

Association between XRCC1 (rs1799782) Gene Polymorphism and Oral squamous cell carcinoma

Mohammad-Hossein Mosaedi¹,
Safoura Seifi²,
Abbas Mohahammadpour³,
Hamid Reza Nouri⁴,
Ali Bijani⁵

¹ Dental Student, Student Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Oral Health Research Center, Institute of Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ PhD in Cellular-Molecular Biology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Immunology, Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ General Practitioner, Social Determinants of Health Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received February 7, 2021 ; Accepted November 7, 2021)

Abstract

Background and purpose: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common tumor of the head and neck. XRCC1 is a DNA repair gene and there are controversies about the association between XRCC1 gene polymorphism (RS1799782) in pathogenesis and susceptibility to OSCC. The purpose of this study was to investigate the association between XRCC1 (rs1799782) gene polymorphism and its dominant allele frequency in OSCC patients and healthy subjects.

Materials and methods: In this case-control study, 50 patients and 59 healthy individuals enrolled. Paraffin blocks of patients with OSCC were used to prepare 5-10 μm sections and 5 cc peripheral blood were collected from healthy individuals. Genomic DNA was extracted and evaluated using the PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP).

Results: There was a significant difference in the allele and genotype frequency of XRCC1 (rs1799782) between patients with OSCC and control individuals ($X^2 = 6.530$, $P = 0.0342$). Frequency of T allele was 34% and 19% in OSCC patients and control group, respectively (OR= 2.1962, $P = 0.0175$). Smoking was strongly associated with TT genotype (OR=20.65; 95% CI: 4.49-10.1)

Conclusion: According to this study, XRCC1 (rs1799782) is effective in pathogenesis of OSCC and the TT genotype has a role in susceptibility to OSCC.

Keywords: single nucleotide polymorphism, rs1799782, XRCC1, Oral squamous cell carcinoma, polymerase chain reaction

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (204): 40-48 (Persian).

* Corresponding Author: Safoura Seifi - Oral Health Research Center, Institute of Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran (E-mail: sf_seify@yahoo.com)

ارزیابی پلی مورفیسم ژن *XRCC1* (rs 1799782) در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

محمدحسین مساعدی¹

صفورا سیفی²

عباس محمدپور³

حمیدرضا نوری⁴

علی بیژنی⁵

چکیده

سابقه و هدف: کارسینوم سلول سنگفرشی شایع ترین تومور سر و گردن بوده و *XRCC1* یک ژن ترمیم کننده DNA است. نتایج متناقضی در مورد پلی مورفیسم ژن *XRCC1* در پاتوژنز و حساسیت ابتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان وجود دارد، لذا این مطالعه با هدف ارزیابی ارتباط پلی مورفیسم ژن *XRCC1* (RS1799782) و فراوانی الل غالب در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و مقایسه آن با افراد سالم، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، 50 فرد بیمار و 59 فرد سالم (کنترل) حضور یافتند که مقاطع پنج تاده میکرون از بافت بلوک های پارافینه افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی و پنج سی سی خون محیطی افراد سالم در لوله حاوی EDTA جمع آوری شد. DNA ژنومی با استفاده از کیت (Qiagen Kit) استخراج شد و در نهایت با استفاده از RFLP-PCR بررسی ژنوتیپی پلی مورفیسم انجام گرفت.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپی و فراوانی الل پلی مورفیسمی به طور معنی داری بین افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی و افراد گروه کنترل متفاوت بود ($\chi^2 = 6/530$, $P = 0/0342$) و فراوانی الل T در گروه مورد 34 درصد و در افراد سالم 19 درصد بود. این الل مرتبط با ریسک ابتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی بود ($OR = 2/1962$, $P = 0/0175$). سیگار کشیدن ارتباط معنی داری با ژنوتیپ TT داشت ($OR = 20/65$; 95% CI: 4/49-10/1).

