

ارتباط پلی مورفیسم گیرنده ویتامین D (rs ۲۲۳۸۱۳۶) با سرطان روده بزرگ

اکرم صفائی*^۱، فاطمه رستمی^۲، مارال ارکانی^۳، خاتون کریمی^۴، الهام اربابی^۵، فاطمه خورشیدی^۶، میترا ایمان^۷، محسن واحدی^۸، سیدرضا محبی^۹، محمد وفاپی^{۱۰}، سیدرضا فاطمی^{۱۱}، محمدرضا زالی^{۱۱}

خلاصه

مقدمه: مطالعات بسیاری ثابت کرده‌اند که ویتامین D در رشد و تکثیر سلول‌های روده‌ی بزرگ نقش به‌سزایی دارد و پلی مورفیسم گیرنده این ویتامین با سرطان روده‌ی بزرگ رابطه‌ی معناداری دارد. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم گیرنده ویتامین D (rs ۲۲۳۸۱۳۶) در جامعه‌ی ایران و بررسی نقش این پلی مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در بیماران بزرگسال بود.

روش: مطالعه انجام شده از نوع مورد-شاهدی بود. با استفاده از روش PCR-RFLP، به‌صورت تصادفی ۱۱۲ نفر بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۱۱۲ نفر گروه شاهد (هماهنگ از نظر سن و جنس با بیماران)، مورد بررسی قرار گرفتند. تحلیل آماری با استفاده از آزمون χ^2 و نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم گیرنده ویتامین D (rs ۲۲۳۸۱۳۶) و افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ یافت نشد. نتایج آماری برای AG در مقابل GG به‌صورت، $OR=۰/۳۳-۱/۰۳$ ، $CI=۰/۳۳-۱/۰۳$ و برای AA در مقابل GG، به صورت $OR=۰/۲۹-۲/۱۷$ ، $CI=۰/۲۹-۲/۱۷$ ، به دست آمد. شیوع آلل جهش‌یافته در دو گروه بیمار و شاهد، مشابه بود ($OR=۰/۷۴$ و $CI=۰/۴۹-۱/۱۳$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که واریانت گیرنده ویتامین D rs ۲۲۳۸۱۳۶ فاکتور مهمی برای ابتلا به سرطان روده بزرگ نیست. با توجه به نتایج به‌دست آمده سن، وضعیت استعمال دخانیات و جنسیت فاکتور مستعدکننده‌ای برای افزایش خطر ابتلا به بیماری مذکور محسوب نمی‌شوند.

واژه‌های کلیدی: پلی مورفیسم، ژنتیک، نوپلاسم روده بزرگ، گیرنده ویتامین D

۱- کارشناس ارشد ژنتیک، ۲- کارشناس ارشد بیوشیمی، ۳- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، ۴- کارشناس ارشد مهندسی ژنتیک و اصلاح دام، ۵- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی مولکولی، ۶- کارشناس زیست‌شناسی سلولی مولکولی، ۷- کارشناس ارشد آمار زیستی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی ۸- دکتری و بیوسناسی پزشکی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران ۹- متخصص جراحی عمومی، انجمن استومی ایران، تهران ۱۰- دانشیار، بیماری‌های کبد و گوارش، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران ۱۱- استاد، بیماری‌های کبد و گوارش، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

* نویسنده مسؤول، آدرس: تهران، اوین، خیابان پروانه، بیمارستان طالقانی، طبقه ششم، مرکز تحقیقات کبد و گوارش • آدرس پست الکترونیک: akramsafaei.134@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۹/۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۰/۱/۳۱ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۲/۷

مقدمه

سرطان روده بزرگ (Colorectal Cancer: CRC)، سومین تومور شایع و چهارمین سرطان مرگ‌زا در جهان شرق است (۱). شیوع سرطان روده بزرگ در گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است و همچنین این سرطان با سن، رژیم غذایی، سابقه خانوادگی افراد، سیگار کشیدن، کم تحرکی، مصرف الکل و سطح ۲۵- هیدروکسی ویتامین D مرتبط می‌باشد (۲،۳).

