

بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ با سرطان روده بزرگ

مارال ارکانی^۱، اکرم صفائی^۲، خاتون کریمی^۳، محسن واحدی^۴، سید رضا محبی^۵، سید رضا فاطمی^۶،
دکتر محمد وفائی^۷، محمدرضا زالی^۸

^۱ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ دکتری پروتئومیکس، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۳ کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۴ دکتری آمار زیستی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۵ دکتری ویروس شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش، بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۶ دانشیار، فوق تخصص بیماری‌های کبد و گوارش، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۷ متخصص جراحی عمومی، انجمن استومی ایران، تهران، ایران
^۸ استاد، فوق تخصص بیماری‌های کبد و گوارش، مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نشانی نویسنده مسؤل: تهران، اوین، خیابان پروانه، بیمارستان طالقانی، طبقه ششم، مرکز تحقیقات کبد و گوارش، دکتر اکرم صفائی
E-mail: akramsafaei.134@gmail.com

وصول: ۹۰/۸/۱۵، اصلاح: ۹۰/۱۰/۲۷، پذیرش: ۹۱/۱/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: فاکتور رشد شبه انسولین ۱، نقش مهمی در تقسیم رشد سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول ایفا می‌کند. پلی مورفیسم در این ژن سطح این هورمون را تغییر می‌دهد. این تغییر در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ مؤثر است. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IS ۵۷۴۲۶۱۲) در جامعه ایران و بررسی نقش این پلی مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موردی-شاهدی، به صورت تصادفی ۱۱۰ نمونه خون بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۱۱۰ نمونه خون گروه شاهد مورد تحقیق قرار گرفت؛ و با روش PCR-RFLP تعیین ژنوتیپ شد. جهت تحلیل آماری از آزمون کای دو و نرم افزار SPSS ۱۶ استفاده شد.

یافته‌ها: نسبت شانس برای ژنوتیپ هتروزیگوت CT در مقابل ژنوتیپ طبیعی CC، $۱/۳$ ($۶/۳۷-۰/۳$)= فاصله اطمینان ۹۵ درصد؛ $P=۰/۹۹$ و برای ژنوتیپ موتانت TT در مقابل ژنوتیپ طبیعی CC نسبت شانس صفر محاسبه گردید. شیوع آلل موتانت T، به طور متوسط ۲/۵ درصد محاسبه گردید. ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IS ۵۷۴۲۶۱۲) و افزایش ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ یافت نشد ($P=۰/۹۲$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهد که واریانت ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IS ۵۷۴۲۶۱۲)، فاکتور مستعدکننده‌ای برای ابتلا به سرطان روده بزرگ نمی‌باشد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۱۹/ شماره ۱/ صص ۱۱۵-۱۰۹).

واژه‌های کلیدی: فاکتور رشد شبه انسولین، پلی مورفیسم، سرطان روده بزرگ.

مقدمه

سرطان روده بزرگ، سومین تومور شایع و چهارمین سرطان مرگ‌زا در جهان شرق است (۱). شیوع این سرطان در گروه‌های نژادی مختلف متفاوت است؛ و با سن، رژیم غذایی، سابقه خانوادگی افراد، سیگار کشیدن، کم‌تحرکی، مصرف الکل مرتبط می‌باشد (۲). یکی دیگر از عوامل ایجاد سرطان روده بزرگ پولیپ‌ها هستند. پولیپ‌ها دسته‌ای از سلول‌ها است که در مرکز کولون رشد می‌کنند. این پولیپ‌ها ممکن است تبدیل به تومورهای بدخیم شوند (۳). در کنار همه این عوامل، از نقش فاکتورهای ژنتیکی در گسترش بدخیمی‌های روده بزرگ نمی‌توان چشم‌پوشی کرد. یکی از مسیرهایی که پلی مورفیسم ژن‌های دخیل در آن با سرطان روده بزرگ مرتبط می‌باشد، مسیر سیگنالینگ انسولین است (۴). یکی از پروتئین‌های دخیل در مسیر سیگنالینگ انسولین، فاکتور شبه انسولین ۱ می‌باشد. این پروتئین از یک سو تقسیم سلولی را تحریک کرده (۵) و از طرف دیگر مانع مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود (۶,۷). این پروتئین ۵۰ درصد مشابه انسولین است و می‌تواند به رسپتور انسولین متصل شده؛ و پیام رشد و تکثیر سلول‌ها را شدت بخشد (۸).