استنتاج: از نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد که پلی مورفیسم ژن *XRCC1* (rs1799782) در پاتوژنز کارسینوم سلول سنگفرشی دهان موثر است و ژنوتیپ TT بر حساسیت فرد در ابتلا به سرطان دهان نقش دارد.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، (rs 1799782)، ژن *XRCC1*، کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، PCR

مقدمه

در ایران بوده و سرطان دهان هشتمین دلیل مرگ و میر مردان در جهان را شامل می شود (2). در دو سوم موارد مرگ و میرهای ناشی از سرطان دهان در کشورهای در حال

کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، شایع ترین تومور سر و گردن بوده که بیش از 90 درصد سرطان های سر و گردن را تشکیل می دهد (1). سرطان، سومین عامل مرگ

E-mail: sf_seify@yahoo.com

مؤلف مسئول: صفورا سیفی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل

1. دانشجوی دندان پزشکی، مرکز پژوهش های دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

2. دانشیار، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات سلامت و بهداشت دهان، پژوهشکده سلامت، دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

3. PHD سلولی - مولکولی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. استادیار، گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

5. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت - پژوهشکده سلامت - دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

© تاریخ دریافت: 1399/11/19 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/11/25 تاریخ تصویب: 1400/8/16

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی مختلف را دارا بوده و منجر به جایگزینی یک اسید آمینه با اسید آمینه دیگر می‌شود. جایگزینی C با T (rs 1799782) که منجر به تبدیل باقیمانده اسید آمینه آرژنین به تریپتوفان شده، باعث اختلال در عملکرد آن و کاهش ترمیم DNA می‌شود (12،11). شناسایی پلی مورفیسم ژنتیکی افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان علاوه بر شناخت مکانیسم بیماری، در شناسایی و غربالگری افراد مستعد مبتلا به تومور و در نتیجه پیشگیری آن موثر است و این پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی را می‌توان به عنوان یک بیومارکر در جمعیت مورد استفاده قرار داد (14،13).

پلی مورفیسم XRCC1 در سرطان‌های ریه و کولون و معده گزارش شده است (15،14). در این مطالعه با توجه به نتایج متناقض پلی مورفیسم این ژن در تومورهای مختلف و از آن‌جا که نژاد و منطقه جغرافیایی در پلی مورفیسم آن موثر است، پلی مورفیسم (1799782) XRCC1 را در بلوک‌های پارافینه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان بررسی و به مقایسه آن با خون افراد سالم پرداخته شد (16).

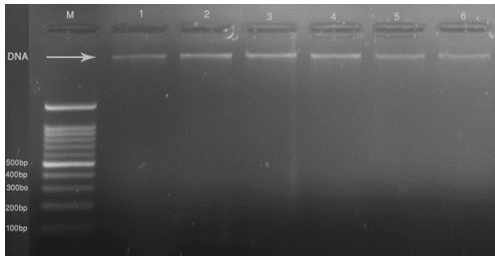
مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی، که با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شد (code of ethics, IR.Mubabol.HRI.REC.1397.193)، به تعداد 50 بلوک پارافینه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان از آرشیو فایل پاتولوژی دانشکده دندان پزشکی از سال 1382 تا 1397 خارج گردید و اطلاعات بالینی آن‌ها شامل، سن، جنس، محل (زبان- لثه- غیره)، شغل بیمار و نژاد، شهری- روستایی، وضعیت سیگار کشیدن (همیشه- هرگز) و نمای بالینی ضایعه (اگزوفیتیک یا برجسته با سرعت رشد بالا و اندوفیتیک یا فرو رفته)، از پرونده‌ها خارج شد (19،18). بلوک‌های پارافینه مرتبط با عود و یا متاستاز کارسینوم سلول سنگفرشی دهان از مطالعه خارج شدند و گروه کنترل از 5 ml خون وریدی افراد سالم که هیچ‌گونه بیماری سیستمیک نداشته و داروی