چاقی و کلسیم دو فاکتور رژیم‌ی هستند که می‌توانند اثر پلی مورفیسم گیرنده‌های ویتامین D (VDR) روی افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ را تحت تأثیر قرار دهند. کلسیم، تشکیل فرم فعال ویتامین D را تنظیم می‌کند و ترشح اسید صفراوی، افراد را مستعد ابتلا به سرطان روده بزرگ می‌کند (۴). گیرنده ویتامین D، یک عضو از گیرنده‌هاست که با اتصال به لیگاند اختصاصی باعث تغییر بیان ژن‌های خاص در بافت‌های ویژه می‌شود (۵). پلی مورفیسم ویتامین D ممکن است، هر دو خطر وقوع و پیشرفت سرطان را تحت تأثیر قرار دهد. این گیرنده، جذب کلسیم توسط روده، التهاب، فعالیت ایمنی و متابولیسم استروژن را میانجی‌گری می‌کند (۶). فرم فعال ویتامین D (گیرنده آن VDR است)، کلید اصلی در تقسیم سلولی، تمایز و مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول است. این مولکول یک عامل مهارکننده‌ی حرکت سلول‌ها و رگ‌زایی است (۷). در مطالعات گذشته، اثر ضدسرطانی فرم فعال ویتامین D با اتصال به VDR، برای چندین سرطان گزارش شده است (۸،۹). نتایج مطالعه‌ای که در مورد ارتباط پلی مورفیسم‌های VDR و سرطان روده‌ی بزرگ در آمریکا انجام شد، ثابت کرد که واریانت‌های ژنتیکی ژن VDR با افزایش خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ مرتبط است (۱۰). جایگاه ژن گیرنده ویتامین D روی کروموزوم ۱۴-۱۲q۱۲

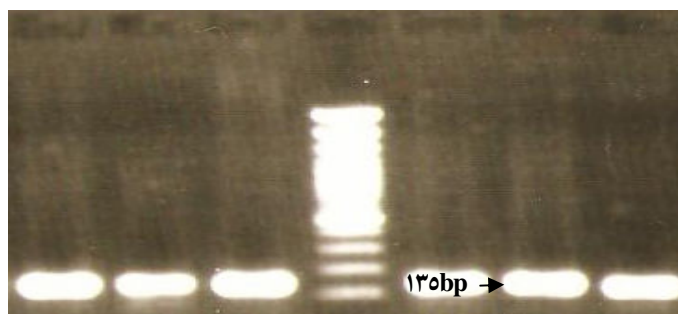
است (۱۱). تاکنون ۱۹۴ پلی مورفیسم از این ژن گزارش شده اما عملکرد بسیاری از این واریانت‌ها ناشناخته است (۱). یکی از این پلی مورفیسم‌ها، پلی مورفیسم در قسمت پروموتور ژن می‌باشد (rs ۲۲۳۸۱۳۶) که باعث کاهش سطح بیان mRNA می‌شود. در این پلی مورفیسم، در جایگاه ۲۳۰۰۵ پروموتور، آدنین جایگزین گوانین می‌شود (۱۱). هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم rs ۲۲۳۸۱۳۶ VDR در جامعه‌ی ایران و همچنین بررسی نقش این پلی مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در بزرگسالان می‌باشد.

روش بررسی

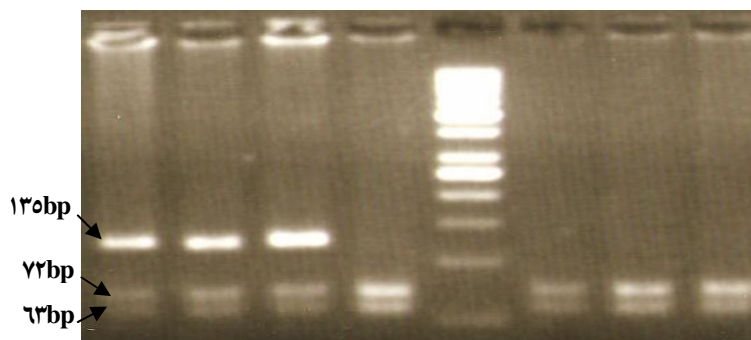
مطالعه انجام شده از نوع مورد-شاهدی بود. نمونه‌های مورد استفاده در این مطالعه طی سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ جمع‌آوری شدند. برای بررسی پلی مورفیسم در ژن rs ۲۲۳۸۱۳۶ VDR، ۱۱۲ نمونه خون از افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۱۱۲ نمونه خون از افراد شاهد در مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان طالقانی، جمع‌آوری شد تا برای استخراج DNA و بررسی‌های بعدی مورد استفاده قرار گیرد. از هر دو گروه شاهد و بیمار، اطلاعات مربوط به وضعیت استعمال دخانیات، سن و جنسیت، گرفته شد. افراد گروه شاهد، از لحاظ جنسیت و سن با افراد بیمار هم‌خوانی داشتند. روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتایپ، به کار گرفته شد. استخراج DNA با روش فنل- کلروفورم و رسوب‌گیری با اتانول انجام شد. پرایمرهای استفاده شده، برای تکثیر ناحیه ژنتیکی پلی مورفیسم مورد نظر پرایمر جلوبرنده (Forward) 5' CAGCATGCCTGTCC 3' و پرایمر معکوس (Reverse) 5' CCAGTACTGCCAGCTCCC 3' برای ایجاد محصولی به طول ۱۳۵ bp بود (۱۱). جهت PCR، تعداد ۳۵ سیکل

