مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۲۰، تیر ۱۴۰۰، ۴۰۵-۴۱۴

ارتباط چندشکلی rs6543115 در پروموتر ژن IL1RL1 با افزایش خطر ابتلاء به سرطان کولون: یک مطالعه توصیفی

طیبه ده بزرگی[۱]، مهدی مغنی باشی[۲]، پریسا محمدی نژاد[۳]

دریافت مقاله: ۹۹/۰۹/۲۳ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۹/۱۰/۱۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۰/۰۲/۲۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۲/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: یکی از ژن‌هایی که در سرطان کولورکتال نقش آن مشخص شده است، IL1RL1 (Interleukin 1 recptor like 1) می‌باشد. این ژن کدکننده یک گیرنده برای اینترلوکین-۳۳ می‌باشد که همراه با لیگاند خود در سرطان کولورکتال نقش دارد. چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی متعددی در تنظیم بیان این ژن نقش دارند که در این مطالعه ارتباط ژنوتیپ‌های چندشکلی rs6543115 در پروموتر ژن IL1RL1 با سرطان کولون مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش توصیفی، DNA ژنومی‌از نمونه خون ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان کولون و ۱۰۰ فرد سالم استخراج گردید و ناحیه دربرگیرنده چندشکلی مورد نظر با استفاده از پرایمرهای مناسب و با تکنیک PCR، ابتدا تکثیر و سپس توالی‌یابی شد و همه نمونه‌ها تعیین ژنوتیپ شدند. در نهایت، با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای و رگرسیون لجستیک ارتباط ژنوتیپ‌های rs6543115 در ژن IL1RL1 با سرطان کولون بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ژنوتیپ GC (OR=۰/۲۷۳، ۰/۸۲۷ - ۰/۰۹۰: فاصله اطمینان ۹۵٪، P=۰/۰۲۲) و CC (OR=۰/۰۸۶، ۰/۲۳۲ - ۰/۰۳۲ :فاصله اطمینان ۹۵٪، P<۰/۰۰۱) به عنوان یک فاکتور خطر در مقایسه با ژنوتیپ GG، استعداد ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. هم‌چنین نتایج نشان داد که آلل C نیز در مقایسه با آلل G، استعداد ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (OR=۰/۱۱۹، ۰/۲۳۲ - ۰/۰۶۶ :فاصله اطمینان ۹۵٪، P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد چند شکلی rs6543115 در ژن IL1RL1 با خطر ابتلاء به سرطان کولون ارتباط دارد.

واژه‌های کلیدی: سرطان کولون، ژن IL1RL1، چندشکلی rs6543115

مقدمه

۱- کارشناس ارشد گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
۲- (نویسنده مسوول) استادیار گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
تلفن: ۰۳۱-۳۷۶۰۳۳۵۷، دورنگار: ۰۳۱-۳۷۶۰۳۳۵۷، پست الکترونیکی: mehdimoghani@yahoo.com
۳- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

سرطان کولورکتال (روده بزرگ و رکتوم) بعد ازسرطان ریه و پستان، سومین سرطان شایع در دنیا می‌باشد که مرگ و میر آن در دنیا در سال ۲۰۱۸ حدود ۸۸۰ هزار نفر بوده است و پیش بینی می‌شود در سال ۲۰۳۰ حدود دو میلیون و ۲۰۰ هزار نفر به این سرطان مبتلا شوند [۱]. در ایران نیز سرطان کولورکتال جزء سرطان‌های شایع می‌باشد و در مردان سومین و در زنان چهارمین سرطان شایع می‌باشد [۳-۲].

اکنون به خوبی مشخص شده است که سرطان کولورکتال یک بیماری چند عاملی است که عوامل محیطی مثل رژیم غذایی [۴] و عوامل ژنتیکی (جهش در ژن‌های مستعد کننده) در این سرطان نقش دارد [۵]. مطالعه روند ژنتیکی از آدنومای اولیه به سرطان کولورکتال نشان داده است که سه دسته عمده ژن‌های درگیر در سرطان‌زایی کولورکتال شامل انکوژن‌ها، ژن‌های سرکوب کننده تومور و ژن‌های ترمیم کننده DNA (Deoxyribonucleic acid) می‌باشد [۱۱-۶].