توسعه رخ می‌دهد (3). عوامل ژنتیک و محیطی در اتیولوژی آن موثرند ولی تأثیر عوامل محیطی شامل نژاد، منطقه جغرافیایی، نوع مواد غذایی مصرفی و ... بیش تر گزارش شده است (5،4). در هند و جنوب شرقی آسیا، استفاده از تنباکوی جویدنی و سپس دود کردنی و betel quid در اتیولوژی آن نقش داشته است، اما در ایران استفاده از تنباکوی دود کردنی مهم‌ترین علت سرطان دهان مطرح شده است (6،1). تحقیقات جدید نشان داده که در شمال ایران 434 مورد جدید سرطان سر و گردن از سال 2004 تا 2008 گزارش شده است که 54 مورد ضایعات دهانی و بقیه سرطان حلق و حنجره بودند (8،7). تومور معمولاً در اثر یک سری جهش‌های متوالی در ژنوم انسان رخ می‌دهد و هر موتاسیون تا حدی تغییرات جدیدی در سلول ایجاد می‌کند. مواد شیمیایی، ویروس‌ها، باکتری‌ها و اشعه می‌توانند منجر به ایجاد جهش و تشکیل تومور شوند (9). رایج‌ترین شکل تفاوت ژنتیکی انسان (single nucleotide polymorphism) SNP می‌باشد که ممکن است در حساسیت فرد به ایجاد تومور نقش داشته باشد (9). در بعضی از موارد به دنبال آسیب‌های محیطی و عوامل شیمیایی، شکستن DNA رخ داده که قابل ترمیم توسط P53 نمی‌باشد لذا ژن‌های ناقص و ترمیم نشده توسط DNA تجمع یافته و منجر به ایجاد تومور می‌شود (10،9). پروتئین XRCC1 تحت عنوان پروتئین ترمیم کننده DNA یا cross xray repair complementing protein بوده که ژن آن روی کروموزوم 19q: 13/2 وجود دارد و دارای 17 اگزون و 16 اینترون است (10-12).

دو مسیر مهم ترمیم DNA شامل مسیر excisionBase (برش باز) و (برش نوکلئوتید) Nucleotide excisions می‌باشد. XRCC1 از شایع‌ترین پروتئین‌ها در مسیر Base بوده که به دلیل واکنش با لیگاز و پلی‌مراز نقش موثر در ترمیم DNA داشته و نقص‌های ایجاد شده در آن ناشی از رادیکال آزاد اکسیژن، یون‌های آزاد و عوامل آلكيله می‌باشد (13). XRCC1 بیش از 300 نوع

توالی پرایمرها در تصویر شماره 1 ذکر گردید. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR) در حجم 25 میکرولیتر شامل 2 میکرولیتر DNA ژنومی (100mg/ul)، 12/5 میکرولیتر ماستر میکس (Master mix PCR) و 1 میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها (جدول شماره 1) بوده که در نهایت با آب مقطر به حجم 25 میکرولیتر رسیده است.



تصویر شماره 1: تصویر مربوط به ژل آگارز 1% DNA ژنومی استخراج شده در خون افراد سالم

برنامه زمانی واکنش PCR به شرح (تصویر شماره 2) می‌باشد. برای بررسی کیفیت محصول PCR، هر کدام از نمونه‌ها با الکتروفورز ژل 1 درصد مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی ژنوتیپ و غربالگری ال‌ال ژن *XRCC1*، روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم محدود کننده PUVII و براساس پروتکل آنزیم محدود کننده ER.631، جایگاه (5-CAGCTG-3) را شناسایی کرده و هضم آنزیمی انجام گرفت. سپس محصولات PCR-RFLP به وسیله الکتروفورز بر روی ژل الکتروفورز 1/5 درصد (رویون، ایران) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به منظور تفسیر نتایج به دست آمده در این مطالعه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (Version.15) انجام شد. آزمون‌های آماری (X²)، odds Ratio (OR) انجام گرفت و همچنین پارامترهایی مانند، P و Confidence Interval (CI) نیز تعیین گردید.

خاصی مصرف نمی‌کردند، استفاده شد. رضایت‌نامه کتبی و پرسشنامه مربوط به افراد، آگاهانه توسط هر شخص تکمیل و امضا گردید. اطلاعات جمعیتی و عوامل خطر ابتلا به سرطان با استفاده از پرسش‌نامه ساختار کوتاه از پرونده افراد جمع‌آوری شد که تمامی گویه‌های پرسش‌نامه استاندارد و روایی و پایایی آن نیز تأیید شد. این اطلاعات شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، محل زندگی، شغل، سابقه بیماری در خانواده، سابقه مصرف دخانیات و ... می‌باشد. سپس DNA هر دو گروه استخراج گردید. لازم به ذکر است که افراد سالم از دهنده‌گان سالم خون از آزمایشگاه دکتر رجعیان انتخاب شدند که توسط پزشک عمومی و پاتولوژیست دهان معاینه شده و هیچ‌گونه بیماری سیستمیک و ضایعه دهانی نداشتند. افراد گروه مورد و شاهد از نظر سن و جنس یکسان‌سازی شدند.