ژن IGF1، ۸۵ KB از بازوی بزرگ کروموزوم ۱۲ را اشغال کرده است. فعالیت این پروتئین توسط پروتئین متصل شونده به فاکتور شبه انسولین (IGFBP) کنترل می‌شود (۹).

کسانی که سطح IGF1 در آنها بالاست ۲/۵ برابر بیشتر در معرض ابتلا به سرطان روده بزرگ هستند (۱۰,۱۱). عوامل متعددی مانند رژیم غذایی، سبک زندگی، فاکتورهای ژنتیکی و BMI (Body Mass Index) در کنترل سطح IGF1 دخیل است (۱۲). به دلیل تأثیرات IGF1 در تکثیر و تمایز سلولی سلول‌های روده بزرگ در محیط آزمایشگاهی و در سیستم بیولوژی و تأثیر آن در بروز چاقی و مقاومت به انسولین (۱۳)، واریانت‌های

ژنتیکی در ژن این پروتئین کاندیدای مناسبی برای مطالعات در ارتباط با سرطان روده بزرگ هستند (۱۴). به طوری که در مطالعه موردی - شاهدهی که در آسیا روی پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ انجام شد ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم مذکور و سرطان روده بزرگ گزارش گردید (۱۵).

بعد از اتصال IGF1 به رسپتورش از یک طرف با فعال شدن RAS (Rat Sarcoma)؛ عضو پروتئینی در مسیر سیگنال رشد) تقسیم سلولی تحریک می‌شود؛ و از طرف دیگر با کاهش سطح سیتوکروم C روی فعالیت کاسپازها تأثیر گذاشته و اپوپتوز را مهار می‌کند. همچنین باعث متاستاز و مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شود (۱۶).

در پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ در جایگاه ۵۳۳ پروموتور، نوکلئوتید تیمیدین جایگزین سیتوزین می‌شود که روی میزان ترشح این هورمون تأثیر می‌گذارد (۱۵).

تا کنون گزارشی در مورد این پلی مورفیسم در جامعه ایران ارائه نشده است. لذا این مطالعه با هدف ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ و بررسی نقش این پلی مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موردی - شاهدهی ۱۱۰ نمونه کنترل و ۱۱۰ نمونه بیمار که از نظر سن و جنس همخوانی داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران شامل افرادی بودند که از نظر پاتولوژی و علائم بیماری، مبتلا به سرطان روده بزرگ بودند و افراد کنترل کسانی انتخاب شدند که دارای نتایج کلونوسکوپی و پاتولوژی منفی برای سرطان روده بزرگ بودند. به کلیه افراد در مورد نحوه استفاده از نتایج و داوطلبانه بودن حق شرکت یا عدم شرکت در این

و شاهد استفاده شد. با استفاده از آنالیز آماری، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵ درصد (CI) محاسبه و ارتباط بین پلی مورفیسم و بیماری مشخص گردید. آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS ۱۶، انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۱۰ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۱۱۰ فرد گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت مرد به زن در گروه بیمار ۰/۹۶ و در گروه شاهد ۰/۸۳ بود. اکثر افراد بیمار و شاهد، غیر سیگاری بودند (جدول ۱).

نمونه‌های DNA افراد گروه بیمار و افراد گروه شاهد، برای ناحیه ژنی IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ تکثیر شد. در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم، ژنوتایپ هموزیگوت موتانت TT مشاهده نشد. ۳ نفر هتروزیگوت CT (۲/۷ درصد)، ۱۰۷ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۹۷/۴ درصد) بودند. در توزیع ژنوتیپی افراد بیمار، ۲ نفر هموزیگوت موتانت TT (۱/۸ درصد)، ۲۹ نفر هتروزیگوت CT (۳/۶ درصد)، ۱۰۴ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۹۴/۵ درصد) بودند. توزیع ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۵۷۴۲۶۱۲ IS در دو گروه بیمار و شاهد در جدول ۲ نشان داده شده است.