امروزه نقش التهاب در شروع، ادامه و پیشرفت انواع تومور، مورد توافق اکثر دانشمندان می‌باشد. شیوع سرطان کولورکتال نیز در بیماران مبتلا به التهاب روده (Intestinal Bowel Disease; IBD) ۴ تا ۲۰ برابر بیش‌تر از مردم عادی است و سرطان کولورکتال اغلب در نواحی از روده که در بیماری IBD درگیر بوده و آسیب دیده است، اتفاق می‌افتد [۱۲]. اینترلوکین-۳۳ (IL-33) و گیرنده آن، IL1RL1، در تنظیم پاسخ سلول به Th1 و Th2 (T helper) نقش مهمی بازی می کند [۱۳] و در بیماری‌زایی بیماری‌های التهابی انسان از جمله IBD نقش دارد [۱۵-۱۴]. شواهد زیادی نیز نشان می‌دهد در بیماری‌های کولورکتال نظیر اپیتلیوم ملتهب و کولیت‌های السراتیو (Ulcerative colitis)، IL33 و IL1RL1 فعال می‌شوند و با التهاب مزمن ارتباط دارند [۱۷-۱۵]. هم‌چنین در مطالعات اخیر نشان داده شده است که بیان IL33 و گیرنده آن IL1RL1 در سرطان کولورکتال نسبت به بافت نرمال تغییر می‌کند و بیان IL1RL1 با درجه و مرحله تومور ارتباط دارد [۱۸].

ژن IL1RL1 (Interleukin 1 receptor like 1) بر روی کروموزوم 2q12 قرار دارد و قبلاً ST2 نامیده می‌شده است. این ژن کدکننده گیرنده سیتوکاین پیش التهابی اینترلوکین-۳۳ (متعلق به خانواده اینترلوکین ۱) می‌باشد. در ناحیه تنظیمی‌پروموتر ژن IL1RL1 و نواحی مجاور آن، چندشکلی های تک نوکلئوتیدی متعددی وجود دارد که تعدادی از آن‌ها بر بیان این ژن تأثیر دارند و یکی از آن‌ها چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs6543115 می‌باشد. مشخص شده است که این چندشکلی در ناحیه تنظیمیGRE (Glucocorticoid Response Element) قرار دارد و از این طریق نقش عملکردی در تنظیم بیان ژن IL1RL1 دارد [۲۰-۱۹]. علاوه بر این نشان داده شده است که این چندشکلی با بیماری آسم [۲۲-۲۱] و کولیت السراتیو [۲۰] ارتباط دارد.

با توجه به این که در سرطان کولون مانند اکثر سرطان‌های دیگر پس از تشخیص بیماری، طول عمر بیمار، علی‌رغم درمان کم می‌باشد، ضروری است روش‌های غربالگری از جمله شناسایی چندشکلی‌هایی که با خطر ابتلاء به سرطان ارتباط دارد، ارائه گردد تا با شناسایی افراد مستعد، پیش گیری‌های لازم از جمله تغییر سبک زندگی اعمال گردد. به این منظور در این مطالعه ارتباط چندشکلی rs6543115 در ژن IL1RL1 با خطر ابتلاء به سرطان کولون بررسی شده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

مواد و روش‌ها

در مطالعه توصیفی حاضر، نمونه خون کامل از ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان کولون که بیماری آن‌ها توسط پزشک متخصص گوارش و کولونوسکوپی تشخیص داده شده بود (از بیمارستان امید اصفهان بین سال‌های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷) و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد (که از نظر جنس، سن و منطقه جغرافیایی زادگاه آن‌ها با گروه بیمار جور شده بودند و سابقه ابتلاء به بیماری‌های گوارشی از جمله IBD، زخم معده و غیره نداشتند) در لوله‌های CBC حاوی EDTAK2 جمع آوری شد و هر دو گروه بیمار و شاهد موافقت خود را برای شرکت در این تحقیق با تکمیل فرم رضایت‌نامه اعلام کردند. هم‌چنین این مطالعه دارای کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون می‌باشد (IR.IAU.KAU.REC.1398.013).

از بیماران اطلاعاتی مثل سابقه سرطان در خانواده، سن بروز سرطان، سابقه ابتلاء به یبوست، درجه تومور و متاستاز از پرونده آن‌ها ثبت گردید. نمونه‌های خون افراد تا زمان استخراج DNA در دمای ۲۰- نگه‌داری شدند. استخراج DNA با کیت شرکت GTP (ایران) که اساس آن Salting out است [۲۳]، انجام شد.

