

تعیین درصد فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs139475791 در ژن HOX B13 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات

سیدعلی عبدالهی اسکویی^۱، زهرا طهماسبی فرد^۲، پریسا مکوندی^۳، غزال ده پور^۴

^۱ گروه زیست شناسی، واحد بناب، دانشگاه آزاد اسلامی، بناب، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران

^۳ گروه علوم زیستی دانشگاه پردیس بین الملل تبریز واحد ارس

^۴ گروه زیست فناوری دانشگاه آزاد اهواز، واحد اهواز

چکیده

مقدمه: سرطان پروستات دومین سرطان شایع و پنجمین عامل مرگ ناشی از سرطان مردان در سال ۲۰۱۲ در جهان شناخته شد. از میان عوامل ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات، ژن های دخیل در سم زدایی و حذف متابولیت های سمی از سلول نظیر ژن های خانواده بزرگ ژنی سیتو کروم P450 نقش اساسی در بیماری زایی این سرطان ایفا کرده و از این رو به عنوان هدفی جذاب به منظور شناسایی افراد مستعد ابتلا به سرطان پروستات شناخته می شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم های rs139475791 از ژن HOX B13 با سرطان پروستات در جمعیت ایرانی پرداخته است. مواد و روش ها: تحقیق حاضر از نوع موردی - شاهدهی متشکل از ۷۹ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۷۹ فرد سالم بعنوان گروه شاهد بود که پس از خونگیری از آنها DNAی ژنومی با روش salting out استخراج گردید و ژنوتایپ افراد به کمک روش PCR_RFLP تعیین شد. اطلاعات به دست آمده به کمک نرم افزار IBMSPSS_23 و از مونهای اماری X و رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل اماری قرار گرفت. یافته ها: در مورد پلی مورفیسم (694C>T) RS 139475791 گروه سرطانی ۴۲ مورد (۴۲٪) ژنوتایپ CC، ۴۳ مورد (۴۳٪) TT و ۱۵ مورد (۱۵٪) ژنوتایپ CT/TC را داشتند. در گروه کنترل ۶۷ مورد (۶۷٪) ژنوتایپ CC، ۲۶ مورد (۲۶٪) ژنوتایپ TT، ۷ مورد (۷٪) دارای ژنوتایپ CT/TC بودند. نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد که در سرطان پروستات، فراوانی ژنوتیپ های TT و CC در بالاترین درصد قرار دارد.

واژه های کلیدی: سرطان پروستات، ژنتیک، پلی مورفیسم، HOX B ۱۳.

مقدمه

در سرتاسر جهان، سرطان پروستات شایع‌ترین بدخیمی مردانه و چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان است. این به ۱,۴۱۴,۲۴۹ مورد جدید تشخیص داده شده و ۳۷۵,۰۰۰ مرگ سالانه در سراسر جهان به دلیل این بیماری در سال ۲۰۲۰ بالغ شد (۱).

خوشبختانه، بیشتر سرطان‌های پروستات به کندی رشد می‌کنند و درجه پایین با خطر نسبتاً کم و پرخاشگری محدود هستند (۲).

در بیشتر موارد علائم اولیه یا اولیه وجود ندارد، اما علائم دیررس ممکن است شامل خستگی ناشی از کم خونی، درد استخوان، فلج ناشی از متاستازهای ستون فقرات و نارسایی کلیوی ناشی از انسداد دو طرفه حالب باشد. تشخیص اساساً بر اساس آزمایش آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) و بیوپسی بافت پروستات با هدایت اولتراسوند ترانس رکتال (TRUS) است، اگرچه آزمایش PSA برای غربالگری همچنان بحث برانگیز است (۳).

روش‌های تشخیصی جدیدتر شامل سطوح PSA آزاد و کل، آزمایش ادرار PCA۳، امتیازدهی شاخص سلامت پروستات (PHI)، تست "۴"K، آزمایش آگروزوم، تجزیه و تحلیل ژنومی، تصویربرداری MRI، امتیازدهی PI RADS و بیوپسی‌های هدایت‌شونده فیوژن MRI-TRUS است (۴).

