بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-2548A ژن لپتین و خطر ابتلا به سرطان پستان

سارا رستمی[۱و۳]، لیلا کهن[۱و۳*]
محمد محمدیان پناه[۲]
فرشته فریدونی[۱]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران.
۲- مرکز تحقیقات کلورکتال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۳- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، ارسنجان، ایران.

*نویسنده مسئول: ارسنجان، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، گروه زیست‌شناسی
تلفن: ۰۷۲۹-۷۶۲۳۹۰۹
E-mail: kohan@iaua.ac.ir

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۴/۱۶ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۶/۲۰

زمینه و هدف: لپتین ادیپوکینی است که توسط سلول‌های چربی ساخته شده و نقش کلیدی در تکثیر و بقای سلولی، مهاجرت سلول و پاسخ ایمنی دارد. مطالعات نشان دادند که غلظت بالای لپتین سرم در افراد، با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه همراه است. پلی‌مورفیسم G-2548A در ناحیه پروموتر ژن لپتین با تغییر سطح این هورمون همراه است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-2548A ژن لپتین و خطر ابتلا به سرطان سینه انجام گرفته است.

روش بررسی: این مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۳۷۴ زن ایرانی در فاصله زمانی فروردین تا اسفند ۱۳۹۲ صورت گرفت. نمونه خون از ۲۰۳ زن مبتلا به سرطان سینه در بیمارستان نمازی شیراز و ۱۷۱ زن سالم که از لحاظ سن (۵±) با گروه بیمار همسان‌سازی شدند، جمع‌آوری شد. پلی‌مورفیسم G-2548A ژن لپتین به کمک روش Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) تعیین شد. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ استفاده شد.

یافته‌ها: فراوانی آلل A در افراد کنترل و بیمار به ترتیب ۶۰٪ و ۷۲٪ بود. نتایج نشان داد که ارتباط آماری معناداری بین آلل A در موقعیت ۲۵۴۸- ژن لپتین و ابتلا به سرطان سینه وجود داشت (P<۰/۰۰۱، ۲/۴-۱/۳: CI٪۹۵، OR:۱/۸). در مدل ژنتیک مغلوب برای آلل A (مقایسه AA در مقابل AG+GG)، ژنوتیپ AA به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش داد (P<۰/۰۰۱،۳/۴- ۱/۵: CI٪۹۵، OR: ۲/۲).

نتیجه‌گیری: آلل A در ناحیه ۲۵۴۸- ژن لپتین به عنوان یک آلل مغلوب عمل کرده و خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش می‌دهد.

کلمات کلیدی: سرطان سینه، لپتین، پلی‌مورفیسم، ژنوتیپ.

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین نوع بدخیمی و مهمترین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان سرتاسر دنیاست.[۱و۲] بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت سالیانه بیش از ۱/۲ میلیون نفر مبتلا به سرطان سینه شناسایی می‌شوند که بیش از ۵۰۰ هزار نفر بر اثر این بیماری فوت می‌کنند.[۳] مطالعات نشان داده‌اند که سرطان پستان ۲۴/۴٪ از کل سرطان‌ها را شامل می‌شود و مهمترین علت مرگ در بین زنان ۳۵ تا ۵۰ ساله است.[۴] چاقی و اضافه وزن به عنوان فاکتورهای مهم شناخته شده مرتبط با سبک زندگی، در ایجاد و گسترش سرطان سینه نقش مهمی ایفا می‌کنند.[۵] مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که خطر ابتلا به سرطان سینه در زنان چاق حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد بالاتر از زنان غیرچاق است. افزایش توده چربی بدن به عنوان منبع مولکول‌های تنظیمی مسیرهای متابولیکی و اندوکرینی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]

مرتبط با مسیرهای سرطان‌زایی، می‌توانند باعث بروز سرطان شوند.[۶] مکانیسم‌های مولکولی دقیق ارتباط بین چاقی و سرطان سینه به‌طور کامل مشخص نیست، اما هورمون‌های مترشحه از بافت چربی که آدیپوسیتوکین نامیده می‌شوند، به‌عنوان عامل اصلی این ارتباط مطرح هستند. لپتین یکی از ادیپوسیتوکین‌ها است که سطح پلاسمایی بالای آن با چاقی ارتباط مستقیم دارد.[۷] این هورمون توسط بافت‌های دیگر نظیر اپیتلیوم روده، جفت، عضلات، و مغز نیز تولید می‌شود و با یک عمل پاراکرین/ اتوکرین با مهار لیپوژنز و تحریک لیپولیز به‌طور مستقیم در تنظیم متابولیسم بافت چربی شرکت دارد.[۸]