میزان شیوع آلل T موتانت در گروه بیمار ۳/۶ درصد و در افراد کنترل ۱/۴ درصد محاسبه گردید. اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر فراوانی آلی مشاهده نشد (۰/۷۱-۱۰/۴۲) = فاصله اطمینان ۹۵ درصد ۰/۱ = نسبت شانس (P=۰/۱۲). نسبت شانس برای ژنوتیپ هموزیگوت موتانت در مقابل هموزیگوت طبیعی (TT/CC) ۰/۱ و برای هتروزیگوت در مقابل هموزیگوت طبیعی (CT/CC) ۱/۳ (۶/۲۷-۰/۳) = فاصله اطمینان ۹۵ درصد محاسبه گردید.

مطالعه توضیح داده شد و فرم رضایتنامه کتبی از بیماران و داوطلبین شاهد اخذ گردید. فرم رضایتنامه کتبی اخلاقی، توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات کبد و گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تصویب قرار گرفت. نمونه خون محیطی به میزان ۵ سی سی جهت انجام آزمایشات ژنتیکی PCR-RFLP گرفته شد. نمونه‌های مورد استفاده در این مطالعه در مدت آذر ماه ۱۳۸۷ تا تیر ماه ۱۳۸۹، جمع‌آوری شدند و برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت.

در مورد افراد بیمار و کنترل اطلاعاتی شامل وضعیت استعمال دخانیات، سن و جنسیت تهیه شد استخراج DNA با روش فنل - کلروفورم و رسوب‌گیری با اتانول انجام شد و روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتایپ، به کار گرفته شد. پرایمرهای به کار گرفته شده در این آزمایش، پرایمر پیش برنده

5'GACAGTGACAGGCAGCCTAGTAGAAG3' پرایمر معکوس
5'CTGGGCATGAAGACACAAACG3' برای تکثیر
قطعه ۴۱۰ bp بودند.

برنامه PCR، شامل ۳۵ سیکل با برنامه ۱۰ دقیقه ۹۳ درجه، ۴۵ ثانیه ۹۵ درجه، ۴۰ ثانیه ۶۰ درجه، ۴۵ ثانیه ۷۲ درجه و ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه بود. بعد از انجام PCR، جهت اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر، تمامی نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز گردیدند، سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۳ ساعت در مجاورت آنزیم BseII قرار گرفت. پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات مجدداً روی آگارز ۲ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند. باندهای مشاهده شده شامل: چهار باند ۲۶۱،۲۳۴،۱۴۹،۲۷ bp که نشان‌دهنده نوع هتروزیگوت، سه باند ۲۳۴،۱۴۹،۲۷ bp نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت و دو باند ۲۶۱،۱۴۹ bp نشان‌دهنده هموزیگوت طبیعی بود. تست χ^2 ، به منظور به‌دست آوردن اختلاف فراوانی آلی بین گروه‌های بیمار

جدول ۱: مشخصات گروه های بیمار و شاهد مورد مطالعه برای بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم IGF1 با سرطان روده بزرگ

پارامترها	شاهدان (تعداد=۱۱۰)	بیماران (تعداد=۱۱۰)
سن (سال)	* $45/17 \pm 18/04$	* $54/36 \pm 11/71$
جنسیت		
مرد	۵۰ (۴۵/۸)†	۵۴ (۴۹/۱)†
زن	۶۰ (۵۴/۲)	۵۶ (۵۰/۹)
وضعیت سیگار کشیدن		
افراد غیر سیگاری	۸۹ (۸۰/۹)	۹۲ (۸۳/۶)
افراد با استعمال قبلی سیگار	۱ (۰/۹)	۴ (۳/۶)
افراد سیگاری	۲۰ (۱۸/۲)	۱۴ (۱۲/۷)

* میانگین \pm انحراف معیار † اعداد داخل پرانتز معرف در صد است.

