln)* polymorphism in body mass index and obesity was significantly correlated with colorectal cancer ( $p=0.009$ ). Also, the Lur race was found to be highly susceptible to developing colorectal cancer ( $p=0.003$ ), but there was no significant correlation between these items and other risk factors and *OGG1 (Ser326Cys)* polymorphism in colorectal cancer.

**Conclusion:** In this study, *XRCC1 Arg399Gln* gene polymorphism was significantly associated with obesity and Lur race had a high potential for developing colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer, polymerase chain reaction, risk factor, polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (168): 40-49 (Persian).

\* Corresponding Author: Mahdi Bijanzadeh - School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (E-mail: zfotoukian@gmail.com)

## مطالعه ارتباط دو پلی مورفیسم ژن های *OGG1* و *XRCC1* با ریسک فاکتورهای مرتبط با سرطان کولورکتال در جمعیتی از خوزستان

سید محمد حسینی<sup>۱</sup>  
رحیم علیدادی<sup>۱</sup>  
جواد محمدی اصل<sup>۲</sup>  
عبدالحسن طلائی زاده<sup>۳،۴</sup>  
مهدی بیژن زاده<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان کولورکتال یکی از سرطان‌های شایع در سراسر جهان و ایران می‌باشد. این سرطان یک بیماری مولتی فاکتوریال بوده و برهمکنش عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در بروز آن نقش دارند. این مطالعه با هدف بررسی برهمکنش عوامل محیطی مختلف و پلی مورفیسم‌های دو ژن کاندید در بروز سرطان کولورکتال شامل ترمیم DNA و حفظ یکپارچگی ژنوم نقش دارند، انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۱۵۰ کنترل سالم از بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز رکت نمودند. برای تعیین آلل پلی مورفیسم‌های مورد مطالعه روش PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism) استفاده شد. بعد از تعیین ژنوتایپ‌های مختلف، برهمکنش این ژنوتایپ‌ها با ریسک فاکتورهای محیطی در دو گروه بیمار و کنترل بررسی و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پلی مورفیسم *XRCC1* Arg<sup>۳۹۹</sup>Gln در شاخص توده بدنی، چاقی با  $p=0/009$  و در نژاد لر با  $p=0/003$  ارتباط معنی داری با سرطان کولورکتال دارد ولی ارتباط معنی داری بین این ریسک فاکتورها با پلی مورفیسم *OGG1* Ser<sup>۳۲۶</sup>Cys در سرطان کولورکتال مشاهده نشد.

**استنتاج:** در این مطالعه پلی مورفیسم ژن *XRCC1* Arg<sup>۳۹۹</sup>Gln در چاقی و نژاد لر با استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال ارتباط معنی داری داشت.

**واژه های کلیدی:** سرطان کولورکتال، واکنش زنجیره ای پلی مراز، ریسک فاکتور، پلی مورفیسم

### مقدمه

است و در برگیرنده ۹ درصد بروز تمام سرطان‌ها می‌باشد (۱). میزان بروز و مرگ و میر سرطان کولورکتال به طور چشمگیری در سراسر جهان متغیر است. سرطان کولورکتال از لحاظ جهانی، سومین سرطان شایع در میان

سرطان کولورکتال، سرطانی است که از کولون یا رکتوم آغاز می‌شود و عمدتاً به آرامی از پولیپ‌های آدنوماتوز بوجود می‌آید. سرطان کولورکتال یکی از مهم‌ترین دلایل بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان

E-mail: mbijan@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** مهدی بیژن زاده- اهواز: دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲. استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳. دانشیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۴. مرکز تحقیقات سرطان، آلودگی های محیط زیستی و نفتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۲/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۴/۱۹