هنگامی که سرطان به پروستات محدود می‌شود، موضعی و بالقوه قابل درمان در نظر گرفته می‌شود. اگر بیماری به استخوان‌ها یا جاهای دیگر خارج از پروستات گسترش یافته باشد، می‌توان از داروهای ضد درد، بیس فسفونات‌ها، مهارکننده‌های لیگاند رتبه‌ای، درمان هورمونی، شیمی درمانی، رادیوداروها، ایمونوتراپی، پرتوهای متمرکز و سایر درمان‌های هدفمند استفاده کرد. نتایج به سن، مشکلات سلامتی مرتبط، بافت شناسی تومور، و وسعت سرطان بستگی دارد (۵).

علت سرطان پروستات نامشخص است، اما ژنتیک مطمئناً در آن دخیل است. سابقه ژنتیکی، قومیت و سابقه خانوادگی همگی در خطر ابتلا به سرطان پروستات نقش دارند (۶). به طور کلی، بیماران مبتلا به سرطان پروستات ژنتیکی یا ارثی تمایل به ایجاد بدخیمی‌های خود در سنین پایین‌تر دارند، پیشرفت سریع‌تری دارند، احتمال پیشرفت موضعی بیشتری دارند و احتمال عود بعد از جراحی بیشتر است. سرطان پروستات ارثی بالاترین وراثت‌پذیری را در بین سرطان‌های اصلی در مردان دارد (۷). سابقه خانوادگی سرطان پستان و تخمدان ارثی یا سندرم لینچ خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش می‌دهد که نشان دهنده یک ارتباط ژنتیکی است (۸). مردانی که در رده بالای ۱ درصد پرخاطر قرار دارند، تقریباً ۶ برابر در ابتلا به سرطان پروستات در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابند. مردانی که بستگان درجه یک (پدر یا برادر) مبتلا به سرطان پروستات دارند، دو برابر بیشتر از جمعیت عمومی در معرض خطر هستند (۹). خطر با برادر مبتلا بیشتر از پدر مبتلا افزایش می‌یابد.

اگر بستگان درجه اول بیماری زودرس (کمتر از ۵۵ سال) داشته باشند، خطر بیشتر افزایش می یابد. مردانی که دو نفر از بستگان درجه یک آنها مبتلا هستند، پنج برابر بیشتر در معرض خطر هستند. بیمارانی که سابقه خانوادگی قوی سرطان پروستات دارند، معمولاً در سنین پایین تر (۲،۹ سال) و با بیماری محلی پیشرفته تر به سرطان مراجعه می کنند (۱۰).

آنها همچنین پس از عمل جراحی رادیکال پروستاتکتومی خطر عود بیوشیمیایی بیشتری دارند. در ایالات متحده، مردان سیاه پوست بیشتر از مردان سفیدپوست یا اسپانیایی تبار تحت تأثیر قرار می گیرند و در سیاه پوستان کشنده تر است. بروز و مرگ و میر در مردان اسپانیایی تبار مبتلا به سرطان پروستات یک سوم کمتر از سفیدپوستان غیر اسپانیایی است. هیچ ژن واحدی مسئول سرطان پروستات نیست، اگرچه بسیاری از ژن ها در حال حاضر دخیل هستند. جهش در $BRCA1$ و به ویژه $BRCA2$ با سرطان سینه و سرطان پروستات مرتبط است. جهش $P53$ در سرطان پروستات موضعی نسبتاً نادر است و در بیماری متاستاتیک بیشتر دیده می شود. (۱۱) $P53$ به طور کلی یک ژن سرکوب کننده تومور در نظر گرفته می شود. فعالیت آن پروتئین $p21$ را تولید می کند که تقسیم سلولی را کند می کند. از دست دادن فعالیت $p53$ حساسیت آندروژن تومور را کاهش می دهد، تکثیر سلول های سرطانی پروستات را افزایش می دهد و باعث رشد تومور می شود. بنابراین، جهش $p53$ به طور کلی یک یافته دیرنگام و شوم در سرطان پروستات در نظر گرفته می شود (۱۲). امتیاز خطر ژنتیکی (GRS)، شامل نشانگرهای ژنتیکی پرخطر و SNP ها، برای کمک به طبقه بندی خطر سرطان پروستات، به ویژه در خانواده ها، پیشنهاد شده است. اما این نوع آزمایش هنوز برای تشخیص فردی بیمار آماده نیست. بیش از ۱۰۰ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNPs) و سایر ژن ها با افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات مرتبط هستند. اینها عبارتند از: ژن ارثی سرطان پروستات ۱، گیرنده های مختلف آندروژن و ویتامین D، $HPC1$ ، $HPC2$ ، $HPCX$ ، $CAPB$ ، $mut L$ ، همولوگ ۱ ($MLH1$)، همولوگ ۲ $mut S$ و ۶ (به ترتیب $MSH1$ و $MSH2$)، جداسازی $post meiotic$ افزایش ۲ ($PM2$)، هوموباکس $HOXB13$ ($B13$)، ایست بازرسی کیناز ۲ ($CHEK2$)، نیبرین (NBN)، پروتئین C ترمینال هلیکاز ۱ با $BRCA1$ ($BRI P1$)، آتاکسی تلانژکتازی جهش یافته (ATM)، خانواده ژن $TPRSS2-ERG$ ، $TPRSS2-ETS$ و $TPRSS2-ETV1/4$ که همگی تمایل به تقویت رشد سلول های سرطانی دارند (۱۳). از این رو، مطالعه حاضر در نظر دارد تا به تعیین درصد فراوانی ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم $rs139475791$ در ژن $HOXB13$ در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بپردازد.