شامل سه باند bp ۶۳، ۷۲ و ۱۳۵ که نشان‌دهنده نوع هتروزیگوت، دو باند bp ۶۳ و ۷۲ که نشان‌دهنده هموزیگوت طبیعی و تک باند bp ۱۳۵ که نشان‌دهنده هموزیگوت جهش‌یافته بودند می‌باشد (۱۱). تست χ^2 به منظور به دست آوردن اختلاف فراوانی آلی بین گروه‌های بیمار و شاهد استفاده شد. با استفاده از آنالیز آماری، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه گردید و ارتباط بین پلی مورفیسم و بیماری مشخص شد. آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS ۱۶ انجام شد.

با برنامه ۱۰ دقیقه ۹۳ درجه، ۴۵ ثانیه ۹۳ درجه، ۲۵ ثانیه ۶۸ درجه، ۴۰ ثانیه ۷۲ درجه و ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه مورد استفاده قرار گرفت (۱۱). بعد از انجام PCR، برای اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر، تمامی نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز گردیدند (تصویر ۱، Gene Ruler 100 BP DNA Ladder، سپس باقی‌مانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم Bpu10I قرار گرفت. پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات مجدداً روی آگارز ۳ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند (تصویر ۲، Gene Ruler 50 BP DNA Ladder، باندهای مشاهده شده



تصویر ۱. محصولات PCR ژن *VDR rs 2238136*



تصویر ۲. محصولات RFLP ژن *VDR rs 2238136*

شدند. توزیع ژنوتیپی برای افراد گروه شاهد به صورت ۹ نفر هموزیگوت موتانت AA (۸٪)، ۴۹ نفر هتروزیگوت AG (۴۳/۸٪) و ۵۴ نفر هموزیگوت طبیعی GG (۴۸/۲٪) بود.

نتایج

ویژگی بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ و افراد گروه شاهد، در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. نمونه‌های DNA از ۱۱۲ فرد گروه بیمار و ۱۱۲ فرد گروه شاهد، برای ناحیه ژنی *VDR rs 2238136* تکثیر

میزان شیوع آلل A جهش یافته در گروه شاهد ۲۹/۹٪ و در افراد بیمار ۲۴/۱٪ محاسبه گردید که اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر فراوانی آللی مشاهده نشد ($OR=0/74$ $CI=0/49-1/13$).

نتایج برای هموزیگوت جهش یافته در مقابل هموزیگوت طبیعی (AA/GG) به صورت $CI=2/29-2/17$ $OR=0/8$ و برای هتروزیگوت در مقابل هموزیگوت طبیعی (AG/GG) به صورت $OR=0/59$ $CI=0/33-1/03$ محاسبه گردید.

توزیع ژنوتیپی برای گروه بیمار به صورت ۹ نفر (۸٪) هموزیگوت موتانت AA، ۳۶ نفر (۳۲/۱٪) هتروزیگوت AG و ۶۷ نفر (۵۹/۸٪) هموزیگوت طبیعی GG بود.

توزیع ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶ در دو گروه بیمار و شاهد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. با توجه به نتایج به دست آمده وضعیت استعمال دخانیات ($P=0/34$)، سن ($P=0/79$) و جنسیت ($P=0/68$) ارتباط معنی داری با سرطان روده بزرگ نداشتند.