استخراج DNA

استخراج DNA از نمونه خون افراد با استفاده از (Qiagen Kit, German) و روش salting out انجام شد، سپس کمیته و کیفیت DNA توسط دستگاه اسپکتوفتومر (Macherey-Nagel: MN919750) اندازه‌گیری گردید (20). میزان جذب (OD) هر نمونه در طول موج 260 و 280 نانومتر در نظر گرفته شد و سپس غلظت هر نمونه مشخص شده و نمونه‌های DNA در 20- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تعیین ژنوتیپ

تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز به روش هضم آنزیمی PCR-RFLP¹ انجام شد. تکثیر با استفاده از یک جفت پرایمر اختصاصی انجام گرفت و قطعه‌ای به طول 775 جفت باز تولید شد. پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار Gene Runner طراحی شدند و

1. Polymerase Chain Reaction- Fragment Length Polymorphism

نمونه‌ی مورد و شاهد یک محصول PCR تک باند اختصاصی بدون هیچ باند غیر اختصاصی دیگری تولید شد. نتایج RFLP مربوط به پلی مورفیسم rs1799782 ژن XRCC1 حضور دو باند 292 و 483 جفت بازی نشانه ژنوتیپ TT، وجود 292، 483 و 775 جفت بازی نشانه ژنوتیپ TC و حضور یک باند 775 جفت بازی نشانه ژنوتیپ CC می‌باشد که به ترتیب نماینده هموزیگوت موتانت، فنوتیپ‌های تیپ وحشی و هتروزیگوت هستند. نتایج بررسی نشان داد که از 47 نفر فرد بیمار، 20 نفر (42 درصد) دارای ژنوتیپ CC، 25 نفر (47 درصد) دارای ژنوتیپ CT و 5 نفر (11 درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند. در میان 59 نفر فرد سالم (گروه کنترل)، 39 نفر (66 درصد) دارای ژنوتیپ CC، 18 نفر (30 درصد) دارای فنوتیپ CT و 2 نفر (4 درصد) دارای ژنوتیپ TT بودند (جدول شماره 1).

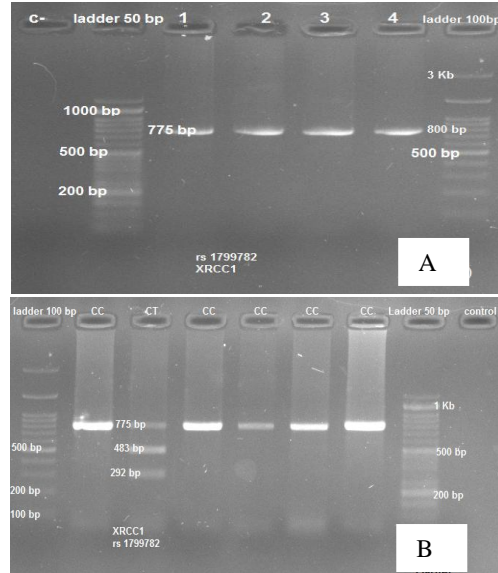
اگر دو گروه را براساس 3 ژنوتیپ با توجه به آزمون کای دو تحت آنالیز قرار دهیم تفاوت معنی‌دار است ($X^2 = 6/530, P \leq 0/0342$). در این مطالعه تفاوت توزیع ژنوتیپ TT، معنی‌دار بود ($P = 0/0176$) و با توجه به میزان OR به دست آمده ($1/2912 - 14/4632$) $CI = 95\%$ و ($OR = 4/3$)، این نتایج پیشنهاد می‌کند که ژنوتیپ (T/T)، خطر ابتلا به بیماری را افزایش دهد و یک فاکتور خطر محسوب می‌شود (جدول شماره 2). در ژنوتیپ TT، سپس CT+TT و CT به ترتیب بیشترین ریسک و احتمال ابتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان وجود داشت.