تاثیر پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) در ژن‌های کاندید و خطر ابتلا به سرطان تمرکز کرده‌اند. از مهم‌ترین ژن‌های کاندید می‌توان به ژن‌های درگیر در ترمیم DNA به خاطر نقش حیاتی‌شان در حفظ یکپارچگی ژنوم اشاره نمود (۱۰). سلول‌های پستانداران دارای مجموعه‌ای از ژن‌های مختلف با عملکردهای اختصاصی می‌باشد که ژن‌های *X-ray repair cross-complementing-1 (XRCC1)* و *8-oxoguanine DNA glycosylase-1 (OGG1)* و *apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1)* سه آنزیم کلیدی در مسیر ترمیم DNA می‌باشند (۱۱). ژن XRCC1 بر روی بازوی بزرگ کروموزوم ۱۹ واقع شده است که شامل ۱۷ اگزون می‌باشد. بیش از ۶۰ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی برای این ژن شناسایی شده است که پلی مورفیسم Gln399Arg بر روی اگزون ۱۰ با rs ۲۵۴۸۷ یکی از بیش‌ترین پلی مورفیسم‌های مطالعه شده در ارتباط با سرطان کولورکتال می‌باشد (۱۲). اگزوگوانین گلیکوزیلاز انسانی توسط ژن OGG1 کد می‌شود که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۳ قرار دارد. این ژن آنزیمی را کد می‌کند که از مهم‌ترین آنزیم‌های ترمیم‌کننده برش بازی است. پلی مورفیسم Cys 326 Ser با rs ۱۰۵۲۱۳۳ یکی از شایع‌ترین پلی مورفیسم‌های این ژن است که در تعدادی از مطالعات این فرضیه مطرح شده است که این پلی مورفیسم ممکن است باعث استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال شود (۱۳). این ژن‌ها در مسیر ترمیم برداشتن بازی (BER) نقش دارند. سیستم ترمیم باز آسیب دیده (BER) آسیب درونی DNA را که ناشی از هیدرولیز، استرس اکسیداتیو و Alkylation است و نیز نواحی قطعه قطعه ناشی از عوامل خارجی نظیر اشعه‌های یونیزه کننده را هدف قرار می‌دهد. در این پروسه، در مرحله اول یک DNA گلیکوزیلاز مانند *8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1)* باز تغییر یافته را جدا می‌کند و باعث ایجاد محل آپورین /

میان مردان و دومین مورد در میان زنان می‌باشد. در سال ۲۰۱۵، ۱/۶۵ میلیون مورد جدید و تقریباً ۸۳۵/۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان کولورکتال گزارش شده است (۳،۲). در ایران سرطان کولورکتال چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان و سومین سرطان شایع بعد از سرطان معده و سینه در هر دو جنس می‌باشد (۵،۴). بالاترین میزان بروز سرطان کولورکتال در ایران در استان‌های مرکزی، شمالی و غربی است و استان‌های جنوب‌غربی پایین‌ترین بروز را در سراسر ایران دارند (۶). از لحاظ ژنتیکی، سرطان کولورکتال بسیار هتروژن و یک بیماری چند عاملی بوده و فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مختلفی در بروز آن دارای نقش می‌باشند. فاکتورهای محیطی شامل سن، جنس، استعمال دخانیات، مصرف الکل، رژیم غذایی پرچرب، فقدان مصرف کافی میوه و سبزیجات، BMI (Body Mass Index) بالا و کاهش فعالیت فیزیکی می‌باشند (۷،۱). بیش‌تر آسیب‌های DNA در اثر شرایط معمول زندگی ما روی می‌دهند مثلاً جهش‌ها ممکن است در اثر تابش‌های طبیعی نور خورشید، استنشاق دود و آلاینده‌های هوا یا مواد شیمیایی سرطان زا (کارسینوژن) ایجاد شوند. تخمین زده می‌شود که روزانه در سلول‌های انسان ۵۰۰-۱۰۰۰ دآمین شدن خودبه‌خودی و ۴۰/۰۰۰-۲۰/۰۰۰ شکست تک رشته‌ای اتفاق می‌افتد و چنانچه هر کدام از آن‌ها ترمیم نشوند، ممکن است سبب ایجاد سرطان گردند (۸). مهم‌ترین مسیرهای ترمیم DNA در پستانداران ترمیم جفت‌شدن اشتباه بازی (Mismatch Repair) MMR، ترمیم برداشتن بازی (base excision repair) BER و ترمیم برداشتن نوکلئوتیدی (Nucleotide Excision Repair) NER و ترمیم شکست‌های تک رشته‌ای (Single-Strand Break Repair) SSBR و دو رشته‌ای (Double-Strand Break Repair) DSBR است (۹). بین پلی مورفیسم‌های ژنتیکی افراد و افزایش یا کاهش استعداد آن‌ها در ابتلا به سرطان‌های مختلف ارتباط مشاهده شده است. مطالعات همراهی ژنتیکی بر روی