جدول ۲: نتایج نهایی حاصل از بررسی پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ در دو گروه بیمار و شاهد

Pvalue	فاصله اطمینان (%۹۵)	نسبت شانس	بیماران (تعداد=۱۱۰)	شاهدان (تعداد=۱۱۰)	SNP (single nucleotide polymorphism) پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی
۰/۹۲	---	۱*	۱۰۴ (۹۴/۵)	۱۷۰ (۹۷/۳%)	CC
۰/۹۹	۰/۳-۶/۲۷	۱/۳	۴ (۳/۶%)	۳ (۲/۷%)	CT
---	---	۰/۰	۲ (۱/۸%)	۰ (۰/۰%)	TT
---	---	۱*	۲۱۲ (۹۶/۶%)	۲۱۷ (۹۸/۶%)	C
۰/۱۲	۰/۷۱-۱۰/۴۲	۰/۱	۸ (۳/۶%)	۳ (۱/۴%)	T

*رفرنس در نظر گرفته شده است.

بحث

از آنجا که هورمون IGF1 تقسیم سلولی و مهار مرگ برنامه ریزی شده سلول را بر عهده دارد، تأثیر بی-نظمی در کارکرد آن در روند سرطان زایی دور از انتظار نیست.

در مطالعه ای که در آسیا (۲۰۰۵) میلادی انجام شد، ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ و سرطان روده بزرگ گزارش گردید (۱۵). شیوع آلل موتانت در مطالعه مذکور ۲۵ درصد گزارش شد؛ این در حالی است که در مطالعه حاضر، شیوع آلل موتانت T، به طور متوسط ۲/۵ درصد محاسبه گردید که نشان دهنده شیوع پایین آن در ایران می باشد.

مطالعه ای در آمریکا نشان داده است که افراد دارای آلل موتانت IGF1 (شامل تکرار در

مطالعه موردی- شاهدهی برای بررسی احتمال ارتباط بین پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ و سرطان روده بزرگ در ایران انجام شد. در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم IGF1 rs ۵۷۴۲۶۱۲ و سرطان روده بزرگ یافت نشد. جنسیت ($P=0/92$) و استعمال دخانیات ($P=0/23$) فاکتورهای مستعدکننده برای ابتلا به سرطان روده بزرگ شناخته نشدند. بر طبق مطالعات گذشته، پلی مورفیسم های ژنتیکی در ژن IGF1 در افزایش خطر ابتلا به سرطان دخیل است. مخصوصاً پلی مورفیسم-هایی که در مناطق تنظیمی مثل پروموتور و دمین های اصلی پروتئین واقع شده اند و سطح ترشح هورمون و کارکرد آن را تحت تأثیر قرار می دهند (۱۷، ۱۸).

مطالعات گوناگون نتایج ضد و نقیضی را گزارش کرده‌اند که این اختلاف در مطالعات گوناگون می‌تواند ریشه در اختلاف نژادی داشته باشد. ممکن است یک فاکتور در منطقه‌ای و در نژادی خاص عامل مستعدکننده برای ابتلا به بیماری مشخص باشد؛ اما در نژادی دیگر و در منطقه‌ی جغرافیایی متفاوت، تعیین‌کننده نباشد.

در مطالعه حاضر، نتایج نشان دادند که پلی-مورفیسم ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) (rs 5742517) فاکتور مستعدکننده برای ابتلا به سرطان روده بزرگ نیست. از دیدگاه ژنتیکی، در کنار مطالعه پلی-مورفیسم ژن فاکتور رشد شبه انسولین ۱، پلی-مورفیسم در کنترل‌کننده-های فعالیت IGF1 مثل IGFBP1, IGFBP3 و همچنین پلی-مورفیسم در ژن‌هایی که در ارتباط با عملکرد هورمون مذکور هستند (مانند پلی-مورفیسم در ژن‌های دخیل در مسیر سیگنالینگ انسولین و رسپتور فاکتور رشد شبه انسولین ۱)، باید در نظر گرفته شود. در مطالعات آینده برای دستیابی به نتایج جامع‌تر بهتر است فاکتورهای محیطی، سبک زندگی، در معرض قرار گرفتن کارسینوژن-های محیطی و وزن افراد مورد مطالعه در نظر گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

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 که تمامی هزینه‌های این پروژه CRC با کدهای ۴۹۶-۴۸۶ را بر عهده داشتند، کمال تشکر را داریم.

میکروساتالایت) سطح سرمی بالای از هورمون IGF1 را داشتند. همچنین متوسط وزن آنها از حد زمان نرمال بالاتر بود. این پلی مورفیسم آنها با افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ رابطه معناداری نشان داد (۱۳). اما مطالعه‌ای در آلمان، ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم در ژن IGF1 و سرطان روده بزرگ مشاهده نشد (۱۷).