با استفاده از نرم‌افزار Oligo و بر اساس توالی ژن IL1RL1 در سایت NCBI (National Center for Biotechnology Information) یک جفت پرایمر رفت (F: 5-ACATACCAAATTACTGCACAC-3) و برگشت (R:5-GTCTTAACTATATTTTGCCTTCTTC-3) برای تکثیر ناحیه در برگیرنده چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs6543115 (قطعه ۳۷۲ جفت بازی) طراحی گردید و اختصاصیت آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار BLAST بررسی شد.

حجم کلی واکنش PCR که ۲۵ میکرولیتر می‌باشد، شامل ۱/۵ میکرولیتر DNA (با غلظت ۱۰۰ نانوگرم بر میکرولیتر)، ۱۶ میکرولیتر Master mix، ۶/۵ میکرولیتر آب، ۰/۵ میکرولیتر از هر پرایمر (با غلظت ۲۰ پیکو مول بر میکرولیتر) بود. شرایط PCR به صورت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد (دناتوراسیون اولیه)، و ۳۲ سیکل شامل ۴۵ ثانیه دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد (دناتوراسیون)، ۴۵ ثانیه دمای ۵۶/۲ درجه سانتی‌گراد (اتصال پرایمر)، ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد (تکثیر) و در نهایت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد (تکثیر نهایی) بود [۲۴].

برای تعیین صحت انجام آزمایش، محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز گردید و پس از اطمینان از تکثیر مناسب، به منظور شناسایی ژنوتیپ‌های چندشکلی rs6543115 در جمعیت مورد مطالعه ۲۰ میکرولیتر از محصول PCR جهت توالی‌یابی با پرایمر برگشت به شرکت پیشگام تهران ارسال گردید. قابل ذکر است که توالی-یابی به روش سنگر و با دستگاه Hitachi ABI3500 انجام شد و در نهایت تمامی‌توالی‌های به دست آمده با نرم‌افزار Chromas مورد بررسی قرار گرفت و هم‌چنین به صورت چشمی‌پیک‌ها در جایگاه مورد نظر بررسی شد [۲۴].

پس از مشخص شدن ژنوتیپ تمامی‌نمونه‌ها، به منظور بررسی ارتباط چند شکلی rs6543115 ژن IL1RL1 با استعداد ابتلاء به سرطان کولون از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ و آزمون‌های t مستقل و مجذور کای و آنالیز رگرسیون لجستیک در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد.

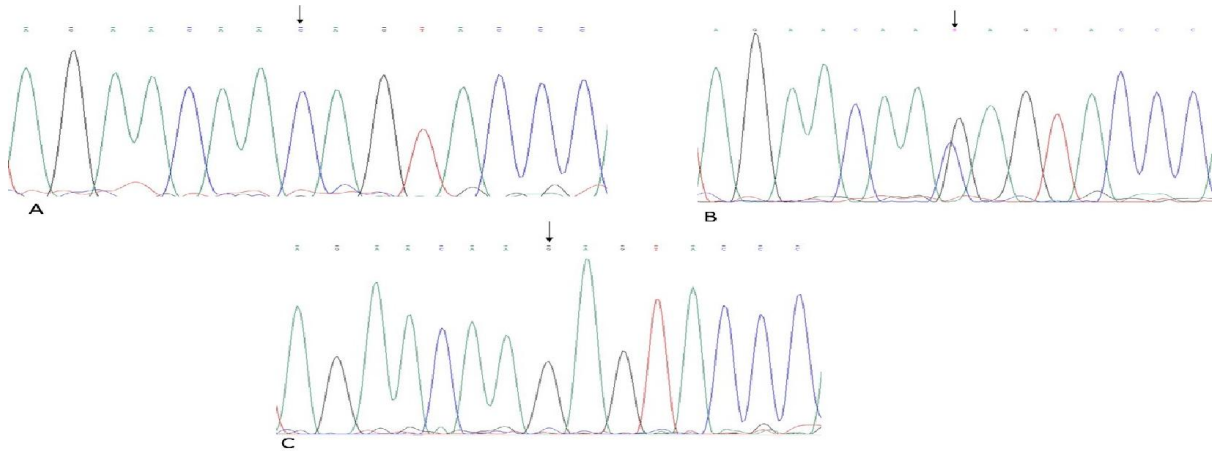
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