مهر/۹۵ تا دی ۹۶ جمع آوری شدند. همه بیماران مراجعه کننده مقیم اهواز از نژاد های مختلف عرب، لر و فارس می باشند. معیار ورود افراد بیمار دارا بودن سرطان کولورکتال براساس جواب آزمایشات پاتولوژی و اظهار نظر متخصص جراحی و فوق تخصص جراحی سرطان بود. معیار خروج افراد بیمار از مطالعه دارا بودن سابقه سایر سرطان ها و شیمی درمانی یا پرتودرمانی بود. معیار انتخاب افراد کنترل سالم نداشتن سابقه سرطان و بیماری التهابی روده، دیابت، اختلالات مربوط به تیروئید و سایر بیماری های التهابی بود. اطلاعات دموگرافیک مانند سن، جنس، استعمال دخانیات، مصرف الکل و سابقه سرطان خانوادگی با استفاده از پرسشنامه های طراحی شده و پرونده پزشکی بیماران در هر دو گروه جمع آوری شد. افراد بیمار و کنترل سالم از لحاظ سن، جنس، نژاد و قومیت با هم در تطابق کامل بودند. طرح مذکور به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز رسیده بود (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1396.476) و تمامی افراد شرکت کننده با رضایت کامل و امضاء فرم رضایت نامه اخلاقی در طرح شرکت کردند. ضمناً این مطالعه بدون ذکر نام بیماران بود و نتایج آزمایشات تاثیری در روند درمانی آن ها نداشت. خروج از مطالعه برای تمامی افراد شرکت کننده امکان پذیر بود. از تمامی افراد بیمار و کنترل سالم ۵ میلی لیتر خون وریدی در لوله های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع آوری گردید و تا زمان استخراج DNA در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد ذخیره شدند. استخراج DNA با استفاده از کیت تجاری (یکتا تجهیز آزما، تهران) انجام شد و تا زمان آنالیز در دمای ۲۰- درجه ذخیره شد. با استفاده از نانودراپ و ژل آگاروز کیفیت و کمیت DNA استخراج شده مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تعیین آلل پلی مورفیسم های مورد مطالعه روش PCR-RFLP استفاده شد. برای این منظور پرایمرهای واکنش PCR با استفاده از سایت Primer3 طراحی شدند (۲۰) (جدول شماره ۱).

آپریمیدین می شود. تعدادی از گلیکوزیلازها (دو عملکردی) دارای فعالیت آپورین/آپریمیدین لیازی (Lyase) نیز می باشند که در ادامه زنجیره قند-فسفات را برش می دهند و باقیمانده بدون بازی (abasic residue) را خارج می کنند و شکاف تک نوکلئوتیدی ایجاد می کنند. این شکاف توسط آنزیم DNA پلی مرز بتا کامل می گردد و شکستگی (nick) توسط کمپلکس DNA ligase III/ (XRCC1) بسته می شود. گلیکوزیلازهای خاصی (تک عملکردی) فاقد فعالیت لیازی هستند. در این شرایط پیوند فسفودی استر در سمت ۵ پریم آپورین/آپریمیدین توسط آنزیم apurinic/aprimidinic endonuclease (APE1/APEX1) برش داده می شود. در ادامه DNA لیگاز III، DNA پلیمرز بتا و XRCC1 پروسه ترمیم را کامل می کنند (۱۴، ۱۵). تاکنون مطالعات فراوانی در ارتباط با SNP های ژن های فوق و استعداد ابتلا به سرطان های مختلف و به ویژه سرطان کولورکتال در جمعیت های مختلف انجام شده است (۱۹-۱۶). بنابراین در مطالعه حاضر هدف اصلی، بررسی ارتباط SNP های دو ژن *XRCC1* (rs25487) و *OGGI* (rs1052133) با ریسک فاکتورهای مرتبط با سرطان کولورکتال در جمعیتی از مردم خوزستان واقع در جنوب غربی ایران می باشد و با توجه به تفاوت های جمعیتی و نژادی موجود، در صورت وجود ارتباط بین آنها می توان با تغییر سبک زندگی و حذف ریسک فاکتورهای محیطی شانس ابتلا افراد دارای استعداد ژنتیکی به سرطان کولورکتال را کاهش داد.

## مواد و روش ها

در این مطالعه مورد- شاهد ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۱۵۰ کنترل سالم شرکت کردند. تمامی افراد بیمار و کنترل سالم از بین شهروندان اهواز و مراجعه کننده به بیمارستان های آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، گلستان و آپادانا شهر اهواز در فاصله زمانی

جدول شماره ۱: واکنش PCR-RFLP و شرایط ژنوتیپ

<i>hOGG1 (rs1052133)</i>	
پرایمر مستقیم	۵' GGGAAGGTGCTTGGGAAT
پرایمر معکوس	۳' ACTGTCACTAGTCTCACCAG
اندازه محصول PCR	bp ۲۰۰
طول قطعات ایجاد شده بعد از هضم آنزیمی	Ser/Ser: ۲۰۰ bp Ser/Cys: ۱۰۰ bp, ۲۰۰ bp Cys/Cys: ۱۰۰ bp
<i>XRCC1(rs25487)</i>	
پرایمر مستقیم	۳' TTGTGCTTCTCTGTGTCCA
پرایمر معکوس	۳' TCCTCCAGCCTTTCTGATA
اندازه محصول PCR	bp ۶۱۵
طول قطعات ایجاد شده بعد از هضم آنزیمی	Arg/Arg: ۳۷۵ bp, ۲۴۰ bp Arg/Gln: ۶۱۵ bp, ۳۷۵ bp, ۲۴۰ bp Gln / Gln: ۶۱۵ bp

در این مطالعه از آزمون Chi-squared به منظور به دست آوردن اختلاف فراوانی ژنوتیپی بین گروه‌های بیمار و شاهد و همچنین برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ استفاده شد. آزمون t جهت مقایسه فاکتورهای دموگرافیک در دو گروه شاهد و مورد استفاده شد. میزان معنی دار بودن p-value زیر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری توسط نرم افزار SPSS 22 انجام شد.

