Iranian Journal of Breast Diseases. 2024; 16(4):21-33

Original Article

ER-NE T>C polymorphism in *ESR1* gene promoter and increased risk of breast cancer

Sheida Alvandi Ashiani[1], Parisa Mohamadynejad[*1]

[1]Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran

Abstract

Introduction: A change in the expression of estrogen receptor α, as a key mediator of the response to estrogen in breast tissue, plays a role in the susceptibility to breast cancer. In the present study, the relationship between ER-NE T>C functional polymorphism (rs9478245) in the regulatory region of the *ESR1* gene and the risk of breast cancer was investigated.

Methods: In this case-control study, the rs9478245 polymorphic genotype was determined by PCR-RFLP technique in 200 breast cancer patients and 172 healthy individuals. The collected data were analyzed in SPSS23 software using a logistic regression test with a significance level of $p < 0.05$.

Results: The results showed that allele C, as well as TC and CC genotypes of rs9478245 polymorphism, significantly increase the risk of breast cancer.

Conclusion: It seems that the ER-NE T>C functional polymorphism affects the susceptibility to breast cancer so that the C allele as a dominant allele increases the risk of breast cancer.

Keywords
rs9478245 Polymorphism, Breast Cancer, Estrogen Receptor.

Received: 2023/07/25
Accepted: 2023/10/11

[*]**Corresponding Author:**
Parisa_mohamadynejad@yahoo.com

Ethics Approval:
IR.IAU.SHK.REC.1401.127

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

Copyright © 2024 Alvandi Ashiani and Mohamadynejad. Published by Breast Cancer Recearch Center, ACECR
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Introduction

According to the statistics reported by the World Health Organization, breast cancer is the most common type of malignant tumor and one of the main causes of death among women (1). Increasing evidence from population-based studies has confirmed the role of endogenous and exogenous estrogen in increasing the risk of occurrence, development, and progression of premenopausal breast carcinoma (2).

Estrogen affects the body by interacting with specific intracellular receptors through two pathways: the classic path of the nuclear receptor and the non-nuclear pathway. Two estrogen receptors have been identified to date: estrogen receptor alpha (ERα) and estrogen receptor beta (ERβ), which are encoded by *ESR1* and *ESR2* genes, respectively (3).

Genetic variation in genes involved in encoding proteins of the estrogen signaling pathway may alter the response to estrogen and play a significant role in the risk of estrogen-related diseases, such as breast cancer. The most important candidate genes in this pathway are ERα and ERβ, whose regulation is complex and not well-understood (3).

Analyzing the human *ESR1* gene promoter, Penolazzi et al. identified a transcriptional regulatory sequence in the P3 promoter that is located between nucleotides -33258 and -33157 and includes a polymorphism (ER-NE T>C; rs9478245) (4). It has been reported that this polymorphism as a negative transcription element (ER-NE) in the 5'-UTR of the estrogen receptor inhibits the transcription of the Nera *ESR1* gene. However, in the presence of the allele C, the negative regulatory effect of the ER-NE element is completely lost and leads to a significant increase in the expression of the estrogen receptor gene (a two-fold increase in reporter gene transcription) compared to the wild allele T, which can be a justification for the relative increase in ERα receptor expression in some people (5).

Considering the role of estrogen signaling in pathological processes, such as breast cancer, it is possible that the ER-NE T>C polymorphism has wider systemic consequences (6). Accordingly, this study investigated the relationship between rs9478245 polymorphism and the risk of breast cancer for the first time.

Materials & Methods

In this case-control study, initially, total DNA was extracted from the whole blood of 200 women with breast cancer and 172 healthy women. The women in the former group were diagnosed with breast cancer by the attending physician and based on pathology results. Their mean age was obtained at 47.64±9.54 years (range: 30-89), and they had not undergone any treatment. The females in the control group had no history of breast cancer and were matched with the patient group in terms of age (±5) and gender. Their mean age was estimated at 52.46±12.81 years (range: 32-89). In the next step, DNA quality was checked in all samples using electrophoresis on 1% agarose gel.

Afterward, a part of the *ESR1* gene containing the polymorphism of rs9478245 was amplified using specific primers forward 5´-AAGAGAATGCTGGAGAGAAAG-3´ and reverse 5´-AATGACTCTAATCACAATGCC-3´ and polymerase chain reaction (PCR) technique. To determine the genotype of each sample, the PCR product was treated with HincII enzyme according to the

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

instructions, and the final product was electrophoresed on a 2% agarose gel using DNA stain safe view I. Data analysis was done in SPSS 23.0 statistical software using χ^2 statistical test and logistic regression with a significance level of $p < 0.05$.

Results

The rs9478245 polymorphic genotype for each sample is given in Figure 1. Allelic and genotypic distribution of rs9478245 polymorphism and its relationship with the risk of breast cancer are presented in Table 1. In both control ($\chi2=2.10$; df=1, P>0.05) and patient ($\chi2=1.82$; df=1, P>0.05) groups, the frequency of rs9478245 polymorphism was in Hardy-Weinberg equilibrium.