اساساً عملکرد لپتین به‌عنوان پیامی است که از چاقی جلوگیری می‌کند، اما اختلال در حلقه‌ی تنظیمی لپتین می‌تواند موجب چاقی شود که این اختلال شامل ناتوانی در تولید لپتین، کاهش ترشح لپتین و غیرحساس شدن نسبی یا کامل گیرنده‌های لپتین می‌باشند.[۹] لپتین می‌تواند باعث تکثیر انواع مختلفی از سلول‌های پیش سرطانی و سرطانی شود و به‌عنوان یک سیتوکین التهابی عمل کند که این عمل را به وسیله‌ی تحریک ترشح IL-6 و TNF-α از سلول‌های تک هسته‌ای در سیتوکین‌ها انجام می‌دهد.[۱۰و۱۱] لپتین تحریک به رشد، بقا و انتقال سلول‌های سرطانی سینه را به وسیله فعال‌سازی مسیرهای JAK/STAT، PI3K و مسیر MAPK، انجام می‌دهد.[۱۲-۱۴]

در بین هشت واریانت ژنتیکی که در ناحیه پروموتر ژن لپتین یافت شده است، تنها چهار پلی‌مورفیسم G-2548A، C-1823A/T، C-633T و C-188A ارتباطی را با چاقی نشان داده‌اند.[۱۵] پلی‌مورفیسم G-2548A نقش مهمی در تنظیم سطح لپتین پلاسما و شاخص توده بدن بازی می‌کند.[۱۶]

با توجه به اینکه پلی‌مورفیسم G-2548A در ژن لپتین باعث افزایش سطح این هورمون می‌شود و افزایش سطح لپتین با چاقی و افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه ارتباط دارد، پژوهش حاضر به عنوان اولین مطالعه در ایران با هدف ارزیابی نقش پلی‌مورفیسم G-2548A ژن لپتین در خطر ابتلا به سرطان سینه انجام شد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه شامل ۳۷۴ زن (۲۰۳ فرد مبتلا به سرطان سینه و ۱۷۱ فرد سالم به‌عنوان گروه شاهد) بودند که از لحاظ سن (±۵) و جنس همسان‌سازی شدند. مطالعه از نوع مورد- شاهدی بوده که از فروردین ماه تا اسفند ۱۳۹۲ انجام گرفت. نمونه‌های بیماران از بخش شیمی درمانی بیمارستان نمازی شیراز جمع‌آوری گردید و گروه شاهد نیز پس از تست‌های غربالگری سرطان سینه از افراد سالم انتخاب شدند. در ابتدا افراد رضایت خود را با پر کردن فرم رضایت‌نامه طبق کاردستورهای اخلاقی اعلام کردند.

به منظور تعیین ژنوتیپ، ml ۵ خون وریدی از افراد گرفته شد و درون تیوب‌های حاوی EDTA منتقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به همراه پرسشنامه‌ای که در آن سن، قد، وزن، شاخص توده بدن (Body Mass Index (BMI، سابقه ابتلا به دیابت نوع ۲ و سابقه پرفشاری خون افراد ذکر شده بود، به آزمایشگاه منتقل و در دمای ۲۰- °C نگهداری شدند.

پس از استخراج DNA ژنومیک از خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA (Arash Teb, Iran)، جهت تعیین ژنوتیپ ناحیه‌ی ۲۵۴۸- ژن لپتین از تکنیک Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) استفاده شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ µl که شامل ۱ µl از هر کدام از پرایمرهای LEP-F و LEP-R، ۰/۵ µl dNTP، Taq DNA polymerase ۰/۳ µl، ۰/۷۵ µl MgCl2، ۲/۵ µl 10X PCR buffer (Cinnagen, Iran) و ۲ µl از DNA الگو و ۱۷ µl آب مقطر در نظر گرفته شد. برنامه PCR به‌صورت دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ °C به مدت پنج دقیقه و سپس ۳۵ سیکل PCR شامل دناتوراسیون ۹۴ °C به مدت یک دقیقه، اتصال پرایمر ۵۱ °C به مدت یک دقیقه و طویل‌سازی ۷۲ °C به مدت یک دقیقه انجام گرفت و در نهایت طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ °C به مدت پنج دقیقه صورت گرفت. سپس جهت بررسی تکثیر موفق قطعه مورد نظر، ۱۰ µl از محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ و به کمک رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید مورد آزمایش قرار گرفت که باند bp242 حاکی از تکثیر موفق این ناحیه می‌باشد (شکل ۱). توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است.

