ORIGINAL ARTICLE

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

Mohammad-Hossein Mosaedi[1],
Safoura Seifi[2],
Abbas Mohahammadpour[3],
Hamid Reza Nouri[4],
Ali Bijani[5]

[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 Institue, 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)

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 204 دی سال 1400 (48-40)

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

محمدحسین مساعدی[1]
صفورا سیفی[2]
عباس محمدپور[3]
حمیدرضا نوری[4]
علی بیژنی[5]

چکیده

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

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی، 50 فرد بیمار و 59 فرد سالم (کنترل) حضور یافتند که مقاطع پنج تا ده میکرون از بافت بلوک‌های پارافینه افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی و پنج سی‌سی خون محیطی افراد سالم در لوله حاوی EDTA جمع‌آوری شد. DNA ژنومی با استفاده از کیت (Qiagen Kit) استخراج شد و در نهایت با استفاده از RFLP-PCR بررسی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم انجام گرفت.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپی و فراوانی الل پلی مورفیسمی به‌طور معنی‌داری بین افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی و افراد گروه کنترل متفاوت بود (χ^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 معنی‌داری با ژنوتیپ TTداشت (OR = 20/65: 95 % CI: 4/49-10/1).

استنتاج: از نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم 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

کار سینوم سلول سنگفرشی دهان، شایع‌ترین تومور سر و گردن بوده که بیش از 90 درصد سرطان‌های سر و گردن را تشکیل می‌دهد(1). سرطان، سومین عامل مرگ در ایران بوده و سرطان دهان هشتمین دلیل مرگ و میر مردان در جهان را شامل می‌شود(2). در دو سوم موارد مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان دهان در کشورهای در حال

مولف مسئول: صفورا سیفی - بابل: دانشگاه دانشگاه علوم پزشکی بابل E-mail: sf_seify@yahoo.com
1. دانشجوی دندان پزشکی، مرکز پژوهش‌های 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 ایمونولوژی، 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

توسعه رخ می‌دهد(3). عوامل ژنتیک ومحیطی در اتیولوژی آن موثرند ولی تأثیر عوامل محیطی شامل نـژاد، منطقـه جغرافیایی، نوع مواد غذایی مصرفی و ... بیش‌تر گزارش شده است(۵،۴). در هند و جنوب شرقی آسیا، استفاده از تنباکوی جویدنی و سپس دودکردنی و betel quid در اتیولوژی آن نقش داشته است، امـا در ایـران اسـتفاده از تنباکوی دودکردنی مهم‌ترین علت سرطان دهان مطـرح شده است(6،1). تحقیقات جدید نشان داده که در شـمال ایران 434 مورد جدید سرطان سر و گردن از سال 2004 تا 2008 گزارش شده است که 54 مورد ضایعات دهـانی و بقیه سرطان حلق و حنجره بودنـد(8،7). تومـور معمـولاً در اثر یک سری جهش‌های متـوالی در ژنـوم انسـان رخ می‌دهد و هر موتاسیون تـا حـدی تغییـرات جدیـدی در سلول ایجاد می‌کند. مواد شیمیایی، ویروس‌ها، باکتری‌ها و اشـعه مـی‌توانـد منجـر بـه ایجـاد جهـش و تشـکیل تومور شوند(9). رایج‌ترین شکل تفـاوت ژنتیکـی انسـان (SNP (single nucleotide polymorphism مـی‌باشـد که ممکن است در حساسیت فرد به ایجـاد تومـور نقـش داشته باشد(9). در بعضی از موارد بـه دنبـال آسـیب‌هـای محیطـی و عوامـل شـیمیایی، شکسـتن DNA رخ داده کـه قابـل تـرمیم توسـط P53 نمـی‌باشـد لـذا ژن‌هـای نـاقص و تـرمیم نشـده توسـط DNA تجمـع یافتـه و منجر به ایجاد تومور مـی‌شـود(10،9). پـروتئین XRCC1 تحـت عنـوان پـروتئین تـرمیم‌کننـده DNA یـا cross xray repair complementing protein بوده کـه ژن آن روی کروموزوم 19q: 13/2 وجـود دارد و دارای 17 اگزون و 16 اینترون است(12-10).