نتایج

در این مطالعه تعداد ۲۰۰ نفر شامل ۱۰۰ نفر (۴۰ زن و ۶۰ مرد) با دامنه سنی ۹۱-۲۶ سال به عنوان گروه کنترل (با میانگین و انحراف معیار سنی ۱۵/۳۹ ± ۶۰/۳۶ سال) و ۱۰۰ نفر (۳۸ زن و ۶۲ مرد) با دامنه سنی ۸۶ -۳۰ سال به عنوان افراد مبتلا به سرطان کولون (با میانگین و انحراف معیار سنی ۱۱/۶۶ ± ۵۷/۳۲ سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. اختلاف میانگین سنی گروه کنترل و گروه بیمار از نظر آماری معنی‌دار نبود (p= ۰/۰۵۹). تفاوت توزیع جنسیتی در دو گروه بیمار و کنترل نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود (p= ۰/۴۶۰).

پس از استخراج DNA، نمونه‌هایی که نسبت جذب نوری آن‌ها در طول موج ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر بین ۱/۶ تا ۲ بود (خلوص DNA استخراج شده مناسب بود)، برای انجام PCR مورد استفاده قرار گرفت. پس از انجام PCR و توالی یابی (شکل ۱)، تمامی‌نمونه‌ها تعیین ژنوتیپ شدند.

فراوانی، توزیع ژنوتیپی و آللی چند شکلی rs6543115 در ژن IL1RL1 در دو گروه کنترل و بیمار و ارتباط آن با استعداد ابتلاء به سرطان کولون در جدول ۱ آمده است. در گروه کنترل و بیمار GG بیش‌ترین فراوانی ژنوتیپی با ۵۴ درصد و ۹۰ درصد داشت. کم‌ترین فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل GC (۱۱ درصد) و در گروه بیمار GC و CC (هر کدام با ۵ درصد) بود. داده‌های آماری نشان داد که فراوانی ژنوتیپی در این جایگاه در گروه کنترل در تعادل Hardy-Weinberg قرار دارد اما در گروه بیمار با تعادل هم‌خوانی ندارد.



شکل ۱- قسمتی از توالی ناحیه بالا دست ژن IL1RL1 که در برگیرنده rs6543115 می باشد. در شکل A ژنوتیپ CC، شکل B، ژنوتیپ GC و در شکل C ژنوتیپ GG نشان داده شده است.

با در نظر گرفتن ژنوتیپ GG به عنوان ژنوتیپ مرجع، نتایج نشان داد که ژنوتیپ GC (OR=۰/۲۷۳، ۰/۸۲۷ - ۰/۰۹۰ :فاصله اطمینان ۹۵٪، P=۰/۰۲۲) و CC (OR=۰/۰۸۶، ۰/۲۳۲ - ۰/۰۳۲: فاصله اطمینان ۹۵ درصد، P<۰/۰۰۱) در مقایسه با ژنوتیپ GG، خطر ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. هم‌چنین نتایج نشان داد که آلل C در مقایسه با آلل G، خطر ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (OR=۰/۱۱۹، ۰/۲۱۶ - ۰/۰۶۶: فاصله اطمینان ۹۵٪، P<۰/۰۰۱).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

علاوه بر این با در نظر گرفتن جنسیت، نتایج آماری نشان داد که در مردان ژنوتیپ GC و CC در مقایسه با ژنوتیپ GG، خطر ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می دهد (جدول ۱)، اما در زنان این ارتباط دیده نشد (p>۰/۰۵).

جدول ۱- فراوانی ژنوتیپی rs6543115 در ژن IL1RL1 و ارتباط آن با خطر ابتلاء به سرطان کولون در دو گروه مردان مبتلا به سرطان کولون و مردان سالم در دانشگاه کازرون در سال ۱۳۹۷

ژنوتیپ	کنترل (n=۶۰)	بیمار (n=۶۲)	Odds ratio (OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪	مقدار p
GG	۲۱ نفر	۵۲ نفر	طبقه رفرنس	-	-
GC	۹ نفر	۵ نفر	۰/۲۲۴	۰/۰۶۰ -۰/۸۴۴	۰/۰۲۷
CC	۳۰ نفر	۵ نفر	۰/۰۵۹	۰/۰-۰۱۹/۱۸۷	<۰/۰۰۱