جدول شماره 1: فراوانی ژنوتیپ CC، CT، TT در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و افراد سالم

ژنوتیپ	تعداد (درصد)	ژنوتیپ	تعداد (درصد)	ژنوتیپ	تعداد (درصد)	نوع نمونه
CC	20 (43)	CT	25 (47)	TT	5 (11)	کارسینوم سلول سنگفرشی
CC	39 (66)	CT	18 (30)	TT	2 (4)	افراد سالم

جدول شماره 2: فراوانی ژنوتیپ پلی مورفیسم ژن XRCC1

ژنوتیپ	OR (95% CI)	سطح معنی داری
CC	1	-
CT	2/4619 (1/3517 to 4/4839)	*0/0032
TT	4/3214 (1/2912 to 14/4632)	*0/0176
CT+TT	2/6807 (1/5107 to 4/7567)	*0/0008



تصویر شماره 2: محصولات PCR و RFLP. A: محصولات PCR بر روی ژل آگارز 1/5% در کاسینوم سلول سنگفرشی دهان. B: ژل آگارز 1 درصد مربوط به RFLP جهت بررسی پلی مورفیسم rs 1799782 ژن XRCC1، DNA= M مارکر 100 جفت بازی. قطعات بازی 775، 292 و 483 جفت بازی قابل رویت است. افراد هموزیگوت طبیعی (CC)، هموزیگوت موتانت (TT) و افراد هتروزیگوت موتانت (TC) می‌باشند.

یافته ها

اطلاعات دموگرافیک در بیمار مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

در این مطالعه مورد - شاهدی، 109 نفر (50 فرد بیمار مبتلا به سرطان پستان و 59 فرد سالم (به عنوان گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن در افراد سالم $54/15 \pm 10/26$ سال، 35 مرد و 24 زن و میانگین سن در افراد بیمار $62/04 \pm 15/179$ سال، 36 مرد و 14 زن بوده است. هیچ اختلاف معنی‌داری از نظر سن و جنس بین دو گروه بیمار (Case) و کنترل وجود نداشت ($P > 0/05$).

ارتباط پلی مورفیسم XRCC1 با کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مرز (PCR) با استفاده از پرایمرهای ویژه‌ای برای تکثیر قطعات در ژن XRCC1 انجام شد. تمام DNAهای استخراج شده از هر دو

بحث

از نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم ژن *XRCCI* (rs1799782) در ریسک ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان موثر می‌باشد به طوری که آلل T به‌عنوان گروه خطر گزارش شد. اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد از نظر وجود آلل‌های TT (هموزیگوت موتانت) مشاهده گردید به طوری که در این مطالعه احتمال خطر ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در افرادی با وجود آلل TT و CT+TT و CT وجود دارد که به ترتیب 4/32، 2/68، 2/46 برابر افراد نرمال گزارش شده است. ناحیه سر و گردن به دلیل این که بیش‌تر در معرض عوامل کارسینوژن داخلی و خارجی قرار گرفته است، لذا مستعد ایجاد تغییر ژنومی و در نتیجه تغییر در عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌های موثر در ترمیم DNA است. از جمله ژن‌های ترمیم‌کننده DNA، *XRCCI* می‌باشد. *XRCCI* روی کروموزوم 19 وجود داشته و در صورت نقص در عملکرد آن در ایجاد و پیشرفت و پیش‌آگهی بدتر کارسینوم سلول سنگفرشی دهان موثر است (20، 21). از آن‌جا که در پلی‌مورفیسم ژنی عوامل محیطی مانند نژاد، منطقه جغرافیایی و ... نقش عمده‌ای دارند لذا نتایج متناقضی در مورد نقش این ژن در اتیولوژی کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در تحقیقات مختلف مشهود است (22، 23).

در مطالعه Farnebo و همکاران گزارش شد که پلی‌مورفیسم آلل‌های ترمیم‌کننده DNA شامل XPC، *XRCCI* و XPD ممکن است در ریسک ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و طول عمر افراد مبتلا به این سرطان موثر باشد و همکاری سینرژیک این ژن‌ها در ایجاد سرطان دهان نقش دارد (22).

در مطالعه Kietthubther و همکاران در جمعیت تایلندی ارتباط پلی‌مورفیسم 3، *XRCCI* را در ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، مطرح کرده اما ریسک

فراوانی الی

نتایج آزمایشات نشان داد که در بین افراد بیمار فراوانی الی‌های T و C به ترتیب 34 و 66 درصد و در افراد سالم به ترتیب 19 و 81 درصد بود. با توجه به نتیجه آماره χ^2 (X² = 5/031، P = 0/0249) و چون P کم‌تر از 0/05 می‌باشد، بنابراین ارتباط معنی‌داری در توزیع الی پلی‌مورفیسم rs1799782 ژن *XRCCI* بین دو گروه بیمار و کنترل وجود دارد (جدول شماره 3).