## یافته ها

مشخصات بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد گروه شاهد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. ۳۰۰ نفر شامل ۱۵۰ فرد مبتلا به سرطان کولورکتال (گروه بیمار) و ۱۵۰ فرد سالم (گروه شاهد) در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین (± انحراف معیار) سن افراد بیمار ۱۳ ± ۵۴ سال و سن افراد سالم ۱۱ ± ۵۵ سال بود. در گروه شاهد ۷۰ نفر (۴۶/۷ درصد) مرد و ۸۰ نفر (۵۳/۳ درصد) زن و در گروه بیمار ۸۲ نفر (۵۴/۷ درصد) مرد و ۶۸ نفر (۴۵/۳ درصد) زن بودند. تجزیه و تحلیل آماری، هیچ اختلاف معنی داری بین سن، نژاد و جنس در بین گروه‌های بیمار و شاهد نشان نداد. در مطالعه حاضر ارتباط معنی داری در ژن *XRCC1* بین ژنوتیپ هموزیگوت جهش یافته Gln/Gln (p=۰/۰۰۱) با سرطان کولورکتال مشاهده شد. ولی اختلاف معنی داری بین ژنوتیپ های ژن *OGG1* در گروه‌های مورد و شاهد با سرطان کولورکتال مشاهده نشد. ارتباط معنی داری در بین گروه‌های شاهد و بیمار در مورد BMI که نشانگر شاخص توده بدنی است مشاهده شد و همچنین ارتباط معنی داری از لحاظ سابقه خانوادگی سرطان و مصرف الکل دیده شد (جدول شماره ۲). بررسی اثر متقابل بین عوامل خطر محیطی نظیر مصرف الکل، سابقه خانوادگی سرطان، شاخص توده بدنی و نژاد با استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال با پلی مورفیسم ژن های *XRCC1* و *OGG1* در جدول شماره ۳ و ۴ نشان داده شده است.

واکنش PCR برای تکثیر هر دو ژن با استفاده از Master Mix (شرکت یکتا تجهیز، تهران) در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۲/۵ میکرولیتر Master Mix، ۷/۵ میکرولیتر آب مقطر، ۱ میکرولیتر پرایمر مستقیم (Forward)، ۱ میکرولیتر پرایمر معکوس (Reverse) و ۳ میکرولیتر DNA الگو انجام شد. واکنش در ترموسایکلر (applied biosystems, SimpliAmp) انجام گردید که شرایط زمانی و دمایی برای هر دو ژن *hOGG1* و *XRCC1* به قرار زیر می باشد:

واسرشت اولیه (Initial Denaturation) ۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی گراد و به دنبال آن ۳۵ سیکل شامل، واسرشت سازی (Denaturation) ۱ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی گراد، اتصال (Annealing) ۱ دقیقه در ۶۰ درجه سانتی گراد، طویل شدن (Extension) ۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد و در انتها طویل شدن نهایی ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی گراد. محصولات تکثیر یافته ژن های *hOGG1* و *XRCC1* به ترتیب تحت تاثیر آنزیم های محدودگر *Msp1* و *Fnu4HI* در دمای ۳۷ درجه به مدت ۸ ساعت قرار گرفتند. بعد از اتمام انکوباسیون محصول هضم آنزیمی با استفاده از ژل آگارز ۲ درصد و رنگ آمیزی توسط safe stain بوسیله دستگاه ژل داک مشاهده و سپس ژنوتایپ ها بر اساس اثر آنزیم های مذکور تفسیر شدند. آنزیم های مورد استفاده در این مطالعه توسط نرم افزار Restriction mapper و NEB cutter انتخاب شدند و سپس بر اساس منابع، مورد تایید قرار گرفتند (۲۰، ۲۱).