اولین مطالعه‌ای که بر روی تأثیر واریانت در پروموتور ژن IGF1 و سرطان روده بزرگ انجام شد، کاهش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ ۴۰ درصد در افراد حامل آلل موتانت گزارش شد (۱۸).

در مطالعه‌ای موردی-شاهدی که در کالیفرنیا (۲۰۰۴) انجام شد، ثابت گردید که پلی-مورفیسم در پروموتور ژن IGF1 به تنهایی روی سرطان روده بزرگ تأثیر ندارد؛ اما اگر با پلی-مورفیسم در ژن IRS1 (سوبسترای رسپتور انسولین) در نظر گرفته شود، افرادی که هر دو پلی-مورفیسم را دارا باشند دو برابر در معرض خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ هستند (۱۹).

جدیدترین و بزرگ‌ترین مطالعه که سال ۲۰۰۹ میلادی در استرالیا انجام شد نشان داد که پلی-مورفیسم در ژن IGF1 (در ناحیه ۳ ژن) باعث افزایش تعداد پولیپ-های روده بزرگ و افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ می‌شود (۹).

دلیل اختلاف در یافته‌های مطالعات مشابه این است که علاوه بر پلی-مورفیسم در ژن فاکتور رشد شبه انسولین (بعد ژنتیک) (۱۴,۱۵,۲۰,۲۱) فاکتورهای دیگری از قبیل رژیم غذایی، فعالیت بدنی، سیگار کشیدن، استرس و سن (که فاکتورهای متغیری در هر جمعیت هستند) روی افزایش سطح بیان IGF1 و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ، تأثیرگذار است (۲۲,۲۳).

References

1. Cui Li . Yi Li . Lin-Bo Gao . Yan-Yun Wang . Bin Zhou . Mei-Li Lv . Hui-Min Lu . Lin Zhang. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer in a Chinese Population. *Dig Dis Sci* .2009; 54:634-9.
2. 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;889:107-119.

3. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, J. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med*. 2005; 352:1851-60.
4. Pechlivanis S, Pardini B, Bermejo JL, Wagner K, Naccarati A, Vodickova L, et al. Insulin pathway related genes and risk of colorectal cancer: *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep;14(3):733-40.
5. Lahm H, Suardet L, Laurent PL, Fischer JR, Ceyhan A, Givel JC, et al. Growth regulation and co-stimulation of human colorectal cancer cell lines by insulin-like growth factor I, II and transforming growth factor alpha. *Br J Cancer*. 1992; 65: 341-6.
6. Remacle-Bonnet M, L Garrouste, S Heller, F André. Insulin-like growth factor-I protects colon cancer cells from death factor-induced apoptosis by potentiating tumor necrosis factor alpha-induced mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappaB signaling pathways. *Cancer Res*.2000; 60:, 2007-17.
7. Guo Y, Jin G, Houston C, Thompson J, Townsend C. Insulin like growth factor-I promotes multidrug resistance in MCLM colon cancer cells. *J Cell Physiol* .1998; 175: 141-8.
8. Efstratiadis A . Genetics of mouse growth. *Int J Dev Biol*.1998; 42: 955-76.
9. Feik E, Baierl A, Hieger B, Fu"hrlinger G ,Pentz A, Stattner S. Association of IGF1 and IGFBP3 polymorphisms with colorectal polyps and colorectal cancer risk. *Cancer Causes Control*.2009;37:447-501.
10. Wei EK, Ma J, Pollak MN, Rifai N, Fuchs CS, Hankinson SE, et al: A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev*.2005;14:850-5.
11. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ: Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* .1999; 91:620-5.
12. Ferry RJ Jr, Cerri RW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm Res*. 1999; 51:53-67
13. Morimoto L, Newcomb P, White E, Bigler J, Potter J. Insulin-like Growth Factor Polymorphisms and Colorectal Cancer Risk.*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* May. 2005 14; 1204-8.
14. Probst-Hensch NM, Yuan JM, Stanczyk FZ, Gao YT, Ross RK, Yu MC. IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 in prediagnostic serum: association with colorectal cancer in a cohort of Chinese men in Shanghai. *Br J Cancer*. 2001;85: 1695-9.
15. Wong H, DeLellis K, Probst-Hensch N, Koh W, Berg D, Lee H .A New Single Nucleotide Polymorphism in the Insulin-Like Growth Factor I Regulatory Region Associates with Colorectal Cancer Risk in Singapore Chinese .*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* .2005 ;14: 144-9.
16. Diorio C, Brisson J, Bérubé S,Michael Pollak. Genetic Polymorphisms Involved in Insulin-like Growth Factor (IGF) Pathway in Relation to Mammo graphic Breast Density and IGF Levels .*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17:880-8.
17. Pechlivanis S, Wagner K, Chang-Claude J, Hoffmeister M, Brenner H, Försti A .Polymorphisms in the insulin like growth factor 1 and IGF binding protein 3 genes and risk of colorectal cancer .*Cancer Detec and Prev*. 2007; 31: 408-16.
18. Wong, H L; Koh, W P; Probst-Hensch, N M; Van den Berg, D; .Insulin-like growth factor-1 promoter polymorphisms and colorectal cancer: a functional genomics approach. 2008;57:1090-1096.Postprint available at:<http://www.zora.uzh.ch>.
19. Slattery M, Samowitz W, Curtin K, Ni Ma K, Hoffman M, Caan B, Neuhausen S. Associations among IRS1, IRS2, IGF1, and IGFBP3 Genetic Polymorphisms and Colorectal Cancer .*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* .2004 ;13: 1206-9.
20. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*.2004; 363: 1346-53.
21. M. Harrela, H. Koistinen, J. Kaprio, M. Lehtovirta, J. Tuomilehto, J. Eriksson. Genetic and environmental components of interindividual variation in circulating levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, and IGFBP-3. *J Clin Invest*.1996; 98: 2612-5.
22. Rotwein P, Pollock KM, Didier DK, Krivi GG. Organization and sequence of the human insulin-like growth factor I gene. *J Biol Chem* 1986;261:4828-32.
23. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, Adler RA, Rackoff PJ, Craig WY, et al. Association between serum insulin.