ارتباط بین پلی‌مورفیسم *xrcci*(rs1799782) با فاکتورهای بالینی - پاتولوژی

هیچ ارتباطی بین سن، جنس، محل تومور، نمای بالینی (اکزوفیتیک - اندوفیتیک)، درجه تمایز تومور، با پلی‌مورفیسم این ژن وجود نداشت (P > 0/05). سیگار کشیدن ارتباط مثبتی با الی TT در افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان داشت (95 CI: 4/49-10/1) درصد: (OR = 20/65) (جدول شماره 4).

جدول شماره 3: ارتباط آلل C، T (پلی‌مورفیسم *XRCCI*) با کارسینوم

آلل	مورد (درصد)	شاهد (کنترل) (درصد)	OR	سطح معنی‌داری
C	66	81	Ref=1	-
*T	34	19	2/1962 (1/147 to 4/2014)	0/0175

*: آلل T به‌عنوان گروه خطر در نظر گرفته شد.

جدول شماره 4: اطلاعات دموگرافیک و ریسک فاکتورها در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و گروه کنترل

متغیرها	شاهد (N=59)	مورد (N=50)	سطح معنی‌داری
سن			
>50	37	31	0/63
≤50	22	19	
جنس			
مرد	35	36	0/88
زن	24	14	
محل تومور			
زبان	-	22	-
لته	-	9	-
دیگر	-	19	-
نمای بالینی			
برجسته	-	35	0/09
فرورفته	-	15	
درجه تمایز تومور			
خوب تمایز یافته	-	27	-
متوسط	-	20	-
تا ضعیف	-	3	-
محل زندگی			
روستایی	25	22	0/6
شهری	34	28	
سیگاری			
بله	30	31	0/17
خیر	29	19	

در مطالعه حاضر این ارتباط بین پلی مورفیسم XRCC1 با حساسیت ابتلا به سرطان دهان، مشاهده شد. این گونه به نظر می‌رسد که افراد سیگاری در معرض تعداد زیادی از کارسینوژن‌ها قرار می‌گیرند. در مطالعه حاضر فراوانی آلل T، 34 درصد در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان و 19 درصد در گروه کنترل بوده است و بیشترین فراوانی آلل T در جمعیت چینی و یونانی مشاهده شد، اما در جمعیت آمریکایی و ترک فراوانی به ترتیب 5 و 6 درصد بوده است (21).

ز محدودیت‌های مطالعه حاضر استفاده از خون افراد سالم جهت گروه کنترل و کم بودن حجم نمونه می‌باشد لذا به نظر می‌رسد که با افزایش حجم نمونه و ارزیابی همزمان پلی مورفیسم چند ژن در سرطان دهان و استفاده از بافت دهانی به عنوان گروه کنترل شاید بتوان نتایج دقیق‌تری به دست آورد.

از نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم (rs-7997821) ژن XRCC1 در ریسک ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان مؤثر بوده و آلل TT (موتانت هموزیگوت) به عنوان ریسک خطر ایجاد سرطان دهان می‌باشد. در صورت مشاهده ژنوتیپ TT و TT+CT به ترتیب 4/32 و 2/68 بار ریسک خطر ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان بیش‌تر از افراد سالم است و پلی مورفیسم XRCC1 (rs1799782) ممکن است عامل خطر وابسته به قومیت باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل - بابل - ایران به خاطر حمایت مالی از این پروژه تشکر می‌کنند. نتایج این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی است.

References

1. Zhou C, Zhou Y, Li J, Zhang Y, Jiang L, Zeng X, et al. The Arg 194 trp polymorphism

خطر با پلی مورفیسم XRCC3 سه برابر بیش‌تر بوده است (23). Gal و همکاران ارتباط منفی بین پلی مورفیسم XRCC1 با طول عمر افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان پیدا کردند. آن‌ها ارتباطی بین پلی مورفیسم این ژن با سیر قهقرایی تومور پیدا نکردند، در حالی که ارتباط بین این پلی مورفیسم XRCC1 MET241 با سرطان دهان مثبت بود (24).