جدول ۱. توزیع فراوانی افراد گروه های بیمار و شاهد بر اساس متغیرهای سن، جنس و وضعیت سیگار کشیدن

ویژگی	گروه شاهد (تعداد=۱۱۲)	گروه بیمار (تعداد=۱۱۲)
میانگین سن (سال)	۵۳/۸۹±۱۵/۰۲	۵۴/۴±۱۳/۶۸
جنسیت	مرد	۵۴ (۴۸/۲)
	زن	۵۸ (۵۱/۸)
وضعیت سیگار کشیدن	غیرسیگاری	۹۲ (۸۲/۱)
	سیگاری	۱۳ (۱۱/۶)
	استعمال قبلی سیگار	۵ (۴/۵)

اعداد داخل پرانتز نماینده درصد می باشند.

جدول ۲. نتایج نهایی حاصل از بررسی پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶ در دو گروه بیمار و شاهد

SNP	گروه شاهد (تعداد=۱۱۲)	گروه بیمار (تعداد=۱۱۲)	OR	CI (95%)	P value
پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶					
GG	۵۴ (۴۸/۲٪)	۶۷ (۵۹/۸٪)	۱*	—	—
AG	۴۹ (۴۳/۸٪)	۳۶ (۳۲/۱٪)	۰/۵۹	۰/۳۳-۱/۰۳	۰/۶۷
AA	۹ (۸٪)	۹ (۸٪)	۰/۸	۰/۲۹-۲/۱۷	۰/۰۶
مقایسه فراوانی آللی (%)					
G	۱۵۷ (۷۰/۱٪)	۱۷۰ (۷۵/۹٪)	۱*	—	—
A	۶۷ (۲۹/۹٪)	۵۴ (۲۴/۱٪)	۰/۷۴	۰/۴۹-۱/۱۳	۰/۱۶

* فرانس

بحث

در این مطالعه، احتمال ارتباط بین پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶ و سرطان روده بزرگ در بین ایرانیان بررسی شد.

ژن VDR رسپتور هسته‌ای برای ویتامین D3 را کد می‌کند (۱۱). کمپلکس VDR با رسپتور رتینوئید، هتروداایمر تشکیل داده و به منطقه‌ی پروموتور ژن‌های تنظیم‌کننده‌ی سیکل سلولی، متصل شده و به این ترتیب باعث کاهش سرعت تقسیم سلولی می‌شود (۱۳). به دلیل نقش‌های حیاتی VDR، پلی مورفیسم‌هایی در این ژن که باعث اختلال در کارکرد گیرنده مذکور می‌شوند، در افزایش خطر ابتلا به سرطان از جمله سرطان روده بزرگ، دخالت دارند (۱۴). شیوع آلل جهش‌یافته پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶، در جمعیت‌های اروپایی ۰/۲۸ درصد (۱۵)، ۰/۳۴ درصد (۱۱) و ۰/۳۲ درصد (۱۶) گزارش شده است. در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی آلل مغلوب، حدود ۰/۲۷ بود که با مطالعات مذکور، هم‌خوانی داشت. در این مطالعه، هیچ ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶ و سرطان روده‌ی بزرگ، مشاهده نشد ($P=0/186$). در واقع اختلاف معناداری در شیوع فراوانی آللی مغلوب بین افراد بیمار و شاهد وجود نداشت ($OR=0/74$ CI= $0/49-1/13$).

در مطالعات قبلی، ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم مذکور با سرطان‌های پروستات (۱۷) کولون (۱۸) و سینه (۱۹) گزارش شده است. در مطالعه‌ی در سال ۲۰۰۹، ارتباط بین پلی مورفیسم VDR و رابطه‌ی آن با سرطان روده‌ی بزرگ، پستان و پروستات بررسی شده که ارتباط معنی‌داری بین این پلی مورفیسم و سرطان‌های مذکور گزارش نشده است (۲۰). در مطالعه دیگری پلی مورفیسم VDR و سرطان روده‌ی بزرگ مورد بررسی قرار گرفته و افزایش خطر ابتلا به این بیماری برای حاملان این SNP (Single Nucleotide Polymorphism) مشاهده شده است (۲۱).

در پژوهشی دیگر که روی جمعیت آلمانی شامل ۲۵۶ نفر بیمار و ۲۵۶ نفر گروه شاهد انجام شده، ارتباط معنی‌داری بین سرطان روده‌ی بزرگ و پلی مورفیسم VDR rs ۲۲۳۸۱۳۶ گزارش نشده است (۱۱). بر اساس برخی مطالعات پلی مورفیسم‌های ناحیه‌ی ۳' ژن VDR در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ دخیلند (۲۲، ۱۰). در دو مطالعه جداگانه دیده شده که پلی مورفیسم‌های انتهای ۵' ژن VDR، تأثیری روی ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ ندارند (۲۳، ۲۴). از طرف دیگر در پژوهشی گزارش شده که در کسانی که فعالیت بدنی کمی دارند و در انتهای ۵' ژن VDR آن‌ها پلی مورفیسم وجود دارد، احتمال افزایش ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ بالاست (۲۵).