بدین منظور ژنوتیپ Arg/Arg و ژنوتیپ Ser/Ser به عنوان مرجع انتخاب شدند (OR=1) و مجموع دو حالت هتروزیگوت و هموزیگوت جهش یافته هر دو ژن به طور جداگانه نسبت به ژنوتیپ های مرجع با ریسک فاکتورهای مستعد کننده سرطان کولورکتال محاسبه شد. نتایج آنالیز آماری با استفاده از رگرسیون لجستیک نشان داد که پلی مورفیسم Arg<sup>399</sup>Gln / XRCC 1 در شاخص توده بدنی چاقی با (OR=1.1/1) (1/8-47) p=0.009 ارتباط معنی داری دارد و علی رغم وجود نژادهای عرب، لر و فارس در جمعیت مورد مطالعه، ارتباط معنی داری بین نژاد لر با (OR=3.1/1) (1/4-6/6) p=0.003 و سرطان کولورکتال مشاهده شد. ارتباط معنی داری بین این ریسک فاکتورها با پلی مورفیسم Ser<sup>326</sup>Cys / OGG 1 در سرطان کولورکتال مشاهده نشد.

## بحث

در این مطالعه مورد-شاهدی، برای اولین بار احتمال ارتباط بین پلی مورفیسم ژن های Arg<sup>399</sup>Gln / XRCC 1 و Ser<sup>326</sup>Cys / OGG 1 با ریسک فاکتورهای مرتبط با سرطان کولورکتال در جمعیت جنوب غربی ایران بررسی شد. همچنین ارتباط بین برخی عوامل محیطی با خطر سرطان کولورکتال و نیز با ژنوتیپ پلی مورفیسم ها، در این مطالعه تجزیه و تحلیل شد. در بررسی عوامل خطر سرطان کولورکتال با پلی مورفیسم Arg<sup>399</sup>Gln مشاهده شد که در شاخص توده بدنی، چاقی (p=0.009) و در نژاد لر (p=0.003) ارتباط معنی داری با سرطان کولورکتال وجود دارد ولی در سایر عوامل خطر نظیر مصرف الکل، سابقه خانوادگی سرطان، تغذیه، شغل، نژاد عرب و فارس و سایر شاخص های توده بدنی غیر از چاقی، ارتباط معنی داری مشاهده نشد. وزن بیش از حد، چه در افرادی که دارای اضافه وزن (BMI 25-29) هستند و چه در افرادی که چاق هستند (BMI بالای 30) است.

جدول شماره ۲: توزیع متغیرهای بالینی به تفکیک گروه های بیمار و شاهد

متغیر	بیمار (n=150) تعداد (درصد)	کنترل (n=150) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
میانگین سن	54.89 ± 11	50.9 ± 11	0.8
جنسیت مرد	82 (54.7%)	70 (46.7%)	0.1
زن	68 (45.3%)	80 (53.3%)	
مصرف الکل دارد	15 (10%)	5 (3.3%)	0.02
ندارد	135 (90%)	145 (96.7%)	
سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال مثبت	32 (21.3%)	118 (78.7%)	0.0001
منفی	118 (78.7%)	142 (94.7%)	
شاخص توده بدنی کمبود وزن	16 (10.7%)	4 (2.7%)	0.02
عادی	58 (38.7%)	61 (40.7%)	
اضافه وزن	57 (38.7%)	71 (47.3%)	
چاقی	19 (12.7%)	14 (9.3%)	
نژاد لر	39 (26%)	76 (50.7%)	0.6
عرب	28 (18.7%)	46 (30.7%)	
فارس	28 (18.7%)	28 (18.7%)	

جدول شماره ۳: تاثیر متقابل ریسک فاکتورهای محیطی با سرطان کولورکتال در پلی مورفیسم ژن XRCC 1

متغیر	بیمار n=150	کنترل n=150	Arg <sup>399</sup> Gln OR (CI95%)	XRCC1 P value
مصرف الکل دارد	15 (10%)	5 (3.3%)	1.9 (0.4-16)	0.6
Gln / Gln+ Arg/Gln	10	3		
عناد	135 (90%)	145 (96.7%)	1.5 (0.9-2.6)	0.9
Gln / Gln+ Arg/Gln	101	142		
سابقه خانوادگی سرطان مثبت	32 (21.3%)	118 (78.7%)	1.9 (0.3-8.8)	0.5
Gln / Gln+ Arg/Gln	33	5		
منفی	118 (78.7%)	142 (94.7%)	1.1 (0.8-2.6)	0.1
Gln / Gln+ Arg/Gln	88	93		
نژاد لر	39 (26%)	76 (50.7%)	1.3 (1.4-6.6)	0.03
Gln / Gln+ Arg/Gln	70	28		
عرب	28 (18.7%)	46 (30.7%)	0.7 (0.1-1.2)	0.1
Gln / Gln+ Arg/Gln	22	33		
فارس	28 (18.7%)	28 (18.7%)	1.3 (0.6-4.1)	0.5
Gln / Gln+ Arg/Gln	19	17		
شاخص توده بدنی کمبود وزن	16 (10.7%)	4 (2.7%)	1.4 (0.1-21)	0.7
Gln / Gln+ Arg/Gln	13	3		
عادی	58 (38.7%)	61 (40.7%)	0.8 (0.3-2.1)	0.9
Gln / Gln+ Arg/Gln	39	41		
اضافه وزن	57 (38.7%)	71 (47.3%)	1.3 (0.8-2.8)	0.4
Gln / Gln+ Arg/Gln	44	38		
چاقی	19 (12.7%)	14 (9.3%)	1.1 (0.8-1.7)	0.09
Gln / Gln+ Arg/Gln	17	9		

\*مجموع ژنوتیپ های جهش یافته می باشد که نسبت به ژنوتیپ مرجع (سالمت) مقایسه شده است.