The statistical analysis of the data showed that considering the allele T as the reference allele, the allele C significantly increased the risk of breast cancer (odds ratio [OR]=1.85, confidence interval [CI]=1.27-2.70, P=0.001). (Table 1). Considering the genotype TT as the reference genotype, two genotypes TC (OR=1.86, CI=1.16-2.99, P=0.009) and genotype CC (OR=2.68, CI=1.01-7.15, P=0.04) significantly increased the risk of breast cancer (Table 1). Moreover, CC or TC genotype (TC+CC), in comparison to carriers of the genotype TT (dominant model for allele C), increases the probability of developing breast cancer almost 2 times (OR=2.5, CI=0.5-1.16, P=0.01). People with CC genotype, compared to those with TT or TC genotype (TT+TC) (recessive model for allele C), are not susceptible to developing breast cancer. Therefore, it seems that allele C against allele T is dominant.

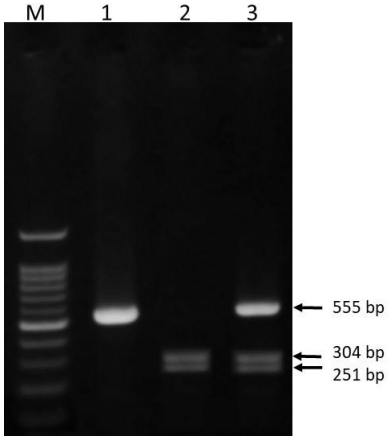


Figure 1: Genotyping of rs9478245 polymorphism in ERα gene regulatory sequence by PCR technique and electrophoresis on 2% agarose gel. The 555 bp band represents the genotype CC (well 1), the 304/251 bp bands represent the genotype TT (well 2), and the 251/304/555 bp bands represent the genotype TC (well 3). M: 100 bp DNA Ladder.

Table 1: Genotypic and allelic distribution of rs9478245 polymorphism and its relationship with breast cancer risk

rs9478245	Controls (%)	Patients (%)	OR	95% CI	P-value
Genotype					
TT	128 (74.4)	119 (50.5)	1	-	-
TC	38 (22.1)	66 (33)	1.86	1.16-2.99	0.009
CC	6 (3.5)	15 (7.5)	2.68	1.01-7.15	0.048
Allele					
T	294 (85.5)	304 (76)	1	-	-
C	50 (14.5)	96 (24)	1.85	1.27-2.70	0.001

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

Discussion

The difference in estrogen-dependent phenotypes, which is considered "sensitivity to estrogen", may be related to the amount of estrogen hormone or the factors involved in response to this hormone, including the change in the expression level of the hand receptor (7).

Although different molecular mechanisms, such as post-transcriptional and translational changes, can be involved in controlling *ESR* gene expression in normal and neoplastic cells, regulation at the transcriptional level seems to be the main responsible for the difference in the *ESR* gene expression in breast cancer (2). The level of expression of estrogen receptors can change under the influence of their genetic polymorphisms (3). The effect of estrogen receptors on breast carcinogenesis, especially *ESR1*, whose expression in breast tissue is higher than the ERβ isoform has been studied for more than a decade (8).

The human *ESR1* gene has at least 9 promoters, each of which contains several binding sites for transcription factors (5). The level of expression of this receptor at the mRNA level is usually regulated based on the activity of different promoters and alternative splicing (4).

The ER-NE sequence in the regulatory region of the *ESR1* gene reduces the expression of the luciferase reporter gene by approximately 50%, independent of its orientation (6). In this negative transcription element, the single nucleotide polymorphism rs9478245 ER-NE T>C is the binding site of the SRY transcription factor, and it has been reported that the increased expression of this transcription factor plays an important role in the progression of breast cancer (5), which may be through interaction with *ESR1* gene promoter. Considering that in the presence of the C allele of the rs9478245 polymorphism, the negative effect of the ER-NE element on transcription is lost, the increased risk of breast cancer in the presence of the C allele and the genotypes carrying this allele (TC and CC) of the ER-NE polymorphism T>C can be justified.

Conclusion

ER-NE T>C polymorphism in the *ESR1* gene promoter can be related to breast cancer by affecting the binding tendency of transcription factors and consequently changing the expression of the *ESR1* gene. It is used to screen individuals prone to breast cancer and should also be considered in the treatment process.

References

1. Allahqoli L, Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Rahmani A, Hakimi S, Tiznobaik A, et al. The global incidence, mortality, and burden of breast cancer in 2019: correlation with smoking, drinking, and drug use. Frontiers in Oncology. 2022;12:921015.
2. Tan SC, Low TY, Mohamad Hanif EA, Sharzehan MA, Kord-Varkaneh H, Islam MA. The rs9340799 polymorphism of the e strogen receptor alpha (ESR1) gene and its association with breast cancer susceptibility. Scientific Reports. 202111(1):18619.
3. Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. Recent Patents on DNA & Gene Sequences (Discontinued). 2009;3(3):164-71.
4. Penolazzi L, Lambertini E, Aguiari G, del Senno L, Piva R. Cis element ‘decoy’against the upstream promoter of the human estrogen receptor gene. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression. 2000;1492(2-3):560-7.
5. Fernández R, Delgado-Zayas E, Ramírez K, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Esteva I, et al. Analysis of four polymorphisms located at the promoter of the estrogen receptor alpha ESR1 gene in a population with gender incongruence. Sexual Medicine. 2020;8(3):490-500.
6. Figtree GA, Robinson BG, Channon KM, Watkins H. Polymorphism upstream of estrogen receptor alpha reverses negative regulation of transcription. International journal of cardiology. 2010;144(1):86-8.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

7. Frankl-Vilches C, Gahr M. Androgen and estrogen sensitivity of bird song: a comparative view on gene regulatory levels. Journal of Comparative Physiology A. 2018;204(1):113-26.