روش اجرای پژوهش

این تحقیق در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی و بر روی مجموع ۱۵۸ نفر از مراجعه کنندگان به مرکز تحقیقات دستگاه ادراری-تناسلی بیمارستان امام خمینی تهران انجام گرفته است. اطلاعات مربوط به سن، جنس، قومیت و نیز سوابق ابتلا به

برخی بیماری های شایع از قبیل بیماری های قلبی- عروقی و دیابت از پرونده پزشکی بیماران گرفته شد سپس ۳CC از خون بیمار در یک لوله آزمایش حاوی (۳mg/ml EDTA) ریخته و به آرامی مخلوط گردید تا مانع عمل انعقاد شود. نمونه ها در روی یخ نگهداری شدند. نمونه خون با EDTA مخلوط شد تا از لخته شدن آن جلوگیری شود.

در مرحله اول اطلاعات بالینی بیماران باتوجه به فرمهای تهیه شده، کامل شد و رضایت نامه کتبی با دادن آگاهی کامل از افراد مورد نظر اخذ شده سپس نمونه گیری آغاز گردید.

ابتدا از افراد مورد بررسی ۵ میلی لیتر خون جهت استخراج DNA گرفته شد و به لوله های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ۰/۵ مولار ۲۰۰ میکرولیتر اضافه شد. سپس استخراج DNA بر طبق پروتکل استاندارد که در زیر به تفصیل توضیح داده شده است انجام گردید و نمونه های DNA تخلیص شده در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد. در ابتدا استخراج DNA انجام شد و سپس تکثیر ناحیه ای DNA به روش PCR صورت پذیرفت.

اولین مرحله برای انجام PCR، طراحی پرایمرهای مناسب جهت تکثیر قطعه مورد مطالعه می باشد. ویژگی های یک پرایمر مناسب عبارت است از:

اندازه مناسب: معمولا طول پرایمرها ۲۵ تا ۳۲ bp می باشد.

دمای ذوب مناسب (TM): معمولا TM پرایمرها ۵۰ تا ۷۵ درجه سانتی گراد است.

محتوای CG پرایمرها: در بهترین حالت ۶۰-۴۰ نوکلئوتیدهای موجود در یک پرایمر، CG می باشد.

بهتر است انتهای ۳ پرایمرها دارای باز آلی A یا T و انتهای ۵ آن دارای C یا G باشد.

برای طراحی پرایمرها در ابتدا اطلاعات مربوط به پلی مورفیسم، از دو سایت db SNP و snpedit جمع آوری گردید. پس از جمع آوری اطلاعات مربوط، توالی ناحیه مورد نظر که در برگیرنده پلی مورفیسم هدف بود از سایت db SNP استخراج و با قرار دادن توالی در سایت ۳ PRI MER، پرایمرهای اولیه انتخاب شد (شکل ۲-۳).

سپس پرایمرهای اولیه بوسیله نرم افزار Gene Runner (version ۵.۰.۳۹)، از نظر دما، میزان GC و ساختارهای ثانویه بررسی و طراحی شد. بعداز طراحی، پرایمرها در سایت هایی مانند NCBI و UCSC بررسی شده تا از اختصاصی بودن پرایمرها طراحی شده اطمینان حاصل شود. مشخصات هر یک از پرایمر های طراحی شده در جدول ۴-۳ شرح داده شده است.