دو مسیر مهم ترمیم DNA شامل مسیر excisionBase (برش باز) و (برش نوکلئوتیـد) Nucleotide excisions می باشـد. XRCC1 از شـایع‌ترین پـروتئین هـا در مسـیر Base بوده که به‌دلیل واکنش با لیگـاز و پلی‌مـراز نقـش موثر در ترمیم DNA داشته و نقص‌هـای ایجـاد شـده در آن ناشـی از رادیکـال آزاد اکسـیژن، یـون هـای آزاد و عوامل آلکیله می‌باشـد(13). XRCC1 بـیش از 300 نـوع پلی‌مورفیسم تـک نوکلئوتیـدی مختلـف را دارا بـوده و منجر به جایگزینی یک اسید آمینه با اسـید آمینـه دیگـر می‌شود. جایگزینی C با T (rs 1799782) کـه منجـر بـه تبدیل باقیمانده اسـید امینـه آرژنـین بـه تریپتوفـان شـده، باعـث اخـتلال در عملکـرد آن و کـاهش تـرمیم DNA می‌شود(12،11). شناسایی پلی‌مورفیسم ژنتیکی افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهـان عـلاوه بـر شـناخت مکانیسم بیماری، در شناسایی و غربالگری افـراد مسـتعد مبتلا به تومور و در نتیجه پیشگیری آن موثر است و ایـن پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی را می‌توان به عنوان یـک بیومارکر در جمعیت مورد استفاده قرار داد(14،13).

پلی‌مورفیسم *XRCC1* در سرطان‌های ریه و کولـون و معده گزارش شده است(15،14). در این مطالعه با توجه به نتایج متناقص پلی‌مورفیسم این ژن در تومورهای مختلـف و از آن‌جاکه نژاد و منطقـه جغرافیـایی در پلـی‌مورفیسـم آن موثر است، پلی‌مورفیسـم (1799782) *XRCC1* را در بلوک‌های پارافینه کارسینوم سلول سنگفرشی دهان بررسـی و به مقایسه آن با خون افراد سالم پرداخته شد(16).

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد- شاهدی، کـه بـا تأییـد کمیتـه اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شـد (code of ethics,IR.Mubabol.HRI.REC.1397.193)، به تعداد 50 بلوک پارافینه کارسـینوم سـلول سنگفرشـی دهان از آرشیو فایل پاتولوژی دانشکده دندان پزشکی از سـال 1382 تـا 1397 خـارج گردیـد و اطلاعـات بـالینی آن‌ها شامل، سن، جنس، محل (زبان- لثه- غیـره)، شـغل بیمار و نژاد، شهری- روستایی، وضعیت سیگار کشـیدن (همیشه- هرگز) و نمای بـالینی ضـایعه (اگزوفیتیـک یـا برجسته با سرعت رشد بالا و اندوفیتیک یا فرو رفتـه)، از پرونده‌ها خارج شد(19،18). بلوک‌های پارافینه مرتبط بـا عود و یا متاستاز کار سـینوم سـلول سنگفرشـی دهـان از مطالعه خارج شدند و گروه کنترل از 5 ml خون وریدی افراد سالم که هیچ‌گونه بیماری سیستمیک نداشـته و داروی

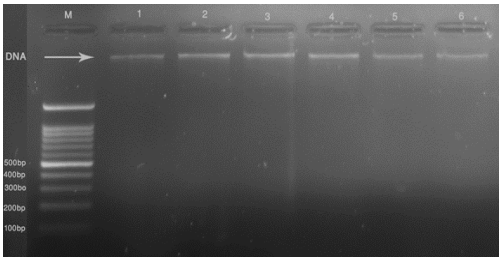
خاصی مصرف نمی‌کردند، استفاده شد. رضایت‌نامه کتبی و پرسشنامه مربوط به افراد، آگاهانه توسط هر شخص تکمیل و امضا گردید. اطلاعات جمعیتی و عوامل خطر ابتلا به سرطان با استفاده از پرسش‌نامه ساختار کوتاه از پرونده افراد جمع‌آوری شد که تمامی گویه‌های پرسش‌نامه استاندارد و روایی و پایایی آن نیز تأیید شد. این اطلاعات 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 دهندگان سالم خون از آزمایشگاه دکتر رجبعلیان انتخاب شدند که توسط پزشک عمومی و پاتولوژیست دهان معاینه شده و هیچ گونه 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 کمیت و کیفیت DNA توسط دستگاه اسپکتوفتومتر (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