به منظور انجام روش RFLP، ۱۵ µl از محصولات PCR توسط آنزیم HhaI هضم آنزیمی شدند. با الکتروفورز نمونه‌ها روی ژل آگارز ۲٪، ژنوتیپ AA تک باند ۲۴۲، ژنوتیپ AG باندهای ۶۱ و ۱۸۱ و ۲۴۲ و ژنوتیپ GG باندهای ۶۱ و ۱۸۱ را نشان دادند (شکل

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]

۲). ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم پروموتر ژن لپتین و سرطان سینه با استفاده از آزمون رگرسیون لوجستیک و محاسبه OR با فاصله اطمینان ۹۵٪ مورد بررسی قرار گرفت و جهت مقایسه میانگین‌ها از آزمون Student's t-test بهره گرفته شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۰۳ بیمار مبتلا به سرطان سینه با میانگین سنی ۴۴/۸±۱۰/۴ و ۱۷۱ فرد سالم با میانگین سنی ۴۲/۲±۱۰/۹ مورد بررسی قرار گرفتند. جدول ۲ مقایسه میانگین متغیرهای تن‌سنجی (قد، وزن و BMI) را در گروه بیمار و سالم نشان می‌دهد. بررسی مقایسه میانگین متغیرهای کمی در این مطالعه، اختلاف آماری معناداری بین متغیرهای قد (P:۰/۸)، وزن (P:۰/۷۴) و BMI (P:۰/۸۶) و خطر ابتلا به سرطان سینه در دو گروه سالم و بیمار نشان نداد. جدول ۳ توزیع دقیق ژنوتیپ‌های لپتین در دو گروه سالم و بیمار را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از بررسی فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه سالم و بیمار نشان داد که اختلاف آماری معناداری در

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR

اندازه محصول PCR	توالی پرایمر	پلی‌مورفیسم
bp۲۴۲	Lep F: 5-TTT-CCT-GTA-ATT-TTC-CCG-TGA-<G>-3 Lep R: 5-AAA-GCA-AAG-ACA-GGC-ATA-AAA-<A>-3	LEP G-2548A

جدول ۲: مقایسه میانگین متغیرها در گروه سالم و بیمار

متغیر	سالم (n:۱۷۱)	بیمار (n:۲۰۳)	*T	P
قد (cm)	۱۶۱/۰۴±۷	۱۶۰/۸±۶/۸	۰/۲۶	۰/۸
وزن (kg)	۶۸/۱±۱۲/۳	۶۸/۵±۱۲	۰/۳۳	۰/۷۴
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۲۶/۳±۴/۶	۲۶/۴±۴/۲	۰/۱۷	۰/۸۶

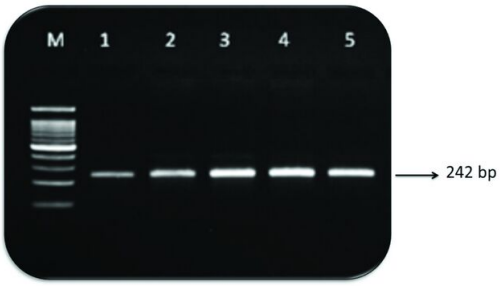
*آزمون آماری: Independent sample t- test