جدول ۱. مشخصات از پرایمر های طراحی شده برای انجام PCR

Name	Sequence 5'→3'	TM	PCR product	RE	Digestion
RS139475791 forward	GAGATCTTGCGCCTCTTGTC	60.1 C	189bp	EaeI	100/89
RS139475791 reverse	TCTGACCATGCCTTTTCCTC	60.2 C			100/89

جدول ۲. سیکل های PCR برای پلی مورفیسم rs139475791

Stages	Temperature	Time	Cycle
predenaturation	۹۵ ° C	۵ دقیقه	۱ سیکل
Denaturation	۹۵ ° C	۱ دقیقه	۳۷ سیکل
Annealing	۵۸ ° C	۳۰ ثانیه	۳۷ سیکل
Extension	۷۲ ° C	۴۰ ثانیه	۳۷ سیکل
Final extension	۷۲ ° C	۷ دقیقه	۱ سیکل

برای تحلیل آماری در پژوهش حاضر، متغیرهای کمی با میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. فراوانی آلی و ژنوتیپی و ارتباط آلل ها و ژنوتیپ ها با بروز بیماری نیز به وسیله ی نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ با آنالیزهای آماری پیرسون، کای دو و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

در این تحقیق در کل ۲۰۰ نمونه شامل ۱۰۰ نمونه از بیماران مبتلا به سرطان پروستات و ۱۰۰ نمونه از افرادی که نتیجه نمونه برداری آنها در طی بررسی های پاتولوژیک منفی بود جمع آوری شدند، معیار انتخاب بیماران مبتلا به سرطان پروستات تشخیص این سرطان با کمک پزشک متخصص ارولوژی و تطست های تشخیصی بافت شناسی و مکمل است.

بیماران سرطانی بین سنین ۴۱-۸۲ با میانگین $\pm ۰/۹۹$ ۶۳/۲۱ سال و افراد کنترل در همین طیف سنی با میانگین $\pm ۰/۹۰$ ۵۵/۷۷ سال، بودند بر اساس گزارش پاتولوژی افراد بیمار ۴۷ نفر در STAGE I (۴۷٪) ۳۸ نفر در STAGE II (۳۸٪) ۷ نفر در STAGE III (۷٪) و ۸ نفر در STAGE IV (۸٪) قرار داشتند.

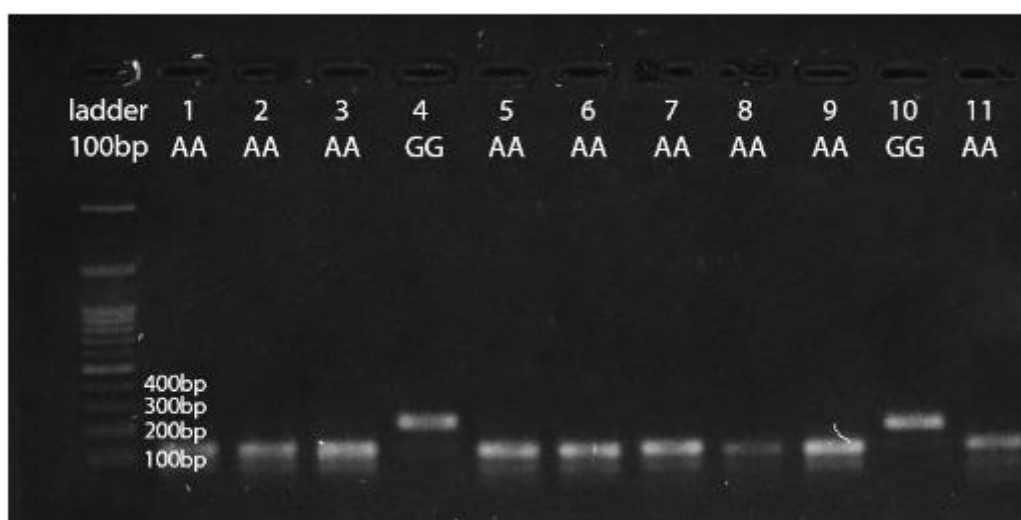
جدول ۳. مشخصات بالینی و آسیب شناختی مردان شرکت کننده در پژوهش