8. Collins A, Lonjou C, Morton NE. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(26):15173.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

مجله علمی
بیماری های پستان ایران
۱۴۰۲؛۱۶(٤): ۲۱-۳۳

مقاله پژوهشی

چندشکلی ER-NE T>C در پروموتر ژن ESR1 و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان

شیدا الوندی اشیانی[1]، پریسا محمدی نژاد[*1]

[1]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

چکیده

مقدمه: افزایش غلظت استروژن و مواجهه طولانی مدت با آن، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. تغییر بیان گیرنده استروژن α، به عنوان واسطه کلیدی پاسخ به استروژن در بافت پستان، در استعداد ابتلا به سرطان پستان نقش دارد. بر همین اساس در مطالعه حاضر نقش چندشکلی عملکردی ER-NE T>C در ناحیه تنظیمی ژن ESR1 با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه مورد-شاهدی، پس از استخراج ژنوم از نمونه خون ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۷۲ فرد سالم، ژنوتیپ چندشکلی rs9478245 برای هر داوطلب با تکنیک PCR-RFLP تعیین گردید. داده ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون رگرسیون لجستیک با سطح معناداری $p<0.05$ تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که آلل C (P= ۰/۰۰۱، ۲/۷۰ - CI=۱/۲۷، OR=۱/۸۵) و ژنوتیپ‌های TC (p= ۰/۰۰۹، ۲/۹۹- CI= ۱/۱۶، OR= ۱/۸۶) و CC (p= ۰/۰۴، ۷/۱۵ – CI= ۱/۰۱، OR=۲/۶۸) چندشکلی rs9478245 به عنوان فاکتور خطر، ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد چندشکلی rs9478245 استعداد ابتلا به سرطان پستان را تحت تاثیر قرار می‌دهد به طوری‌که آلل C به صورت غالب، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد که ممکن است ناشی از نقش عملکردی این چندشکلی بر بیان ژن ESR1 باشد.

واژه‌های کلیدی: چندشکلی rs9478245، گیرنده استروژن، سرطان پستان

تاریخ ارسال: ۱۴۰۲/۰۵/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۱۹

[*] نویسنده مسئول:
parisa_mohamadynejad@yahoo.com

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

مقدمه

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، سرطان پستان (Breast Cancer) شایع‌ترین نوع تومور بدخیم و همچنین یکی از علل اصلی مرگ و میر در بین زنان شناخته می‌شود. اگرچه علت دقیق بروز سرطان پستان ناشناخته است، اما در حال حاضر پذیرفته شده است که سرطان پستان یک بیماری پیچیده است که علاوه بر ساختار جمعیت و سبک زندگی (۱)، عوامل ارثی نقش مهمی در ابتلا به این بیماری ایفا می‌کنند (۲).

مطالعات نشان داده که استروژن در فیزیولوژی، تکثیر طبیعی و تمایز بافت‌های متعدد از جمله غدد پستانی به عنوان یک تنظیم کننده کلیدی عمل می‌کند (۳).

همچنین شواهد فزاینده از مطالعات مبتنی بر جمعیت، نقش استروژن درون‌زا و برون‌زا را در افزایش خطر بروز، توسعه و پیشرفت کارسینوم پستان قبل از یائسگی، تایید کرده است (۴).

اثرات استروژن به واسطه تعامل با گیرنده‌های اختصاصی درون سلولی از طریق دو مسیر؛ مسیر کلاسیک گیرنده هسته‌ای و مسیر غیرهسته‌ای اعمال می‌شود (۵). گیرنده استروژن در طیف گسترده‌ای از بافت‌های غیرتولیدمثلی و بافت‌های تولیدمثلی ازجمله آندومتر، بافت پستان، سلول‌های استرومای تخمدان، و هیپوتالاموس در زنان و همچنین در پروستات، بیضه و اپیدیدیم در مردان بیان می‌شود (۶). دو گیرنده استروژن تا به امروز شناسایی شده‌اند: گیرنده استروژن آلفا (ERα) و گیرنده استروژن (ERβ) که توسط ژن‌های جداگانه کدگذاری می‌شوند؛ ESR1 و ESR2 و به ترتیب روی کروموزوم‌های 6q 25.1 و 14q 23.2 قرار دارند (۵).

به نظر می‌رسد که تنوع ژنتیکی در ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مسیر سیگنالینگ استروژن ممکن است پاسخ به استروژن را تغییر دهد و تأثیرات مهمی بر خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با استروژن مانند سرطان پستان داشته باشد. مهمترین ژن‌های کاندید در این مسیر گیرنده‌های استروژن آلفا و بتا هستند که تنظیم آنها پیچیده است و به خوبی شناخته نشده است (۵).