جدول ۳: ارتباط ژنوتیپ‌های ژن لپتین و استعداد ابتلا به سرطان سینه

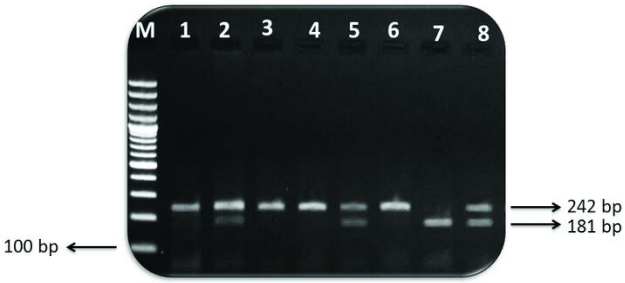
	تعداد سالم (٪)	تعداد بیمار (٪)	*OR (CI٪۹۵)	P
ژنوتیپ				
AA	۶۳(۳۶/۸)	۱۱۵(۵۶/۷)	۲/۲(۱/۵–۳/۴)	<۰/۰۰۱
AG	۷۷(۴۵)	۶۴(۳۱/۵)	۰/۴۵(۰/۲۹–۰/۷۲)	۰/۰۰۱
GG	۳۱(۱۸/۱)	۲۴(۱۱/۸)	۰/۴۲(۰/۲۳–۰/۷۸)	۰/۰۰۶
AG + GG	۱۰۸(۶۳/۲)	۸۸(۴۳/۳)	۰/۴۵(۰/۲۹–۰/۶۸)	<۰/۰۰۱
χ^2 for linear trend, ۱۲/۳, P<۰/۰۰۱				
آلل				
A	۲۰۳(۶۰)	۲۹۴(۷۲)	۱/۸(۱/۳–۲/۴)	<۰/۰۰۱
G	۱۳۹(۴۰)	۱۱۲(۲۸)	۰/۵۶(۰/۴۱–۰/۷۶)	<۰/۰۰۱

* آزمون رگرسیون لوجستیک

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]



شکل ۱: محصول PCR حاصل از تکثیر پروموتر ژن لپتین



شکل ۲: پلی‌مورفیسم در ناحیه ۲۵۴۸- ژن لپتین

فراوانی ژنوتیپ AA بین دو گروه وجود دارد، به‌طوری که فراوانی این ژنوتیپ در گروه بیمار ۵۶/۷٪ و در گروه کنترل ۳۶/۸٪ برآورد شد. آنالیز نتایج مشخص کرد که ژنوتیپ AA با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه همراه می‌باشد. همچنین بررسی ژنوتیپ‌های AG و GG نشان داد که ژنوتیپ‌های حامل آلل G، خطر ابتلا به بیماری را کاهش می‌دهند. بررسی ارتباط آلل‌های A و G با خطر ابتلا به سرطان سینه، نشان داد که آلل A به‌عنوان یک آلل پرخطر، خطر ابتلا به بیماری سرطان سینه را افزایش می‌دهد (P<۰/۰۰۱ و ۲/۴-۱/۳: CI٪۹۵ و OR:۱/۸).

بحث

لپتین هورمونی ۱۶ کیلودالتونی است که عملکردهای مهمی در تنظیم وزن بدن، تولید مثل، عملکرد دستگاه ایمنی، شکل‌گیری استخوان‌ها و رشد ایفا می‌کند.[۱۷و۱۸] سطح لپتین در انسان‌ها، با چاقی ارتباط دارد و افراد چاق به‌طور متوسط ۴۰ ng/ml و افراد نرمال ۴ ng/ml لپتین در گردش خون خود دارند.[۱۹] شایان ذکر است که لپتین به‌عنوان یک فاکتور رشد برای سرطان سینه عمل می‌کند و می‌تواند رشد و پیشرفت تومورهای سینه را به شدت تحت تأثیر قرار دهد.[۲۰] مطالعات نشان داده‌اند که لپتین تأثیر مستقیمی در تحریک رشد سلول‌های MCF-7، T47D، HBL 100 و همچنین ZR75-1 در رده سلولی سرطان سینه دارد.[۱۹] نتایج حاصل از این مطالعه گویای ارتباط معنادار بین پلی‌مورفیسم G-2548A و خطر ابتلا به سرطان سینه می‌باشد. پلی‌مورفیسم G/A ۲۵۴۸-، یکی از واریانت‌های ژن لپتین است که مشخص شده با تغییرات در سطح لپتین در گردش ارتباط دارد.[۲۱] Mammes و همکاران، اولین کسانی بودند که پلی‌مورفیسم G-2548A را در ناحیه پروموتر ژن لپتین شناسایی کردند و گزارش کردند که این پلی‌مورفیسم نه تنها بیان ژن لپتین را تحت تأثیر قرار می‌دهد بلکه با چاقی نیز ارتباط مستقیم دارد.[۲۲] پروموتر ژن لپتین در انسان شامل ۲۵۰۰ جفت باز و تعدادی جایگاه اتصال برای فاکتورهای رونویسی است.[۲۳] از جایگاه ژنی LEP-2548G/A تاکنون هیچ نقشه‌ای به‌دست نیامده اما نزدیک به موتیف اتصال SP1 (CCCGCCT;-2539/-2534) قرار دارد که به وسیله آن شناخته شده است.[۲۴]