P value	طبقه سنی یا میانگین		محدوده	متغیر
	افراد سالم	افراد سرطانی		
۰/۰۱	$\pm ۰/۹۰$ ۵۵/۶۴	$۰/۹۹$ $\pm ۶۳/۲۱$	میانگین طیف سنی	سن
۰/۰۳	$۲۳/۶۱ \pm ۰/۳۷$	$۲۴/۷۱ \pm ۰/۲۵$	میانگین شاخص توده بدنی	BMI (kg/m ²)
۰/۰۰۱	$۱۵/۱۶ \pm ۱/۱۰$	$۳۱/۳۸ \pm ۲/۹۶$	میانگین غلظت سرمی	PSA total (nmol/L)
۰/۹۴۴	۳۲	۳۰	هرگز	سیگاری
	۳۹	۴۱	گهگاهی	
	۲۹	۲۹	مداوم	
		۴۷	درجه ۱	درجه سرطان
		۳۸	درجه ۲	
		۷	درجه ۳	
		۸	درجه ۴	
		۱۰	۴	درجه بندی گلیسون
		۱۵	۵	
		۱۲	۶	
		۳۷	۷	
		۱۹	۸	
		۷	۹	

بر اساس نتایج به دست آمده در جدول فوق اختلاف معنی دار در گروه ها متغیر سن مشاهده شد. به این معنا که با افزایش سن شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات دارند. از طرفی PSA سرمی نیز با سرطان پروستات ارتباط داشته و با افزایش هریک از این دو احتمال به این سرطان افزایش می یابد.

در این پژوهش به منظور بررسی پلی مورفیسم RS139475791 نمونه گیری از بین مردان مراجعه کننده با رعایت مسائل اخلاقی رضایت افراد انجام شد.

نتایج حاصل از هضم آنزیمی برای نمونه های سرطانی و کنترل پلی مورفیسم RS139475791 بدین ترتیب بود که، پس از تکثیر قطعه مورد نظر، نتایج PCR به وسیله الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲٪ تایید شده و سپس بخشی از آن ها برای انجام RFLP به وسیله آنزیم های محدودالایر استفاده شد و قطعات زیر به دست آمد.



شکل ۱: تصویر ژل آگارز حاصل از هضم آنزیمی تعدادی از نمونه های سرطانی و کنترل:

چاهک ۱ تا ۳: ژنوتایپ AA

چاهک ۴: ژنوتایپ GG

چاهک ۵ تا ۹: ژنوتایپ AA

چاهک ۱۰: GG

چاهک ۱۱: ژنوتایپ AA

آنالیز آماری نتایج به دست آمده **RS 139475791 (T<۶۹۴C)** نشان داد که پس از شمارش ژنوتایپ ها مشخص شد که در گروه سرطانی ۴۲ مورد (۴۲٪) ژنوتایپ CC، ۴۳ مورد (۴۳٪) ژنوتایپ TT و ۱۵ ورد (۱۵٪) ژنوتایپ CT/TC را داشتند. در گروه کنترل ۶۷ مورد (۶۷٪) ژنوتایپ CC، ۲۶ مورد (۲۶٪) ژنوتایپ TT، ۷ مورد (۷٪) بود. فراوانی ال T در نمونه های توموری ۵۰٪ و در نمونه های کنترل ۳۰٪ بود.

در خصوص ژنوتایپ CC مقدار PVALUE محاسبه شده برابر با ۰/۰۰۰۱ بود چون از حد بحرانی ۰/۰۵ پایین تر است لذا رابطه معنی دار آماوری بین اینژنوتایپ در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده شد. اما از نظر نسبت شانس ابتلا افراد بیمار ۳۵۷/۰ نسبت به افراد کنترل بودند که نشان دهنده بی تاثیر بودن این ژنوتایپ در استعداد ابتلا به سرطان پروستات است.

الاعات مربوط به ژنوتایپ TT موتانت در دو گروه سرطانی و کنترل نشان داد که برای این ژنوتایپ میزان P-VALUE برابر با ۰/۰۱۱ بود. که ایینترین حد بحرانی ۰/۰۵ می باشد بنابر این می توان گفت رابطه آماری معنی داری بین این ژنوتایپ و احتمال ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد. نسبت شانس افراد مبتلا به افراد شاهد نیز ۲/۱۴۷ به دست آمد که نشان دهنده تاثیر زیاد این ژنوتایپ در احتمال ابتلا به سرطان پروستات می باشد.