گیرنده‌های استروژن به خانواده گیرنده‌های هسته‌ای استروئیدی تعلق دارند و به‌طور کلاسیک برای تنظیم رونویسی ژن‌های پاسخ دهنده به استروژن به شیوه‌ای وابسته به لیگاند عمل می‌کنند. میل ترکیبی بالای استروژن برای اتصال به گیرنده استروژن باعث ایجاد تغییرات ساختاری در کمپلکس گیرنده پروتئین شده، کمپلکس دایمر شده و فعال می‌گردد. کمپلکس فعال می‌تواند به مکان‌های انتخابی روی DNA معروف به عناصر پاسخ دهنده به استروژن (Estrogen Response Element) در ناحیه پروموتر ژن های هدف متصل شود که منجر به القای بیان ژن و نهایتاً تولید پروتئین می‌شود که اثرات فیزیولوژیکی هورمون استروژن را اعمال می‌کنند (۷).

تعدادی از چندشکلی‌های رایج در هر دو نوع گیرنده که اهمیت بیولوژیکی داشته و با بیماری‌های انسان مرتبط است، شناسایی شده است (۵). رایج‌ترین نوع چندشکلی، تغییر تک نوکلئوتیدی (جفت باز) در توالی DNA است که به آن چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) گفته می‌شود. SNP ها ممکن است در استعداد ابتلا به بیماری مستقیماً از طریق تغییر بیان ژن یا تغییر محصول پروتئینی آن نقش داشته باشند (۸).

Penolazzi و همکارانش با بررسی پروموتر ژن ESR1 انسانی، یک توالی تنظیم کننده رونویسی در پروموتر P3 را شناسایی کردند که فاکتورهای پروتئینی اختصاصی به آن متصل می‌شوند. این توالی که بین نوکلئوتیدهای ۳۳۲۵۸- تا ۳۳۱۵۷- قرار دارد، دربرگیرنده چندشکلی (ER-NE[1] T>C؛ rs9478245) است (۹) که تقریباً در ۳ درصد از جمعیت عمومی گزارش شده است. به نظر می‌رسد این چندشکلی به عنوان المنت رونویسی منفی (ER-NE) در 5'-UTR گیرنده استروژن، برای مهار رونویسی ژن ESR1 مهم باشد در حالی‌که اثر تنظیمی

[1] Estrogen Receptor Negative

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

منفی المنت ER-NE در حضور آلل C به‌طور کامل از بین می‌رود و منجر به افزایش قابل توجه در بیان ژن گیرنده استروژن (افزایش دو برابری رونویسی ژن گزارشگر) در مقایسه با آلل وحشی T می‌گردد که می‌تواند توجیهی برای افزایش نسبی بیان گیرنده ERα در برخی افراد باشد (۱۰).

با توجه به نقش سیگنالینگ استروژن در فرآیندهای پاتولوژیک مانند سرطان پستان، این احتمال وجود دارد که چندشکلی ER-NE T>C پیامدهای سیستمیک گسترده‌تری داشته باشد (۱۱). بر همین اساس در این مطالعه برای اولین بار ارتباط چندشکلی rs9478245 با خطر ابتلا به سرطان پستان بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد- شاهدی، ۲ سی سی نمونه خون ۲۰۰ زن مبتلا به سرطان پستان (بیماری توسط پزشک معالج و بر اساس نتایج پاتولوژی تأیید شده است) که تحت هیچ درمانی قرار نگرفته بودند، از بیمارستان سیدالشهدا اصفهان و ۱۷۲ فرد سالم (بدون سابقه ابتلا به سرطان پستان) که از لحاظ سن (±۵) و جنس با گروه بیمار، همسان‌سازی شده بودند، به‌عنوان گروه کنترل، در لوله‌های CBC حاوی EDTA (از سال ۱۴۰۰-۱۳۹۸) جمع‌آوری شد. لازم به ذکر است که تمامی شرکت کنندگان پس از اطلاع از هدف مطالعه و داوطلبانه بودن شرکت در آن، پرسش نامه و رضایت نامه کتبی را تکمیل کردند. تمامی آزمایشات این پژوهش در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی انجام شده است. DNA ژنومی از لنفوسیت‌های خون محیطی با استفاده از کیت استخراج DNA از خون GeNetBio (کره جنوبی) استخراج گردید. پس از استخراج DNA، کیفیت DNA در تمام نمونه‌ها با استفاده از الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد بررسی شد.