درست است که اختلافات زیادی در ارتباط با مطالعات مورد-شاهدی در مناطق مختلف دنیا وجود دارد، اما نتایج مطالعات گذشته بر وجود تأثیر پلی مورفیسم‌های ژن VDR روی سرطان روده‌ی بزرگ دلالت دارد (۲۸-۲۶). این اختلاف در مطالعات گوناگون می‌تواند ناشی از تفاوت در سطح بیان VDR باشد، به هر حال رژیم غذایی از قبیل کلسیم، ویتامین D و فعالیت بدنی می‌توانند روی سطح بیان گیرنده ویتامین D تأثیر بگذارند (۲۹)، هم‌چنین این اختلاف می‌تواند ریشه در اختلاف نژادی داشته باشد؛ یعنی ممکن است فاکتوری که در یک منطقه و در یک نژاد مشخص، عامل مستعدکننده برای ابتلا به بیماری است در نژاد دیگر و در یک منطقه‌ی جغرافیایی متفاوت، تعیین‌کننده نباشد. در مطالعات جدید بهتر است واکنش واریانت‌های VDR با دیگر فاکتورها از قبیل کلسیم، سطح سرمی فرم فعال ویتامین D و در معرض اشعه‌ی ماورای بنفش (UV) بودن در نظر گرفته شود. علاوه بر این، برای نتیجه‌گیری جامع‌تر، بهتر است دیگر پلی مورفیسم‌های ژن‌های مسیر ویتامین D مثل پروتئین‌های متصل شونده به ویتامین D از قبیل GC و CYP24A1 و CYP27B1 بررسی شوند (۲۰).

بررسی روی نمونه‌های بیشتر و همکاری چند مرکز و حتی چند ملیت را می‌طلبد.

سپاسگزاری

در انتها از بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ و افراد سالمی که در این مطالعه با ما همکاری کردند و هم‌چنین از مسئولین مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دلیل تأمین تمامی هزینه‌های این طرح پژوهشی کمال تشکر را داریم.

در مجموع در مطالعه‌ی حاضر هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم ۲۲۳۸۱۳۶ VDR rs و سرطان روده‌ی بزرگ یافت نشد. بر طبق نتایج به‌دست آمده در این مطالعه، فراوانی آللی این SNP با مطالعات گذشته در دیگر جوامع، هم‌خوانی داشت. فراوانی آلل موتانت، بین دو گروه بیمار و شاهد، تفاوت معناداری نداشت. درک نقش پلی مورفیسم‌های ژن VDR، هنوز در پرده‌هایی از ابهام می‌باشد و هر بار نتایج ضدونقیضی در مطالعات مختلف گزارش می‌شود و

References

- Li C, Li Y, Gao LB, Wang Y, Zhou B, Li M, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer in a Chinese Population. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 634–9.
- Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; 9(3): 227–31.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 107–9.
- Wong HL, Seow A, Arakawa K, Lee HP, Yu MC, Ingles SA. Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese. *Carcinogenesis* 2003; 24(6): 1091–5.
- Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(2): 115–27.
- Uitterlinden AG, Fang Y, Meurs JB, Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90(1-5): 187–93.
- Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1170–80.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(9): 684–700.
- Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320(15): 980–91.
- Slatter ML, Yakumo K, Hoffman M, Neuhausen S. Variants of the VDR gene and risk of colon cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(4): 359–64.
- Flügge J, Krusekopf S, Goldammer M, Osswald E, Terhalle W, Malzahn U, Roots I. Vitamin D receptor haplotypes protect against development of colorectal cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(11): 997–1005.
- Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 2006; 58(4): 685–704.
- Schmidt J, Wittenhagen P, Horder M. Molecular effects of vitamin D on cell cycle and oncogenesis. *Ugeskr Laeger* 1998; 160(30): 4411–4.