در مورد ژنوتایپ هتروزیگوت CT/TC مقدار P-VALUE برابر ۰/۰۷۱ بود که بالاتر از حد بحرانی است و نشان می دهد که رابطه آماری معنی داری بین دو گروه وجود ندارد. اما نسبت شانس ابتلا افراد بیمار ۲/۳۴۵ برابر است که نشان دهنده تاثیر

فراوان این ژنوتایپ در ایجاد بیماریست. خلاصه ای از نتایج نسبت شانس با درصد ژنوتایپهای محاسبه ده در جدول ۴ آورده شده است.

جدول ۴: نشان دهنده درصد ژنوتایپهای و نسبت شانس ابتلا در دو گروه بیمار و کنترل RS139475791

SNP/Genotype	Patients	Controls	p-value	Crude Odds ratio (95% CI)	Adjusted Odds ratio (95% CI)
CC	۴۲ (۴۲%)	۶۷ (۶۷%)	۰/۰۰۰۱	۰/۳۵۷	CI (۰/۲۰۱-۰/۶۳۴)
TT	۴۳ (۴۳%)	۲۶ (۲۶%)	۰/۰۱۱	۲/۱۴۷	CI (۱/۱۸۲-۳/۹۰۰)
CT/TC	۱۵ (۱۵%)	۷ (۷%)	۰/۰۷۱	۲/۳۴۵	CI (۰/۹۱۲-۶/۰۲۷)

آنالیز آماری نتایج به دست آمده پلی مورفیسم RS 138213191 (251G>A) نشان داد بدین ترتیب بود، پس از شمارش ژنوتایپ ها مشخص شد که در گروه سرطانی ۶۱ مورد (۶۱٪) ژنوتایپ GG، ۲۷ مورد (۲۷٪) ژنوتایپ AA و ۱۲ مورد (۱۲٪) ژنوتایپ AG/GA را داشتند. در گروه کنترل ۸۲ (۸۲٪) ژنوتایپ GG، ۱۲ مورد (۱۲٪) ژنوتایپ AA، ۶ مورد (۶٪) دارای ژنوتایپ AG/GA بودند. فراوانی ال ال g در نمونه های توموری ۰/۶۷ در نمونه های کنترل ۰/۸۵ بود. فراوانی ال ال A در نمونه های توموری ۰/۳۳ و در نمونه های کنترل ۰/۱۵ بود.

در خصوص ژنوتایپ GG مقدار PVALUE محاسبه شده برابر با ۰/۰۰۱ بود چون از حد بحرانی ۰/۰۵ پایین تر است لذا رابطه معنی دار آماری بین این ژنوتایپ در دو گروه بیمار و کنترل مشاهده شد.

اما از نظر نسبت شانس ابتلا افراد بیمار ۰/۳۴۳ نسبت به افراد کنترل بودند که نشان دهنده تاثیر منفی یا کاهش این ژنوتایپ در احتمال ابتلا به سرطان پروستات است.

اطلاعات مربوط به ژنوتایپ AA موتانت در دو گروه سرطانی و کنترل با نرم افزار SPSS 23 و آزمون مجذور کای مورد ارزیابی قرار گرفت. مقدار PVALUE محاسبه شده برای این ژنوتایپ برابر با ۰/۰۰۷ بود. که پایین تر از حد بحرانی ۰/۰۵ می باشد بنابراین می توان گفت رابطه معنی دار آماری بین این ژنوتایپ و احتمال ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد. نسبت ابتلا شانس افراد مبتلا به افراد شاهد نیز ۲/۷۱۲ به دست آمد که نشان دهنده تاثیر زیاد این ژنوتایپ در ایجاد سرطان پروستات می باشد.

در مورد ژنوتایپ هتروزیگوت AG/GA مقدار PVALUE برابر با ۰/۱۳۸ بود که بالاتر از حد بحرانی است و نشان می دهد که رابطه آماری معنی داری در این دو گروه وجود ندارد. اما نسبت شانس ابتلا افراد بیمار ۲/۱۳۶ برابر است که نشان دهنده تاثیر فراوان این ژنوتایپ در ایجاد بیماریست.

بحث و نتیجه گیری

تجزیه و تحلیل افراد مورد و شاهد نشان داد که این نوع با خطر سرطان پروستات و به ویژه سرطان پروستات زودرس و ارثی مرتبط است. شناسایی چندین نوع نادر نادر $HOXB13$ سرطان زایی را نشان می دهد. به نظر می رسد این گونه های نادر $HOXB13$ مستقل از آلل های خطر کروموزوم ۱۷ هستند که قبلاً در مطالعات ارتباط ژنومی شناسایی شده اند (۱۴).