سپس بخشی از ژن ESR1 که دربرگیرنده چندشکلی rs9478245 بود با استفاده از پرایمرهای اختصاصی رفت و برگشت 5- AAGAGAATGCTGGAGAGAAAG-3 و 5- AATGACTCTAATCACAATGCC-3 و تکنیک PCR تکثیر شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر شامل ۷/۴ میکرولیتر آب مقطر استریل، ۱۰ میکرولیتر PCR master mix شرکت Ampliqon، ۰/۸ میکرولیتر از هر یک از پرایمرهای F و R (۵ pmol) و ۱ میکرولیتر DNA (۵۰-۱۰۰ ng) با برنامه؛ ۵ دقیقه ۹۴ درجه (دناتوراسیون اولیه)، و ۳۵ سیکل یک دقیقه ۹۴ درجه (دناتوراسیون)، ۳۰ ثانیه ۶۰ درجه (اتصال)، ۳۰ ثانیه ۷۲ درجه (گسترش) و در پایان ۷ دقیقه ۷۲ درجه (گسترش نهایی) بهینه گردید. در نهایت به منظور تعیین ژنوتیپ هر نمونه، محصول PCR با آنزیم HinclI طبق دستورالعمل، تیمار شده و محصول نهایی بر روی ژل آگارز ۲ درصد و با استفاده از DNA stain safe view I الکتروفورز گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 23.0 و تست آماری χ^2 و رگرسیون لجستیک با سطح معنی داری $p< ۰/۰۵$ انجام شد.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. پس از الکتروفورزمحصولات PCR تیمار شده با آنزیم *HinclI* ژنوتیپ چندشکلی rs9478245 برای هر نمونه تعیین گردید (شکل ۱). توزیع آللی و ژنوتیپی چندشکلی rs9478245 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در جدول ۲ مشاهده می‌شود. در این مطالعه در دو گروه کنترل و بیمار بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ TT (۷۴/۴ درصد برای گروه کنترل و ۵۹/۵ درصد در گروه بیمار) و کمترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ CC (۳/۵ درصد برای گروه کنترل و ۷/۵ درصد در گروه بیمار) می باشد. در هر دو گروه کنترل ($\chi2 = 2.10$; df= 1, $p> 0.05$) و بیمار ($\chi2 = 1.82$; df= 1, $p> 0.05$) فراوانی ژنوتیپی چندشکلی rs9478245 در تعادل هاردی واینبرگ می‌باشد.

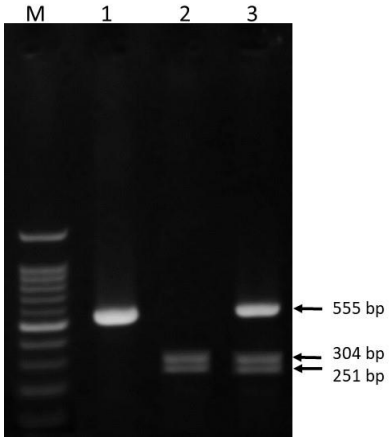
[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

نتایج تست آماری رگرسیون لجستیک دوطرفه نشان داد که با در نظرگرفتن ژنوتیپ TT به‌عنوان ژنوتیپ مرجع (آلل T به‌عنوان آلل اجدادی معرفی شده است) دو ژنوتیپ TC (p= ۰/۰۰۹، CI= ۱/۱۶ -۲/۹۹، OR= ۱/۸۶) و ژنوتیپ CC (p= ۰/۰۴، CI= ۱/۰۱ – ۷/۱۵، OR= ۲/۶۸) خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند که به لحاظ آماری نیز معنادار است (جدول ۲).. بررسی عملکرد آلل C نشان داد که ژنوتیپ CC یا TC (TC+CC) در مقایسه با حاملین ژنوتیپ TT (مدل غالب برای آلل C) احتمال ابتلا به سرطان پستان را تقریباً ۲ برابر افزایش می‌یابد (P= ۰/۰۱، CI=۰/۵ - ۱/۱۶، OR=۲/۵). این در حالی است که افراد دارای ژنوتیپ CC در مقایسه با حاملین ژنوتیپ TT یا TC (TT+TC) (مدل مغلوب برای آلل C) بااستعداد ابتلا به سرطان پستان ارتباط ندارد (جدول ۲). با توجه به این نتایج به نظر می‌رسد که آلل C در برابر آلل T به‌صورت غالب عمل می‌کند. همچنین آنالیز داده‌ها نشان داد که با در نظر گرفتن آلل T به‌عنوان آلل مرجع، آلل C به‌صورت معناداری خطر ابتلا به سرطان پستان (P= ۰/۰۰۱، CI=۱/۲۷ - ۲/۷۰، OR=۱/۸۵) را افزایش می‌دهد (جدول ۲).

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه

متغیر	بیمار	کنترل	P value
تعداد	۲۰۰	۱۷۲	
دامنه سنی	۳۰-۸۵	۳۲-۸۹	—
میانگین سن ± انحراف معیار	۴۷/۶۴ ± ۹/۵۴	۵۲/۴۶ ± ۱۲/۸۱	۰/۱۲
وضعیت گیرنده ER			
مثبت	۱۰۴		
منفی	۷۸		
نامشخص	۱۸		



شکل ۱: تعیین ژنوتیپ چندشکلی rs9478245 در توالی تنظیمی ژن ERα با تکنیک PCR و الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲ درصد. باند ۵۵۵ bp نشان‌دهنده ژنوتیپ CC (چاهک ۱)، باندهای ۲۵۱/۳۰۴ bp نشان دهنده ژنوتیپ TT (چاهک ۲) و باندهای ۵۵۵/۳۰۴/۲۵۱ bp نشان دهنده ژنوتیپ TC (چاهک ۳) است. M: 100 bp DNA Ladder

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

جدول ۲: توزیع ژنوتیپی و آللی چندشکلی rs9478245 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان

چندشکلی rs9478245	کنترل (٪) N= ۱۷۲	بیمار (٪) N= ۲۰۰	P value	OR	95% CI
ژنوتیپ					
TT	۱۲۸ (۷۴/۴)	۱۱۹ (۵۹/۵)	-	۱	(Ref)
TC	۳۸ (۲۲/۱)	۶۶(۳۳)	۰/۰۰۹	۱/۸۶	(۱/۱۶– ۲/۹۹)
CC	۶ (۳,۵)	۱۵ (۷/۵)	۰/۰۴۸	۲/۶۸	(۱/۰۱ – ۷/۱۵)
مدل غالب برای آلل C					
TT	۱۲۸ (۷۴/۴)	۱۱۹ (۵۹/۵)	-	۱	(Ref)
TC + CC	۴۴ (۲۵/۶)	۸۱ (۴۰/۵)	۰/۰۰۳	۱/۹۸	(۱/۲۷ –۳/۰۸)
آلل					
T	۲۹۴ (۸۵/۵)	۳۰۴ (۷۶)	-	۱	-
C	۵۰ (۱۴/۵)	۹۶ (۲۴)	۰/۰۰۱	۱/۸۵	(۱/۲۷ -۲/۷۰)

- Ref نشان دهنده ژنوتیپ مرجع (بر اساس آلل اجدادی T) می باشد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که آلل C و ژنوتیپ های حامل این آلل (TC و CC) چندشکلی ER-NE T>C در پروموتر ژن ESR1، خطر ابتلا به سرطان پستان را به‌صورت معناداری افزایش می‌دهد.

رویکردهای کنونی با تمرکز بر ژنتیک سرطان پستان (۱۲) و به‌منظور درک علت سرطان پستان بر شناسایی نشانگرهای مولکولی تمرکز دارند که می‌توانند به پیش‌بینی و پیش‌آگهی بیماری کمک کنند (۱۳). در مطالعات متعدد استروژن‌ها به‌عنوان عوامل خطر برای سرطان‌های مرتبط با غدد درون‌ریز مانند تومورهای بدخیم پستان، تخمدان و آندومتر شناخته‌شده است (۱۴). در همین راستا چندین گزارش ERα را به‌عنوان یک نشانگر زیستی مهم برای پیش‌آگهی بیماران سرطان پستان معرفی کرده است (۱۵).

تفاوت در فنوتیپ های وابسته به استروژن که تحت عنوان "حساسیت به استروژن" تلقی می‌شود، ممکن است به میزان هورمون استروژن یا عوامل دخیل در پاسخ به این هورمون ازجمله تغییر در عملکرد گیرنده، سطح بیان گیرنده یا به تغییر در مسیرهای پایین‌دست مربوط باشد (۱۶).

از طرف دیگر، در طبقه‌بندی مولکولی تومورهای پستان از وضعیت ER استفاده می‌شود که به‌موجب آن سرطان پستان می‌تواند به‌عنوان ER-مثبت و ER-منفی دسته‌بندی شود. بخش بزرگی از تومورهای پستان به‌عنوان ER-مثبت شناخته می‌شوند که اغلب با پیش‌آگهی خوش‌بینانه‌تری همراه هستند زیرا عموماً به درمان‌های اندوکرینی بهتر پاسخ می‌دهند و همچنین به مهارکننده‌های CDK4/6 حساس هستند. درحالی‌که تقریباً در ٪۴۰ از تومورهای پستان، گیرنده استروژن بیان نمی‌شود و به‌عنوان تومورهای ER-منفی طبقه‌بندی می‌شوند که در مقایسه با سرطان پستان ER-مثبت به‌عنوان بدخیمی تهاجمی و متاستاتیک در نظر گرفته می‌شود (۱۸،۱۷). به همین دلیل وضعیت گیرنده استروژن (مثبت یا منفی) در روند درمان بیماران برای دریافت درمان‌های کمکی و نوع آن مهم است. با توجه به نقش مهم گیرنده‌های استروژن در سرطان پستان، میزان بیان، فعالیت و ساختار این گیرنده باید به‌شدت تحت کنترل باشد تا از عملکرد مطلوب آن‌ها اطمینان حاصل شود (۴). میزان بیان، ساختار و کینتیک اتصال گیرنده‌های استروژن با لیگاند تحت تأثیر چندشکلی‌های ژنتیکی آن‌ها می‌تواند تغییر کند (۵). به همین دلیل میزان بیان متأثر از واریانت‌های ژنتیکی رایج در گیرنده‌های استروژن و اثر آن