جدول شماره ۴: تاثیر متقابل ریسک فاکتورهای محیطی با سرطان کولورکتال در پلی مورفیسم ژن های OGG 1

متغیر	بیمار (n=150) تعداد (درصد)	کنترل (n=150) تعداد (درصد)	Ser <sup>326</sup> Cys OR (CI95%)	OGG1 P value
مصرف الکل دارد	15 (10%)	5 (3.3%)	0.1 (0.1-1.8)	0.1
Cys/Cys + Ser/Cys	9	1		
عناد	135 (90%)	145 (96.7%)	1.1 (0.6-1.9)	0.9
Cys/Cys + Ser/Cys	50	54		
سابقه خانوادگی سرطان مثبت	32 (21.3%)	118 (78.7%)	2.3 (0.3-3.1)	0.2
Cys/Cys + Ser/Cys	10	1		
منفی	118 (78.7%)	142 (94.7%)	0.7 (0.6-1.8)	0.5
Cys/Cys + Ser/Cys	49	54		
نژاد لر	39 (26%)	76 (50.7%)	0.9 (0.4-1.7)	0.7
Cys/Cys + Ser/Cys	33	33		
عرب	28 (18.7%)	46 (30.7%)	1.6 (0.6-4.3)	0.2
Cys/Cys + Ser/Cys	14	12		
فارس	28 (18.7%)	28 (18.7%)	1.1 (0.6-2.3)	0.7
Cys/Cys + Ser/Cys	12	11		
شاخص توده بدنی کمبود وزن	16 (10.7%)	4 (2.7%)	0.9 (0.4-8.9)	0.9
Cys/Cys + Ser/Cys	8	2		
عادی	58 (38.7%)	61 (40.7%)	0.8 (0.4-1.8)	0.7
Cys/Cys + Ser/Cys	20	33		
اضافه وزن	57 (38.7%)	71 (47.3%)	1.1 (0.5-2.3)	0.7
Cys/Cys + Ser/Cys	21	24		
چاقی	19 (12.7%)	14 (9.3%)	1.2 (0.6-2.1)	0.7
Cys/Cys + Ser/Cys	10	6		

\*مجموع ژنوتیپ های جهش یافته می باشد که نسبت به ژنوتیپ مرجع (سالمت) مقایسه شده است.

سرطان کولورکتال با نژاد لر مشخص شد. این نتیجه از نظر ارتباط پلی مورفیسم ها با وقوع سرطان کولورکتال در نژاد خاص مطابق با نتیجه مطالعه Przybyłowska و همکاران می باشد، هرچند از نظر ژنوتیپ مورد مطالعه و نژاد مورد بررسی با آن متفاوت است (۱۸). به لحاظ بیولوژیکی مصرف الکل با تولید رادیکال های مداخله کننده نظیر رادیکال های آزاد اکسیژن در ارتباط است که منجر به تشکیل ضایعات بازی در ساختار DNA می گردد و باید توسط مسیر برش بازی حذف گردند (۲۸، ۲۹). از آنجا که ژن های XRCC1 و OGG1 در مسیر ترمیم برش بازی دخالت دارند این فرضیه مطرح است که پلی مورفیسم های این دو ژن ممکن است منجر به کاهش ظرفیت ترمیم کنندگی و افزایش استعداد ابتلا به سرطان کولورکتال گردد (۳۰). برخلاف نتیجه مطالعه حاضر، *Chang-Ming Gao* و همکاران در کشور چین در مطالعه خود با بررسی برهم کنش ژن با محیط بیان کردند که ژنوتیپ پلی مورفیسم ( $Arg399Gln$ ) ۱ *XRCC* به تنهایی با سرطان کولورکتال در ارتباط نیست ولی در مصرف کنندگان الکل همراهی مثبتی با سرطان کولورکتال مشاهده شد و در سایر عوامل محیطی مثل مصرف سیگار و شاخص توده بدنی (BMI) ارتباط معنی داری مشاهده نشد (۳۱).