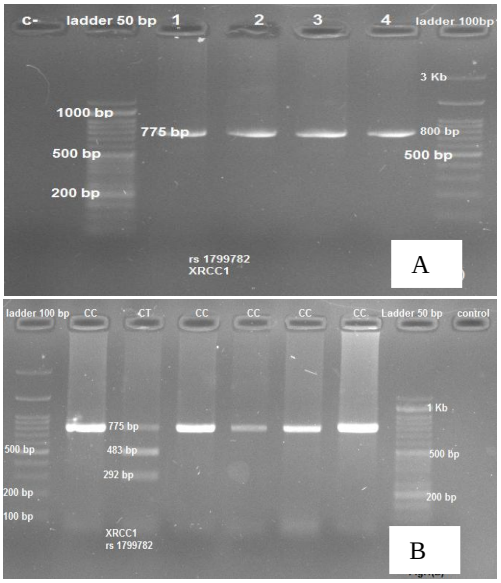
تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز به روش هضم آنزیمی PCR-RFLP [1] انجام شد. تکثیر با استفاده ازیک جفت پرایمر اختصاصی انجام گرفت و قطعه‌ای به طول 775 جفت باز تولید شد. پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار Gene Runner طراحی شدند و توالی پرایمرها در تصویر شماره 1 ذکر گردید. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) در حجم 25 میکرولیتر شامل 2 میکرولیتر DNA ژنومی (100mg/µl)، 12/5 میکرولیتر مستر 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 الل ژن *XRCC1*، روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم محدود کننده PUVII و براساس پروتکل آنزیم Catalog Number 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 (رویان، ایران) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به منظور تفسیر نتایج به‌دست آمده در این مطالعه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS (Version.15) انجام شد. آزمون‌های آماری (X2)، Chi-square و odds Ratio (OR) انجام گرفت و همچنین پارامترهایی مانند، P و Confidence Interval (CI) نیز تعیین گردید.

1. Polymerase Chain Reaction- Fragment Length Polymorphism



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) وافراد هتروزیگوت موتانت (TC) می باشند.

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 10/26 ± 54/15 سال، 35 مرد و24 زن و میانگین سن در افراد بیمار 15/179 ± 62/04 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 باکارسینوم سلول سنگفرشی دهان

واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مراز(PCR) با استفاده از پرایمرهای ویژه‌ای برای تکثیر قطعات در ژن *XRCC1* انجام شد. تمام DNAهای استخراج شده از هر دو نمونه‌ی مورد و شاهد یک محصول PCR تک باند اختصاصی بدون هیچ باند غیراختصاصی دیگری تولید شد. نتایج RFLP مربوط به پلی‌مورفیسم rs1799782 ژن *XRCC1* حضور دو باند 292 و483 جفت بازی نشانه ژنوتیپ TT، وجود 292، 483 و775 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) درای 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 (P≤0/0342، X2 = 6/530). در این مطالعه تفاوت توزیع ژنوتیپ TT، معنی‌دار بود (P= 0/0176) و باتوجه به میزان OR به‌دست 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 به‌ترتیب 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

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

جدول شماره 2: فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم rs1799782 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

فراوانی اللی

نتایج آزمایشات نشان داد که در بین افراد بیمار فراوانی الل‌های T و C به‌ترتیب 34 و 66 درصد و در افراد سالم به‌ترتیب 19 و 81 درصد بود. با توجه به نتیجه آماری Chi-square (P = 0/0249، X2 = 5/031) و چون P کم‌تر از 0/05 می‌باشد، بنابراین ارتباط معنی‌داری در توزیع اللی پلی‌مورفیسم rs1799782 ژن *XRCC1*، بین دو گروه بیمار و کنترل وجود دارد (جدول شماره 3).