در مطالعه انجام شده در جمعیت ترکیه، پلی مورفیسم XRCC1 و Arg399Gln، ATrp و Arg194Trp مرتبط با ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان گزارش نشد و اختلاف آماری معنی‌داری در بروز آلل‌ها با جمعیت‌های دیگر دنیا مشاهده شد (25). Avci و همکاران در مطالعه‌ای دیگر در جمعیت ترکیه پلی مورفیسم XRCC1Arg399Gln و واریانت هموزیگوت XRCC3Th201met را بررسی کرده و گزارش نمودند که ممکن است ریسک فاکتور ابتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان باشد (26).

در مطالعه حاضر در بیان آلل‌های TT، CT، CC (هتروزیگوت و هموزیگوت موتانت) اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه مورد و کنترل وجود داشت. برخی از مطالعات ارتباط وجود آلل T در ریسک سرطان‌های مری و سر و گردن را گزارش کردند، اما مطالعات دیگر فقدان ارتباط را مطرح نمودند (27-30).

این نتایج متناقض می‌تواند به دلیل نوع سرطان، معیارهای ورود و خروج مطالعه، حجم نمونه، نوع نمونه مورد بررسی (خون، بلوک پارافینه و ...) و در نهایت تفاوت نژاد و منطقه جغرافیایی و وجود کارسینوژن‌های موجود در این جمعیت باشد. در برخی از مطالعات ارتباطی در مصرف سیگار و الکل با پلی مورفیسم XRCC1 وجود نداشت، اما در تحقیقات دیگر این ارتباط دیده شد (29,21).

in the x-ray repair cross-complementing group1 gene as a potential risk factor of oral

- cancer. A meta-analysis. *Tohoku J EXP Med* 2009; 219(1): 43-51.
2. Tabatabaei SH, Maddah A, Hacrian A, Akhavantafti M, Ardekani Mo, Zarmehi S. Epidemiology of squamous cell carcinoma in Yazd, Iran, From 2001 to 2011. *3dj* 2015, 4(4): 7-15.
 3. Seifi S, Shafaei SN, Nosrati K, Ariaeifar B. Lack of elevated HER2-neu expression in epithelial dysplasia and oral Squamous Cell Carinoma in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009; 10(4): 661-664.
 4. Subapriya R, Thangqvclu A, Mathvan B, Ramachandran CR, Nagini S. Assessment of risk factors for oral squamous cell carcinoma in Chidambaram, southern India. A case-control study. *Eur J Cancer Prev* 2007; 16(3): 251-256.
 5. Seyedmajidi M, Seifi, S, Moslemi D, Mozaffari SF, Gholinia H, Zolfaghari Z. Immunohistochemical expression of twist in oral Squamous cell carcinoma and its correlation with clinicopathologic factors. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(5): 964-669.
 6. Johnson N .Tobacco Use and Oral Cancer: A Global Perspective. *J Dent Educ* 2001; 65(4): 328-339.
 7. Nikakhlagh, S, Saki N, Hekmat shoar M, Sartipipor A, Saki S. Incidence of etiologic factors of head and neck in ahvaz. *Iran J Otorhinolaryngol* 2012; 24(67):85-90.
 8. Taziki MH, Fazel A, Salamat F, Sedaghat SM, Ashari M, Poustchi H et al. Epidemiology of head and neck cancers in northern Iran. A 10-year trend study from Golestan province. *Arch Iran Med* 2018; 21(9): 406-411.
 9. Seifi S, Shafaei S, Shafigh E, Sahabi SM, Ghasemi H. Myofibroblast stromal presence and distribution in squamous epithelial carcinomas, oral dysplasia and hyperkeratosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(2): 359-364.
 10. Ku CS, Loy EY, Salim A, Pawitan Y, Chia KS. The discovery of human genetic variations and their use as disease markers: past, present and future. *J Hum Genet* 2010; 55(7): 403-415.
 11. Rossel R, Wei J. Single nucleotide polymorphisms (SNPS) in non-small cell lung cancer (NSLC) Patients. *Oncologist* 2012; 17(12): 1484-1485.
 12. Kowalski M, Przyblowska K, Rusin P, Qizewski J, Morawiec-sztondera A, Kowalska AN. Genetic polymorphism in DNA base excision repair gene XRCC1 and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J EXP Clin Cancer Res* 2009; 28(1): 28-37.
 13. Kumar N,Moreno NC, Feltes BC, Menk CF, Van Houten B. Cooperation and interplay between batse atnd nucleotide excision repair pathways: from DNA excision to proteins. *Genet Mol Biol* 2020; 43(1 Suppl. 1): e20190104.
 14. Park JY, lee SY, Jeon HS, Bae NC, Chae SC, Joo S, et al. Polymorphism of the DNA repair gene XRCC1 and risk of primary lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(1): 23-27.
 15. Ratnasinghe LD, Abnet C, Qiao YL, Modali R, Stolzenbery-solomon R, Dong ZW, et al. Polymorphism of XRCC1 and risk of esophageal and gastric cardia cancer. *Cancer Letters* 2004; 216(2):157-164.
 16. Deligezer U, Dalay N. Association of the XRCC1 gene polymorphisms with cancer risk in Turkish breast cancer patients. *Exp Mol Med* 2004; 36(6): 572-575.
 17. Harasymczuk M, Gooding W, Kruk-zagajewska A, Wojtowicz J, Dworacki G,