14. Slattery ML, Herrick J, Wolff RK, Caan BJ, Potter JD, Sweeney C. CDX2 VDR Polymorphism and Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(12): 2752–5.
15. Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associated with adult height. *J Med Genet* 2005; 42(3): 228–34.
16. Hughes D, Hlavatá I, Soucek P, Pardini B, Naccarati A, Vodickova L, et al. Variation in the Vitamin D Receptor Gene is not Associated with Risk of Colorectal Cancer in the Czech Republic. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42: 149–54.
17. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(2): 166–70.
18. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(23): 1765–71.
19. Grundberg E, Brandstrom H, Ribom EL, Ljunggren O, Kindmark A, Mallmin H. A poly adenosine repeat in the human vitamin D receptor gene is associated with bone mineral density in young Swedish women. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(5): 455–62.
20. McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 111–32.
21. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res* 2001; 16(7): 1256–64.
22. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CI, Bigler J, Farin FM, et al. Vitamin D polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10(8): 869–74.
23. Ingles SA, Wang J, Coetzee GA, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(7): 607–14.
24. Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N, Gunter E, Garcia-closas M, Rothman N, et al. Vitamin D, calcium and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(12): 1267–74.
25. Slattery ML, Murtaugh M, Caan B, Ma KN, Welff R, Samowitz W. Associations between BMI, energy intake, energy expenditure, VDR genotype and colon and rectal cancers (United States). *Cancer Causes Control* 2004; 15(9): 863–72.
26. Park K, Woo M, Nam J, Kim JC. Start codon polymorphisms in the vitamin D receptor and colorectal cancer risk. *Cancer Lett* 2006; 237(2): 199–206.
27. Kadiyska T, Yakulov T, Kaneva R, Nedin D, Alexandrova A, Gegova A, et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer in Bulgaria. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(4): 395–400.
28. Ochs-Balcom HM, Cicek MS, Thompson CL, Tucker TC, Elston RC, Jplummer S, et al. Association of vitamin D receptor gene variants, adiposity and colon cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29(9): 1788–93.
29. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE, Hollis BW, Hough HL, et al. Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women. *Epidemiology* 1998; 9(5): 535–9.

Association of Vitamin D Receptor Polymorphism (VDR rs 2238136) with Colorectal Cancer

Safaei A., M.Sc.^{1*}, Rostami F., M.Sc.², Arkani M., M.Sc.³, Karimi Kh., M.Sc.³, Arbabi E., M.Sc.⁴, Khorshidi F., M.Sc.⁵, Iman M., B.Sc.⁶, Vahedi M., M.Sc.⁷, Mohebbi S.R., Ph.D.⁸, Vafaei M., M.D.⁹, Fatemi S.R., M.D.¹⁰, Zali M.R., M.D.¹¹

1. Master of Genetics, 2. Master of Biochemistry, 3. Master of Microbiology, 4. Master of Genetic Engineering and Animal Breeding, 5. Master of Molecular & Cell Biology, 6. Bachelor of Molecular & Cell Biology, 7. Master of Biostatistics, 8. Ph.D. in Virology, Research Center for Gastroenterology and liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran. Iran
10. Associate Professor of Gastrointestinal Diseases, Research Center for Gastroenterology and liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran. Iran

11. Professor of Gastrointestinal Diseases, Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author; e-mail: akramsafaei.134@gmail

(Received: 23 Nov. 2010 Accepted: 27 April 2011)

Abstract

Background & Aims: Many studies have demonstrated that Vitamin D has an important role in cell growth and proliferation and vitamin D receptor polymorphism has significant relationship with colorectal cancer (CRC). The aim of this study was to assess the incidence of VDR rs 2238136 polymorphism in Iranian population and to investigate the relationship between this single nucleotide polymorphism (SNP) and increased risk of CRC.

Method: In this case-control study, genotyping of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR rs2238136) was determined in a series of 112 colorectal cancer patients and 112 controls by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism genotyping assays (PCR-RFLP). Statistical analysis was done through SPSS 16.

Results: VDR polymorphism (rs 2238136) had no significant relationship with CRC risk. The result of statistical analysis for the genotype AG compared with GG was OR=0.59, CI=0.33-1.03 and for AA versus GG was OR=0.8, CI=0.29-2.17. Incidence of mutant allele in patients and controls did not show significant difference (OR=0.74, CI=0.49-1.13).

Conclusion: These findings suggest that VDR (rs 2238136) is not associated with increased risk of CRC. Moreover age, sex and smoking are not predisposing factors for increased risk of CRC.

Keywords: Colorectal neoplasms, Vitamin D, Receptors, Genetic Polymorphism

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2012; 19(1): 1-8