پلی‌مورفیسم G/A ۲۵۴۸- می‌تواند بیان لپتین را در سلول‌ها از طریق SP1 و مکانیسم‌های وابسته به نوکلئین افزایش دهد که به احتمال در افزایش بیان لپتین داخل توموری، نقش دارد.[۲۳] گزارش شده که پلی‌مورفیسم LEP-2548G/A با اندازه تومورهای پستانی بزرگتر و بقای کوتاهتر نیز همراه است.[۲۵]

پژوهش‌ها نشان داده‌اند این پلی‌مورفیسم با افزایش ترشح لپتین از سلول‌های چربی و افزایش خطر ابتلا به سرطان همراه می‌باشد.[۲۳] تاکنون مطالعاتی در ارتباط با همبستگی بین سرطان‌های مختلف از جمله سرطان تخمدان، پروستات، آندومتر و پلی‌مورفیسم در ژن لپتین انجام شده است و مطالعات حاکی از آن است که لپتین نقش مهمی در تومورزایی این سرطان‌ها بازی می‌کند.[۲۶و۲۷] همچنین، مشخص شده این پلی‌مورفیسم می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز سرطان سینه بازی کند.[۲۸]

فرضیه‌ای که برای علت همبستگی بین سرطان سینه و

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]

پلی‌مورفیسم G/A ۲۵۴۸- در ژن لپتین وجود دارد این است که پلی‌مورفیسم G ➔ A در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین روی بیان ژن لپتین تاثیر گذاشته و باعث افزایش این هورمون از بافت چربی می‌شود،[۲۹] افزایش لپتین نیز از یک سو باعث تحریک آنزیم آروماتاز و سنتز استروژن و از سوی دیگر مانع اثر آنتی‌استروژن ICI 182, 680 در سلول‌های MCF-7 می‌شود،[۳۰و۳۱] که در نتیجه لپتین با همراهی استروژن باعث مهار آپپتوز، و عدم آپپتوز منجر به افزایش سلول‌های سرطانی سینه می‌شود.[۳۲]

در چندین مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفیسم G/A ۲۵۴۸- و خطر ابتلا به سرطان سینه به اثبات رسیده که از جمله می‌توان به مطالعه Wang و همکاران اشاره کرد که نشان دادند، پلی‌مورفیسم G-2548A به‌طور قابل توجهی با خطر ابتلا به سرطان سینه همراه است.[۳۳] نتایج به دست آمده از این مطالعه هم ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم G-2548A ژن لپتین و خطر ابتلا به سرطان سینه نشان داد و مشخص کرد که حاملین ژنوتیپ AA، دو برابر بیشتر در معرض ابتلا به سرطان سینه قرار دارند. هم راستا با مطالعه حاضر در چندین کشور این ارتباط بررسی شده است، گزارش‌ها نشان داده‌اند، زنان تونسی حامل ژنوتیپ LEP -2548 AA با افزایش خطر سه برابری در استعداد ابتلا به سرطان سینه (P=۰/۰۰۱ و CI=۱/۴۷-۶/۹۶ و R=۳/۱۷)[۲۶] و زنان آمریکایی و اروپایی حاملین ژنوتیپ AA با افزایش متوسط خطر ابتلا به سرطان سینه همراه بوده‌اند.[۳۴] اما برخلاف نتایج فوق Garcia-Robles و همکارانش با مطالعه بر روی زنان مکزیکی ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم LEP G-2548A و سرطان سینه گزارش نکردند و نتایج به‌دست آمده از مطالعه‌ی آنان از نتایج پژوهش‌های ذکر شده پشتیبانی نمی‌کند.[۳۵]

بررسی‌های Reddy هم بر روی زنان هندی، نشان داد ژنوتیپ AG به‌طور قابل توجهی با خطر ابتلا به سرطان سینه پس از یائسگی همراه است،[۲۸] در مطالعه حاضر خلاف این پژوهش به دست آمد و نشان داد ژنوتیپ GG و AG باعث کاهش خطر ابتلا به سرطان سینه می‌شود.