ارتباط بین پلی مورفیسم (rs1799782)xrcc1 با فاکتورهای بالینی - پاتولوژی

هیچ ارتباطی بین سن، جنس، محل تومور، نمای بالینی (اگزوفیتیک - اندوفیتیک)، درجه تمایز تومور، با پلی‌مورفیسم این ژن وجود نداشت (P> 0/05). سیگار کشیدن ارتباط مثبتی با الل 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 *XRCC1*) با کارسینوم سلول سنگفرشی دهان

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

* : آلل T به عنوان گروه خطر در نظر گرفته شد.

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

متغیر ها		شاهد (N= 59)	مورد (N= 50)	سطح معنی داری
سن	>50	37	31	0/63
	≤50	22	19	
جنس	مرد	35	36	0/88
	زن	24	14	
محل تومور	زبان	-	22	-
	لثه	-	9	
	دیگر		19	
نمای بالینی	برجسته		35	0/09
	قرورفته	-	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	

بحث

از نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم ژن (rs1799782) *XRCC1* 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 به‌طوری‌که در این مطالعه احتمال خطر ایجاد کار سینوم سلول سنگفرشی دهان در افرادی با وجود آلل TT و CT+TT و CT وجود دارد که به‌ترتیب 4/32، 2/68، 2/46 برابر افراد نرمال گزارش شده است. ناحیه سر و گردن به دلیل این که بیش‌تر در معرض عوامل کار سینوژن 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، *XRCC1* می‌باشد. *XRCC1* 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، XRCC1 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، *XRCC1* را در ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، مطرح کرده اما ریسک

خطر با پلی‌مورفیسم *XRCC*3 سه برابر بیش‌تر بوده است(23). Gal و همکاران ارتباط منفی بین پلی‌مورفیسم *XRCC1* با طول عمر افراد مبتلا به کارسینوم سلول سنگفرشی دهان پیدا کردند. آن‌ها ارتباطی بین پلی‌مورفیسم این ژن با سیر قهقرایی تومور پیدا نکردند، در حالی که ارتباط بین این پلی‌مورفیسم XRCC1 MET241 با سرطان دهان مثبت بود(24).

در مطالعه انجام شده در جمعیت ترکیه، پلی‌مورفیسم 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 کار سینوم سلول سنگفرشی دهان باشد(26).

در مطالعه حاضر در بیان آلل‌های CC، CT، TT (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(30-27).

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 کار سینوژن‌های موجود در این جمعیت باشد. در برخی از مطالعات ارتباطی در مصرف سیگار و الکل با پلی‌مورفیسم *XRCC1* وجود نداشت، اما در تحقیقات دیگر این ارتباط دیده شد(29،21).

در مطالعه حاضر این ارتباط بین پلی‌مورفیسم *XRCC1* با حساسیت ابتلا به سرطان دهان، مشاهده شد. این‌گونه 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 پلی‌مورفیسم چند ژن در سرطان دهان و استفاده از بافت دهانی به عنوان گروه کنترل شاید بتوان نتایج دقیق‌تری به‌دست آورد.

از نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم (rs-7997821) ژن *XRCC1* در ریسک ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان مؤثر بوده و آلل TT (موتانت هموزیگوت) به‌عنوان ریسک خطر ایجاد سرطان دهان می‌باشد. در صورت مشاهده ژنوتیپ TT و CT+TT به ترتیب 4/32 و 2/68 بار ریسک خطر ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی دهان بیش‌تر از افراد سالم است و پلی‌مورفیسم (rs1799782) *XRCC1* 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 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 provice. 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 betwteen 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. Biomarkers2010; 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 polymophisms and head and neck cancer risk: an update including 163444 subjects. Plos One 2013; 8(9): e74059.