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

بر سرطان‌زایی، به‌خصوص ESR1، که سطح بیان آن در بافت پستان در مقایسه با ایزوفرم ERβ بالاتر است (۸) و عمدتاً در توسعه سرطان پستان نقش دارد، بیش از یک دهه مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۷). چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) متعددی در ESR1 با استعداد ابتلا به سرطان پستان ارتباط دارند (۱۹). به‌عنوان مثال نتایج مطالعات نشان داده که آلل C چندشکلی rs3798577 به‌عنوان آلل خطر عمل کرده و ژنوتیپ‌های CC و CT خطر ابتلا به سرطان پستان را به‌صورت معناداری افزایش می‌دهد (۲۰). همچنین گزارش شده آلل جهش‌یافته A در چندشکلی rs2228480 خطر ابتلا به سرطان سینه را به دلیل شروع قاعدگی زودرس و مواجهه زودهنگام با استروژن افزایش می‌دهد (۲۱). به نظر می‌رسد آلل T چندشکلی rs2234693 در اینترون ۱ ژن ESR1 نیز جایگاه اتصال فاکتور فعال کننده رونویسی SRY بوده و بیان ژن ESR1 را افزایش می‌دهد و در ابتلا به سرطان پستان مؤثر می‌باشد (۲۲). در همین راستا نتایج مطالعات بیوانفورماتیکی و آزمایشگاهی نشان داده که چندشکلی rs9383590، با المنت تقویت‌کننده که در تنظیم بیان ESR1 نقش دارند، همپوشانی دارند. چندشکلی rs9383590 در محل اتصال فاکتور رونویسی GATA3 در پروموتر ژن ESR1 قرار دارد، و در حضور آلل C، تمایل اتصال GATA3 به پروموتر کاهش می‌یابد که نشان‌دهنده نقش مستقیم المنت تقویت‌کننده و rs9383590 در بیان ESR1 است. به نظر می‌رسد، rs9383590 به‌عنوان یک چندشکلی عملکردی در ژن ESR1 که با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط دارد، عمل می‌کند (۲۳).

از طرف دیگر یافته‌های جدید نشان می‌دهد که آلل‌های جزئی rs1801132 (C)، rs2228480 (A) و rs9322354 (G) به‌طور قابل‌توجهی خطر عدم پاسخ به تاموکسیفن را به ترتیب بیش از ۸۱، ۸۴ و ۱۱۷ درصد در بیماران مبتلا به سرطان پستان +ER افزایش می‌دهند (۱۹). بدین ترتیب می‌توان امیدوار بود که بتوان با بررسی چندشکلی‌ها در راستای بهبود روش های درمانی نیز بهره برد.

اگرچه مکانیسم‌های مولکولی مختلف، مانند تغییرات پس از رونویسی و ترجمه، می‌توانند در کنترل بیان ژن ESR در سلول‌های نرمال و نئوپلاستیک دخیل باشند، به نظر می‌رسد تنظیم در سطح رونویسی، مسئول اصلی تفاوت میزان بیان ژن ESR در سرطان پستان باشد (۴). مستند شده است که ژن ESR1 انسانی حداقل دارای ۹ پروموتر و هر پروموتر شامل چندین مکان اتصال برای فاکتورهای رونویسی است (۲۴). معمولاً میزان بیان این گیرنده در سطح mRNA، بر اساس فعالیت پروموترهای مختلف و پیرایش جایگزین تنظیم می‌شود (۹).

Figtree و همکارانش در سال ۲۰۰۹ با بررسی‌های آزمایشگاهی در رده سلولی سرطان کبد Hep3B و رده سلولی آدنوکارسینوم نامیرا پستان انسان MCF-7- نشان دادند که توالی ER-NE در ناحیه تنظیمی ژن ESR1 مستقل از جهت قرارگیری بیان ژن گزارشگر لوسیفراز را تقریباً ۵۰ درصد کاهش می‌دهد (۱۱). در این المنت رونویسی منفی، چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs9478245 ER-NE T>C شناسایی‌شده که به نظر می‌رسد محل اتصال فاکتور رونویسی SRY باشد (۲۵). جالب است که گزارش شده افزایش بیان این فاکتور رونویسی نقش مهمی در پیشرفت سرطان پستان ایفا می‌کند (۲۶) که ممکن است از طریق برهمکنش با پروموتر ژن ESR1 باشد که در حضور آلل C چندشکلی rs9478245، اثر منفی عنصر ER-NE بر رونویسی را از بین می‌برد.

نتیجه گیری

در این مطالعه برای اولین بار نشان داده شد که چندشکلی ER-NE T>C در پروموتر ژن ESR1 احتمالاً با اثر بر تمایل اتصال فاکتورهای رونویسی و به تبع تغییر بیان ژن ESR1، با ابتلا به سرطان پستان ارتباط داشته که در صورت تأیید در جمعیت‌های بزرگ‌تر و بررسی ارتباط این چندشکلی با وضعیت گیرنده‌های استروژن، بررسی ارتباط

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

آن با درجات مختلف تومور و متاستاز می‌تواند برای غربالگری افراد مستعد ابتلا به سرطان پستان استفاده شده و در روند درمان نیز مدنظر قرار گیرد.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافعی با یکدیگر ندارند.