در نتیجه، با توجه به تفاوت ژنتیک جمعیت‌های نژادی مختلف و روش متفاوت زندگی افراد در کشورهای مختلف، مطالعه‌ی حاضر به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-2548A و ابتلا به سرطان سینه در زنان ایرانی پرداخت. نتایج بیانگر ارتباط معنادار بین پلی‌مورفیسم G/A ۲۵۴۸- ژن لپتین و ابتلا به سرطان سینه در زنان ایرانی بوده و نشان می‌دهد که این پلی‌مورفیسم می‌تواند به‌عنوان یک مارکر مولکولی جهت تشخیص افراد مستعد ابتلا به سرطان سینه به کار رود.

سپاسگزاری: این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد با کد ۱۶۰۳۰۵۱۷۹۱۲۰۰۴ می‌باشد و با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان صورت گرفته است. نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و کارشناسان محترم آزمایشگاه ژنتیک سرکار خانم نجمه نوروزی و نسیبه جعفری کمال تقدیر و تشکر را دارند.

References

1. Pakseresht S, Ingle GK, Bahadur AK, Ramteke VK, Singh MM, Garg S, et al. Risk factors with breast cancer among women in Delhi. *Indian J Cancer* 2009;46(2):132-8.
2. Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, Schairer C, Hall P, Storm H, et al. Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(3):439-51.
3. Avci IA, Gozum S. Comparison of two different educational methods on teachers' knowledge, beliefs and behaviors regarding breast cancer screening. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13(2):94-101.
4. McCready T, Littlewood D, Jenkinson J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs* 2005;14(5):570-8.
5. Thomas R, Davies N. Lifestyle during and after cancer treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(8):616-27
6. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006;94(9):1221-5.
7. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227(9):701-8.
8. Coppack SW, Pinkney JH, Mohamed-Ali V. Leptin production in human adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 1998;57:61-70.
9. Fried SK, Ricci MR, Russell CD, Blandine L. Symposium: Adipocyte function, differentiation and metabolism. *J Nutr* 2000;130:3127S-31S.
10. Tian YF, Chu CH, Wu MH, Chang CL, Yang T, Chou YC, et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(3):669-77.
11. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(25):14564-8.
12. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, et al. Increased expression of leptin and the leptin re-

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]

ceptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res* 2006;12(5):1447-53.
13. Bahrenberg G, Behrmann I, Barthel A, Hekerman P, Heinrich PC, Joost HG, et al. Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers. *Mol Endocrinol* 2002;16(4):859-72.
14. Kim HS. Leptin and leptin receptor expression in breast cancer. *Cancer Res Treat* 2009;41(3):155-63.
15. van der Lende T, Te Pas MF, Veerkamp RF, Liefers SC. Leptin gene polymorphisms and their phenotypic associations. *Vitam Horm* 2005;71:373-404.
16. Hinuy HM, Hirata MH, Forti N, Diament J, Sampaio MF, Armaganijan D, et al. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(4):611-6.
17. Tourkantonis I, Kiagia M, Peponi E, Tsagouli S, Syrigos KN. The Role of leptin in cancer pathogenesis. *J Cancer Ther* 2013;4(2):640-50.
18. Hamrick MW, Pennington C, Newton D, Xie D, Isales C. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone* 2004;34(3):376-83.
19. Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin receptor expression and cell signaling in breast cancer. *Int J Oncol* 2006;28(4):985-93.
20. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):279-92.
21. Yiannakouris N, Melistas L, Yannakoulia M, Mungal K, Mantzoros CS. The-2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. *Hormones (Athens)* 2003;2(4):229-36.
22. Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000;64(Pt 5):391-4.
23. Terrasi M, Fiorio E, Mercanti A, Koda M, Moncada CA, Sulkowski S, et al. Functional analysis of the -2548G/A leptin gene polymorphism in breast cancer cells. *Int J Cancer* 2009;125(5):1038-44.
24. Bartella V, Cascio S, Fiorio E, Auriemma A, Russo A, Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res* 2008;68(12):4919-27.
25. Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Helal AN, Chouchane L. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006;6:38.
26. Ribeiro R, Araújo AP, Coelho A, Catarino R, Pinto D, Araújo A, et al. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1188-93.
27. Chovanec J, Bienertová-Vasků JA, Dostálová Z. Leptin: 2548 g/A polymorphism in endometrial cancer. *Klin Onkol* 2009;22(5):223-7.
28. Reddy NM, Kumar K, Jamil K. Obesity, an additional burden for Breast Cancer patients with leptin gene polymorphisms. *Am J Cancer Res Clin Oncol* 2013;1:18-29.
29. Ren W, Zhang SH, Wu J, Ni YX. Polymorphism of the leptin gene promoter in pedigrees of type 2 diabetes mellitus in Chongqing, China. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(4):558-61.
30. Catalano S, Mauro L, Marsico S, Giordano C, Rizza P, Rago V, et al. Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells. *J Biol Chem* 2004;279(19):19908-15.
31. Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004;10(19):6466-75.
32. Jardé T, Perrier S, Vasson MP, Caldefie-Chézet F. Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(1):33-43
33. Wang LQ, Shen W, Xu L, Chen MB, Gong T, Lu PH, Tao GQ. The association between polymorphisms in the leptin receptor gene and risk of breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(1):231-9.
34. Cleveland RJ, Gammon MD, Long CM, Gaudet MM, Eng SM, Teitelbaum SL, et al. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):745-52.
35. Garcia-Robles MJ, Navarro AD, del Toro Arreola S, Morris MF. The LEP G-2548A polymorphism is not associated with Breast cancer susceptibility in obese western Mexican women. *J Clin Cell Immunol* 2013;4:133.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]

TUMJ Tehran University Medical Journal, September 2014; Vol. 72, No. 6: 360-366 Original Article

Association between G-2548A leptin gene polymorphism and breast cancer risk

Sara Rostami M.Sc.[1,3]
Leila Kohan Ph.D.[1,3*]
Mohammad Mohammadian Panah M.D.[2]
Fereshteh Fereiduni B.Sc.[1]

1- Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran.
2- Colorectal Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
3- Yong Researchers and Elite Club, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, Arsanjan, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Biology, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, University Blvd., Arsanjan
Tel: +98- 729- 7623909
E-mail: kohan@iaua.ac.ir

Abstract

Received: 11 Jun. 2014 Accepted: 07 Jul. 2014 Available online: 11 Sep. 2014

***Background*:** Leptin is an adipokine made by fat cells and plays a key role in proliferation, cell survival, migration and immune response. Several studies have suggested that individuals with high serum leptin concentrations would increase the risk of breast cancer. G -2548A polymorphism in the leptin gene is located in the promoter region and is associated with the change of leptin serum level. In this study, the association between G -2548A polymorphism in leptin gene and breast cancer susceptibility was investigated.

***Methods*:** This case-control study was done on 374 Iranian women. This study was performed from March 2013 to February 2013. Blood samples from 203 women with breast cancer and 171 age (±5)- matched healthy women were collected. Breast cancer patients were selected from Namazi Hospital in Shiraz city. Genomic DNA was extracted from blood samples. The G -2548A polymorphism of leptin gene was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. Data analysis was performed by SPSS version 18. Logistic regression analysis was used for association of breast cancer susceptibility and G -2548A polymorphism of leptin gene.

***Results*:** The A allele frequency was 60% in control group and 72% in breast cancer patients. There was a significant association between A allele in -2548 position of leptin gene and breast cancer susceptibility (OR: 1.8, 95% CI: 1.3-2.4, P<0.001). In the recessive effect of the A allele (comparison between AA vs. AG+GG), AA genotype in -2548 region of leptin promoter sequence was significantly increased the risk of breast cancer (OR=2.2, 95% CI: 1.5-3.4, P<0.001).

Conclusion: It is concluded that A allele in the -2548 promoter region of leptin gene may act as a recessive allele and increase the breast cancer risk.

Keywords: breast neoplasms, genotype, leptin, polymorphism.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-07-05]