Association of IGF-1 gene (rs5742612) polymorphism with colorectal cancer

Arkani M., MSc

MSc in Microbiology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Safaei A., MSc

MSc in Genetics, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Karimi Kh., MSc

MSc in Microbiology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Vahedi M., Ph.D

Ph.D in Biostatistics, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Mohebi R., Ph.D

PhD in Medical Virology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Fatemi F., Ph.D

Associate Professor of Gastroenterology and Hepatology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Vafae M.,

Iranian Ostomy Society, Tehran, Iran

Zali MR., Ph.D

Professor of Gastroenterology and Hepatology, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Taleghani Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received:06/11/2011, Revised:17/01/2012, Accepted:12/04/2012

Corresponding author:

Akram Safaei, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, 6th Floor, Taleghani Hospital, Parvaneh Ave., Evin, Tehran, Iran.
E-mail: akramsafaei.134@gmail.com

Abstract

Background: Insulin-like growth factor 1 has an important role in cell proliferation and growth. Polymorphism in IGF-1 gene changes the level of this hormone and increases the risk of colorectal cancer. The aim of this study is to assess the incidence of IGF-1 polymorphism rs5742612 in Iranian population and to investigate the influence of this polymorphism in increasing the risk of colorectal cancer.

Methods: Genotyping of IGF-1 gene was performed in a series of 110 colorectal cancer patients and 110 controls by using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism genotyping (PCR-RFLP) assays. We calculated odds ratio and confidence interval (CI) of IGF-1 genotypes to determine if these polymorphisms are associated with colorectal cancer.

Result: No significant association was found between polymorphism of IGF-1 gene (rs5742612) and increased risk of colorectal cancer ($p=0.92$). The odds ratio for the heterozygous genotype CT versus the normal genotype CC was 1.3 (95% CI: 0.3-6.27) and the odds ratio for the mutant genotype TT versus the normal genotype CC was 0.0. The frequency of the mutant allele was 2.5%.

Conclusion: These findings suggest that IGF-1 rs5742612 polymorphism is not associated with increased risk of colorectal cancer. (*Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, Volume 19, Number 2, pp.109-115*).

Keywords: Polymorphism, Insulin-like Growth Factor, Colorectal Neoplasms.