- Tomczak H, et al. Head and neck squamous carcinomas with exophytic type of growth have the same prognosis after surgery and adjuant radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270(3): 10.
18. Shokrzadeh M, Fattahi I, Mohammadpour A, Mashhadban AH. Presence of CAGA gene and its antibiotic resistance pattern in *Helicobacter pylori* isolates. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 27(154): 60-72 (Persian).
 19. Nissar S, Sameer As, Rasool R, Chowdri NA, Rashid F. polymorphism of the DNA repair gene XRCC1, (Arg 1,4Trp) and its role in Kashmiri population: a case control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(5): 6385-6390.
 20. Chen L, Zhou D, Chen J, Yuan H. XRCC1 polymorphism and lung cancer risk in Caucasian populations:a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 14969-14976.
 21. Dylowerska A, Barczak W, Wagner A, Golusinski W, Suchorska WM. Association of DNA repair genes polymorphism and mutations with increased risk of head and neck cancer a review. *Med Oncol* 2017; 34(12): 197-205.
 22. Farnebo L, Stjernstrom A, Fredrikson M, Ansell A, Garvin S, Tunnell LK. DNA repair genes XPC, XPD, XRCC1 and XRCC3 are associated with risk and survival of squamous cell carcinoma of the head and neck. *DNA Repair (Amst)* 2015; 31: 64-72.
 23. Kietthubthew S, Sriplung H, Au WW, Ishida T. Polymorphism in DNA repair genes and oral squamous cell carcinoma in Thailand. *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209(1): 21-29.
 24. Gal TJ, Huang WY, Chen C, Hays RB, Schwartz SM. DNA repair gene polymorphisms and risk of second primary neoplasm and mortality in oral Cancer patients. *Laryngoscope* 2005; 115(12): 2221-2231.
 25. Mutlu P, Mutlu M, Yalcin S, Unsoy CS, Yaylaci A, Saylam G, et al. Detection of XRCC1 gene polymorphism in Turkish head and neck Squamous Cell Carcinoma patients: a Comparative analysis with different population. *J Buon* 2015; 20(2): 540-547.
 26. Avci H, Ergen A, Bieller ES, Ertugrul B, Cakmakoglu B.A strong relationship between oral squamous cell carcinoma and DNA repair genes. *Biochem Genet* 2017; 55(5-6): 378-386.
 27. Li S, Deng Y, Yon JP, Chen ZP, Peng QL, Huang XM, et al. XRCC1 Arg 399 Gln, Arg 194 Trp and Arg280 His polymorphisms in esophageal Cancer risk: a meta- analysis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(7):1880-1890.
 28. Flores-obando RE, Gollin SM, Rojin CC. Polymorphisms in DNA damage response genes and head and neck cancer risk. *Biomarkers*2010; 15(5): 379-399.
 29. Yuan H, Li H, Ma H, Niu Y, Wu Y, Zhang S, et al. Genetic polymorphisms in key DNA repair genes and risk of head and neck cancer in a Chinese population. *Exp Ther Med* 2012; 3(4): 719-724.
 30. Lou Y, Peng WJ, Cao DS, Xie J, Li HH, Jiang ZX. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and head and neck cancer risk: an update including 163444 subjects. *Plos One* 2013; 8(9): e74059.