ژن های HOX زیرخانواده ای از فاکتورهای رونویسی از خانواده هومئوپاکس هستند که با یک دامنه اتصال به DNA بسیار حفاظت شده یا همودومین مشخص می شوند. در انسان، چهار خوشه HOX وجود دارد که هر کدام تقریباً ۲۰۰ کیلوبایت بر روی کروموزوم های ۷ ($HOXA$)، کروموزوم های ۱۷ ($HOXB$)، کروموزوم های ۱۲ ($HOXC$) و کروموزوم های ۲ ($HOXD$) قرار دارند. ترکیب بیان هماهنگ شده HOX یک کد به اصطلاح HOX را ارائه می دهد که برای شکل گیری الگوی بدن حیوان ضروری است. ژن های درون هر خوشه HOX به طور موقت در طول توسعه بیان می شوند. ژن های ۳ زود در نواحی قدامی و پروگزیمال بیان می شوند، در حالی که ژن های ۵ در نواحی خلفی و دیستال دیر بیان می شوند. ژن های HOX در گروه پارالوگ ۱۳ اعضای زیرخانواده B شکمی چنین ژن هایی هستند که حوزه های بیانی خلفی دارند، از جمله در سیستم ادراری تناسلی در حال رشد در مهره داران. در حالی که پارالوگ های متعدد $HOX13$ در طول رشد جنینی پروستات بیان می شوند، $HOXB13$ سطح بیان بالایی را تا بزرگسالی در پروستات طبیعی و تا سطح کمتر در کولون دیستال حفظ می کند (۱۷-۱۵).

در مطالعه ای که توسط Economides و همکارانش انجام شد، موش هایی که از سلول های بنیادی جنینی با اختلال هدفمند در $HOXB13$ تولید شده بودند، ساختارهای ناشی از جوانه دم، از جمله نخاع و مهره های دم، با کاهش آپوپتوز به عنوان یک مکانیسم احتمالی، رشد بیش از حد داشتند. خصوصیات بیشتر این حیوانات، ناهنجاری های ظریف اما قطعی و خاص غده پروستات را نشان داد، اما شواهدی از ضایعات پرهئوپلاستیک نداشت.

مکانیسم هایی که جهش $HOXB13$ G۸۴E ممکن است برای ترویج سرطان پروستات عمل کند ناشناخته است. یک سرخ ممکن است با محل این تغییر در یک دامنه حفاظت شده از پروتئین $HOXB13$ که نشان داده شده است واسطه اتصال به اعضای خانواده پروتئین MEIS است، ارائه شود. تصور می شود که این اتصال تعامل پروتئین های HOX با DNA خاص یا سایر پروتئین ها را تعدیل می کند و بنابراین عملکرد HOX را به خوبی تنظیم می کند. بیان MEIS در همکاری با ژن های HOX در ایجاد سرطان خون دخیل است. درک اینکه چگونه G۸۴E بر تعامل بین $HOXB13$ و پروتئین های MEIS تأثیر می گذارد و این که چه تأثیری بر عملکرد $HOXB13$ -MEIS دارد، زمینه ای واضح برای تحقیقات آینده است (۲۱-۱۸).

مطالعات متعددی نقش $HOXB13$ را در بیولوژی پروستات طبیعی و سرطانی مورد بررسی قرار داده اند، اگرچه نتایج کاملاً متفاوتی به دست آمده است و $HOXB13$ هم به عنوان سرکوب کننده تومور و هم به عنوان انکوژن در پروستات و سایر سرطان ها

دخیل است. به عنوان مثال، نشان داده شده است که رشد رده سلولی سرطان پروستات LNCaP با بیان بیش از حد تجربی HOXB13 توسط ترانسفکشن و کاهش بیان درون زا HOXB13 توسط تداخل RNA سرکوب می شود. واضح است که HOXB13 از نظر فیزیکی با گیرنده آندروژن، یکی از مهم ترین تنظیم کننده های رشد و تمایز در بیولوژی پروستات طبیعی و سرطانی، تعامل دارد. آزمایش مستقیم با آلل GA4E برای تعیین تأثیر آن بر رشد و تمایز سلولی در سرطان پروستات ضروری است (۲۲).