در انتها باید ذکر شود که ارتباط این دو پلی مورفیسم با ریسک فاکتورهای سرطان کولورکتال به عوامل مختلفی از قبیل تفاوت نژادی و جغرافیایی و سایر عوامل محیطی بستگی دارد. در این مطالعه نتیجه گرفته شد که چاقی می تواند یکی از عوامل مستعد کننده ابتلا به سرطان کولورکتال باشد و همچنین ممکن است افراد با نژاد لر در مقایسه با نژادهای دیگر نظیر عرب و فارس نسبت به سرطان کولورکتال مستعدتر باشند. بنابراین مطالعات با حجم نمونه بزرگ تر در قومیت های دیگر برای کمک به مشخص کردن تاثیر دقیق این پلی مورفیسم ها در سرطان کولورکتال مورد نیاز است.

به طور فزاینده ای به عنوان یک عامل خطر مهم برای برخی از سرطان های رایج شناخته شده است (۲۲). در سال ۲۰۰۷، صندوق بین المللی تحقیقات سرطان جهان (World Cancer Research Fund International) در گزارشی این چنین نتیجه گیری می کند که چربی بدن با افزایش خطر ابتلا به چندین نوع سرطان از جمله کولورکتال در ارتباط است (۲۳).

England و همکاران در یک مطالعه در نروژ به این نتیجه رسیدند که افزایش BMI به خصوص در مردان با افزایش احتمال ابتلا به سرطان کولورکتال در ارتباط است (۲۴). برخلاف مطالعه حاضر، *Zhang SH* و همکاران در جمعیت چین نشان دادند که بین پلی مورفیسم *XRCC1 Arg399Gln* و BMI در افراد دارای اضافه وزن و چاق در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ارتباط معنی داری وجود ندارد (۲۵).

Tao Su و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز که شامل ۱۳ مطالعه مورد- شاهد بود پیشنهاد کردند که پلی مورفیسم *OGG1 Ser326 Cys* ارتباط معنی دار قوی با سرطان کولورکتال در جمعیت قفقازی ها دارد (۲۶) و همچنین *Fu-Ren Zeng* در یک مطالعه متاآنالیز دیگر که شامل ۲۶ مطالعه در مورد پلی مورفیسم  $399Gln$  *XRCC1 Arg* بود نشان دادند که این پلی مورفیسم با شانس ابتلا به سرطان کولورکتال در میان آسیایی ها ارتباط معنی داری دارد ولی در جمعیت قفقازی ها ارتباط معنی داری مشاهده نشد (۲۷). بررسی ارتباط پلی مورفیسم های *XRCC1* و *OGG1* در سرطان کولورکتال با نژاد لر برای اولین بار در ایران در این مطالعه انجام شد. یکی از دلایل بررسی پلی مورفیسم های مختلف در نقاط مختلف دنیا تاثیرات محتمل نژاد و منطقه جغرافیایی اقامت افراد در شیوع آن ها می باشد و تفاوت های تغذیه ای و نژادی و شرایط اقلیمی شهرهای مختلف در این راستا از اهمیت بسزایی برخوردارند. در منطقه خوزستان اقوام لر، فارس، عرب و به میزان کم تر سایرین وجود دارند که در مطالعه حاضر ارتباط معنادار

## سپاسگزاری

نمودند، سپاسگزاری می گردد و همچنین از زحمات همکاران در جمع آوری نمونه ها در بیمارستان های آموزشی و درمانی امام خمینی، آپادانا و گلستان شهر اهواز، سرکار خانم ها مهناز فرازی، صفورا لرکی و سارا شهیدی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که تامین مالی پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد آقای سید محمد حسینی به شماره ی CMRC.9620 را بر عهده داشتند و نیز دانشکده پزشکی و اساتید گروه ژنتیک پزشکی که شرایط انجام این پایان نامه را فراهم

## References

- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(4): 191-197.
- Ahmadi A, Mobasheri M, Hashemi Nazari SS. Survival Time and Relative Risk of Death in Patients with Colorectal Cancer in an Iranian Population: a Cohort Study. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(111): 2-8 (Persian).
- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 524-548.
- Abdifard E, Amini S, Bab S, Masroor N, Khachian A, Heidari M. Incidence trends of colorectal cancer in Iran during 2000-2009: A population-based study. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 382 (Persian).
- Mirzaeipour A, Salehifar E, Janbabai G, Kouchaki B, Borhani S, Rashidi M. Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Colorectal Cancer. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2015; 24(121): 66-73 (Persian).
- Shadmani FK, Ayubi E, Khazaei S, Sani M, Hanis SM, Khazaei S, et al. Geographic distribution of the incidence of colorectal cancer in Iran: a population-based study. *Epidemiol Health* 2017; 39: e2017020.
- Moossavi S, Bishehsari F. Inflammation in sporadic colorectal cancer. *Arch Iran Med* 2012; 15(3): 166-170.
- Simonelli V, Mazzei F, D'Errico M, Dogliotti E. Gene susceptibility to oxidative damage: from single nucleotide polymorphisms to function. *Mutat Res* 2012; 731(1): 1-13.
- Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; 461(7267): 1071-1078.
- Li Q, Wang J-M, Peng Y, Zhang S-H, Ren T, Luo H, et al. Association of DNA base-excision repair XRCC1, OGG1 and APE1 gene polymorphisms with nasopharyngeal carcinoma susceptibility in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(9): 5145-5151.
- Hung RJ, Hall J, Brennan P, Boffetta P. Genetic polymorphisms in the base excision repair pathway and cancer risk: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005; 162(10): 925-942.
- Naccarati A, Pardini B, Hemminki K, Vodicka P. Sporadic colorectal cancer and individual susceptibility: a review of the association studies investigating the role of