References

1. Allahqoli L, Mazidimoradi A, Momenimovahed Z, Rahmani A, Hakimi S, Tiznobaik A, et al. The global incidence, mortality, and burden of breast cancer in 2019: correlation with smoking, drinking, and drug use. Frontiers in Oncology. 2022;12:921015.
2. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, Houari A, Dehbi H, Belmouden A,et al. Risk factors for breast cancer in women: an update review. Medical Oncology. 2022;39(12):197.
3. Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. Association between ESR1, ESR2, HER2, UGT1A4, and UGT2B7 polymorphisms and breast Cancer in Jordan: a case-control study. BMC cancer. 2019;19(1):1-0.
4. Tan SC, Low TY, Mohamad Hanif EA, Sharzehan MA, Kord-Varkaneh H, Islam MA. The rs9340799 polymorphism of the e strogen receptor alpha (ESR1) gene and its association with breast cancer susceptibility. Scientific Reports. 2021;11(1):18619.
5. Figtree GA, Noonan JE, Bhindi R, Collins P. Estrogen receptor polymorphisms: significance to human physiology, disease and therapy. Recent Patents on DNA & Gene Sequences (Discontinued). 2009;3(3):164-71.
6. Amenyogbe E, Chen G, Wang Z, Lu X, Lin M, Lin AY. A review on sex steroid hormone estrogen receptors in mammals and fish. International journal of endocrinology. 2020;2020.
7. Fan P, Jordan VC. Estrogen receptor and the unfolded protein response: double-edged swords in therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. Targeted oncology. 2022;17(2):111-24.
8. Collins A, Lonjou C, Morton NE. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(26):15173-7.
9. Penolazzi L, Lambertini E, Aguiari G, del Senno L, Piva R. Cis element 'decoy'against the upstream promoter of the human estrogen receptor gene. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression. 2000;1492(2-3):560-67.
10. Fernández R, Delgado-Zayas E, Ramírez K, Cortés-Cortés J, Gómez-Gil E, Esteva I, et al. Analysis of four polymorphisms located at the promoter of the estrogen receptor alpha ESR1 gene in a population with gender incongruence. Sexual Medicine. 2020;8(3):490-500.
11. Figtree GA, Robinson BG, Channon KM, Watkins H. Polymorphism upstream of estrogen receptor alpha reverses negative regulation of transcription. International journal of cardiology. 2010 24;144(1):86-8.
12. Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. Association of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms with breast Cancer among Jordanian women. OncoTargets and therapy. 2019;12:7757.
13. Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. Association between ESR1, ESR2, HER2, UGT1A4, and UGT2B7 polymorphisms and breast Cancer in Jordan: a case-control study. BMC cancer. 2019;19(1):1-0.
14. Anghel A, Narita D, Seclaman E, Popovici E, Anghel M, & Tamas, L. Estrogen receptor alpha polymorphisms and the risk of malignancies. *Pathology & Oncology Research*. 2010;16:485-96.
15. Carrillo-Moreno DI, Figuera LE, González GZ, Perez AP, Mendoza AJ, Arreola MG. Association of rs2234693 and rs9340799

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]

polymorphisms of ESR1 gene in breast cancer of Mexican population. J BUON. 2019;24(5):1927-33.
16. Frankl-Vilches C, Gahr M. Androgen and estrogen sensitivity of bird song: a comparative view on gene regulatory levels. Journal of Comparative Physiology A. 2018;204(1):113-26.
17. Allred DC, Brown P, Medina D. The origins of estrogen receptor alpha-positive and estrogen receptor alpha-negative human breast cancer. Breast cancer research. 2004;6(6):1-6.
18. Louie MC, Sevigny MB. Steroid hormone receptors as prognostic markers in breast cancer. American journal of cancer research. 2017;7(8):1617.
19. Allahloubi NM, Zekri AR, Ragab M, Mohanad M, Ahmed OS, Eid S, et al. Estrogen receptor gene polymorphism as a possible genetic risk factor for treatment response in ER-positive breast cancer patients. Biochemical Genetics. 2022;60(6):1963-85.
20. Kumaladewi P, Harahap WA, Nova B, Widodo I, Karsono R, Sandra F, et al. Role of estrogen receptor alpha rs3798577 polymorphism in breast carcinoma risk determination. The Indonesian Biomedical Journal. 2022 ;14(4):436-41.
21. Hsiao WC, Young KC, Lin SL, Lin PW. Estrogen receptor-α polymorphism in a Taiwanese clinical breast cancer population: a case–control study. Breast Cancer Research. 2004;6:1-7.
22. Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA, Reboussin DM, Xu J, Zheng SL, et al. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. New England Journal of Medicine. 2002;346(13):967-74.
23. Miedl H, Oswald D, Haslinger I, Gstoettner M, Wenzl R, Proestling K, et al. Association of the Estrogen Receptor 1 Polymorphisms rs2046210 and rs9383590 with the Risk, Age at Onset and Prognosis of Breast Cancer. Cells. 2023;12(4):515.
24. Koš M, Reid G, Denger S, Gannon F. Minireview: genomic organization of the human ERα gene promoter region. Molecular endocrinology. 2001;15(12):2057-63.
25. Weickert CS, Miranda-Angulo AL, Wong J, Perlman WR, Ward SE, Radhakrishna V, et al. Variants in the estrogen receptor alpha gene and its mRNA contribute to risk for schizophrenia. Human molecular genetics. 2008;17(15):2293-309.
26. Pei XH, Lv XQ, Li HX. Sox5 induces epithelial to mesenchymal transition by transactivation of Twist1. Biochemical and biophysical research communications. 2014;446(1):322-7.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-05-26]

[DOI: 10.61186/ijbd.16.4.21]