ماهیت مکرر تغییر GA4E و عدم وجود هرگونه جهش کوتاه کننده در HOXB13 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات نشان دهنده مکانیسم سرطان زایی است که بیشتر با افزایش عملکرد (انکوژن) سازگار است تا با از دست دادن عملکرد (ژن سرکوبگر تومور). هم حذف و هم تقویت q2117 در نمونه های سرطان پروستات شرح داده شده است. با این حال، چنین آنالیزهایی باید در تومورهای حامل های شناخته شده GA4E HOXB13 انجام شود. مطالعات متعدد ویژگی پروستات سطح بالای بیان HOXB13 را نشان داده اند و به نظر می رسد این بیان در شکل گیری و پیشرفت سرطان پروستات حفظ می شود. تجزیه و تحلیل های اولیه ما نشان می دهد که تومورها در حامل های GA4E به بیان HOXB13 و حفظ آلل جهش یافته ادامه می دهند.

منابع

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Aug;19(8):1893-907.
2. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019 Dec;9(4):217-222.
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87-108.
4. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Prostate Cancer Development: Therapeutic Implications. *Medicines (Basel).* 2019 Jul 30;6(3).
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
6. Roberts MJ, Teloken P, Chambers SK, Williams SG, Yaxley J, Samarantunga H, Frydenberg M, Gardiner RA. Prostate Cancer Detection. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershan JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. *Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Jun 11, 2018.*
7. Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012 Nov;85 Spec No 1:S3-17.

۸. Sadeghi-Nejad H, Simmons M, Dakwar G, Dogra V. Controversies in transrectal ultrasonography and prostate biopsy. *Ultrasound Q*. 2006 Sep;22(3):169-75.
۹. Sivaraman A, Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):160-168.
۱۰. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, Gingrich JR, Wei JT, Gilhooly P, Grob BM, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R, Snider G, Roehrborn C, Sharifi R, Blank W, Pandya P, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T., Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):203-13.
۱۱. Lortol Y, Massard C, Fizazi K. Recent developments in treatments targeting castration-resistant prostate cancer bone metastases. *Ann Oncol*. 2012 May;23(5):1085-1094.
۱۲. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol*. 2002;4 Suppl 5:S3-S10.
۱۳. Jha GG, Anand V, Soubra A, Konety BR. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Jun;11(6):354-64.
۱۴. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol*. 2012 Mar-Apr;30(2):216-9.
۱۵. Rhoden EL, Averbeck MA. [Prostate carcinoma and testosterone: risks and controversies]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Nov;53(8):956-62.
۱۶. Kaiser A, Haskins C, Siddiqui MM, Hussain A, D'Adamo C. The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. *Curr Opin Oncol*. 2019 May;31(3):222-229.
۱۷. Wallner LP, DiBello JR, Li BH, Van Den Eeden SK, Weinmann S, Ritzwoller DP, Abell JE, D'Agostino R, Loo RK, Aaronson DS, Richert-Boe K, Horwitz RI, Jacobsen SJ. 5-Alpha Reductase Inhibitors and the Risk of Prostate Cancer Mortality in Men Treated for Benign Prostatic Hyperplasia. *Mayo Clin Proc*. 2016 Dec;91(12):1717-1726.
۱۸. Chau CH, Figg WD. Revisiting 5 α -reductase inhibitors and the risk of prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2018 Jul;15(7):400-401.
۱۹. Özkan TA, Cebeci OÖ, Çevik İ, Dillioğlugil Ö. Prognostic influence of 5 alpha reductase inhibitors in patients with localized prostate cancer under active surveillance. *Turk J Urol*. 2018 Mar;44(2):132-137.
۲۰. Locke JA, Bruchovsky N. Prostate cancer: finasteride extends PSA doubling time during intermittent hormone therapy. *Can J Urol*. 2010 Jun;17(3):5162-9.
۲۱. Park JJ, Lee HY, Shim SR, Lee SW, Kim KT, Kim JH. Prostate cancer specific mortality after 5 α -reductase inhibitors medication in benign prostatic hyperplasia patients: systematic review and meta-analysis. *Aging Male*. 2021 Dec;24(1):80-91.
۲۲. Vasselkiv JB, Ceraolo C, Wilson KM, Pernar CH, Rencsok EM, Stopsack KH, Grob ST, Plym A, Giovannucci EL, Olumi AF, Kibel AS, Preston MA, Mucci LA. 5-alpha reductase inhibitors and prostate cancer mortality among men with regular access to screening and health care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Mar 04.