- DNA repair genetic polymorphisms. *Mutat Res* 2007; 635(2): 118-145.
13. Karahalil B, Bohr V, Wilson III D. Impact of DNA polymorphisms in key DNA base excision repair proteins on cancer risk. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31(10): 981-1005.
  14. Krokan HE, Nilsen H, Skorpen F, Otterlei M, Slupphaug G. Base excision repair of DNA in mammalian cells. *FEBS Lett* 2000; 476(1-2): 73-77.
  15. Matsubara M, Tanaka T, Terato H, Ohmae E, Izumi S, Katayanagi K, et al. Mutational analysis of the damage-recognition and catalytic mechanism of human SMUG1 DNA glycosylase. *Nucleic Acids Res* 2004; 32(17): 5291-5302.
  16. Kasahara M, Osawa K, Yoshida K, Miyaishi A, Osawa Y, Inoue N, et al. Association of MUTYH Gln324His and APEX1 Asp148Glu with colorectal cancer and smoking in a Japanese population. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; 27(1): 49.
  17. Moreno V, Gemignani F, Landi S, Gioia-Patricola L, Chabrier A, Blanco I, et al. Polymorphisms in genes of nucleotide and base excision repair: risk and prognosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7): 2101-2108.
  18. Przybyłowska K, Kabzinski J, Sygut A, Dziki L, Dziki A, Majsterek I. An association selected polymorphisms of XRCC1, OGG1 and MUTYH gene and the level of efficiency oxidative DNA damage repair with a risk of colorectal cancer. *Mutat Res* 2013; 745-746: 6-15.
  19. Santos JC, Funck A, Silva-Fernandes II, Rabenhorst SH, Martinez CA, Ribeiro ML. Effect of APE1 T2197G (Asp148Glu) polymorphism on APE1, XRCC1, PARP1 and OGG1 expression in patients with colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15(10): 17333-17343.
  20. Yin G, Morita M, Ohnaka K, Toyomura K, Hamajima N, Mizoue T, et al. Genetic polymorphisms of XRCC1, alcohol consumption, and the risk of colorectal cancer in Japan. *J Epidemiol* 2012; 22(1): 64-71.
  21. Canbay E, Cakmakoglu B, Zeybek U, Sozen S, Cacina C, Gulluoglu M, et al. Association of APE1 and hOGG1 polymorphisms with colorectal cancer risk in a Turkish population. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(7): 1295-1302.
  22. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569-578.
  23. WCR Fund, AICR Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007.
  24. Engeland A, Tretli S, Austad G, Bjørge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 2005; 16(8): 987-996.
  25. Zhang S-H, Wang L-A, Li Z, Peng Y, Cun Y-P, Dai N, et al. APE1 polymorphisms are associated with colorectal cancer susceptibility in Chinese Hans. *World J Gastroenterol* 2014; 20(26): 8700-8708.
  26. Su Y, Xu A, Zhu J. The effect of oxoguanine glycosylase 1 rs1052133 polymorphism on colorectal cancer risk in Caucasian population. *Tumor Biol* 2014; 35(1): 513-517.
  27. Zeng FR, Ling Y, Yang J, Tian XC, Yang X, Luo RC. Xray repair cross-complementing group 1 Arg399Gln gene polymorphism and

- susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol* 2013; 34(1): 555-563.
28. Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol* 2002; 27(1): 63-68.
29. Rossit ARB, Cabral IR, Hackel C, Rita de Cássia M, Froes NvDC, Abdel-Rahman SZ. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to alcoholic liver cirrhosis in older Southeastern Brazilians. *Cancer Lett* 2002; 180(2): 173-182.
30. Ratnasinghe D, Yao S-X, Tangrea JA, Qiao Y-L, Andersen MR, Barrett MJ, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(2): 119-123.
31. Gao C-M, Ding J-H, Li S-P, Liu Y-T, Cao H-X, Wu J-Z, et al. Polymorphisms in XRCC1 gene, alcohol drinking, and risk of colorectal cancer: a case-control study in Jiangsu Province of China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 14(11): 6613-6618.