رگرسیون لجستیک، p<۰/۰۵ ارتباط معنی‌دار

بحث

در حال حاضر سومین سرطان شایع در ایران سرطان کولورکتال است و مثل اکثر سرطان‌ها عوامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد آن نقش دارد [۲۵]. مطالعات نشان داده است که در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال سیستم ایمنی دچار نقص می‌گردد [۲۷-۲۶] ایمنی ضد توموری کاهش یافته در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال نتیجه مهار سیستم ایمنی و فرار تومور از سیستم ایمنی می‌باشد [۲۸]. با توجه به این که لنفوسیت‌های T نقش مرکزی در پاسخ ایمنی اکتسابی به تومور دارند [۲۹] بیان و عملکرد مولکول‌های دخیل در تنظیم سلول‌های T می‌تواند استعداد به سرطان را تحت تأثیر قرار دهد. گیرنده IL-33 یعنی IL1RL1 عضوی از ابر خانواده گیرنده‌های IL1 است و این گیرنده بیان بالایی بر سطح Mast cell دارد و یک نشان‌گر انتخابی برای سلول‌های Th2 به شمار می‌رود [۳۰].

چندین مطالعه نشان داده‌اند که مسیر IL-33/IL1RL1 در سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی مقابله با تومورها ارتباط دارد [۱۴]. هم‌چنین مطالعات نشان داده است که این مسیر در متاستاز سرطان‌های پانکراس [۳۱] سر و گردن [۳۲] و کبد [۳۳] نقش دارد. علاوه بر این، مطالعات اخیر شواهدی مبنی بر همبستگی مثبت بین سطح بیان IL1RL1/IL33 و پیشرفت سرطان کولون در انسان و متاستاز آن ارائه کردند [۳۴، ۱۸]. در بالادست پروموتور ژن IL1RL1 چندین چندشکلی تک نوکلئوتیدی ژنتیکی وجود دارد که یکی از آن‌ها rs6543115 می‌باشد و مطالعات نشان داد که این چندشکلی نقش عملکردی دارد و با افزایش بیان ژن IL1RL1 همراه است [۲۰].

بر اساس جستجو در سایت‌های معتبر مثل Pubmed، Google scholar و Science direct مطالعه مشابه تحقیق حاضر انجام نگرفته است و در این مطالعه برای اولین بار به بررسی ارتباط چند شکلی تک نوکلئوتیدی rs6543115 در ژن

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

IL1RL1 با خطر ابتلاء به سرطان کولون پرداخته شد و نتایج مطالعه ما نشان داد که ژنوتیپ GC و CC در این جایگاه، خطر ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. هم‌چنین نتایج نشان داد که آلل C خطر ابتلاء به سرطان کولون را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد.

در راستای نتایج به دست آمده از این مطالعه، Shimizu و همکاران نشان دادند که چند شکلیrs6543115 با یک نوع بیماری پوستی ارتباط دارد [۲۱]. هم‌چنین Ali و همکاران نشان دادند که این چندشکلی با بیماری آسم ارتباط دارد [۲۲]. علاوه بر این Díaz-Jiménez و همکاران نشان دادند که چند شکلی rs6543115 با کولیت السراتیو ارتباط دارد [۲۰].

یکی از محدودیت‌های این مطالعه تعداد بیماران و افراد کنترل است که با توجه به هزینه‌های مالی تعداد بیش‌تری مورد آزمایش قرار نگرفتند که می‌تواند قطعیت نتایج این مطالعه را کاهش دهد و پیشنهاد می‌شود که این مطالعه در جمعیت‌های دیگر با تعداد بیش‌تر انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد ژنوتیپ GC، CC و آلل C در جایگاه rs6543115 ژن IL1RL1 خطر ابتلاء به سرطان کولون را کاهش می‌دهد و در صورت تکرار این نتایج در مطالعات دیگر، می‌تواند به عنوان یک مارکر مولکولی در غربالگری افراد مستعد به سرطان کولون استفاده شود و در پیش‌گیری از ابتلاء به این سرطان کمک کننده باشد.

تشکر و قدردانی

نتایج این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی کارشناسی ارشد می‌باشد که در آزمایشگاه ژنتیک دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، تمام افرادی که در روند نمونه‌گیری این مطالعه یاری رساندند و بیماران و افراد سالمی‌که در این مطالعه شرکت نموده، صمیمانه سپاس‌گزاری نمایند.

References

[1] Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med* 2019; 7(21): 609.

[2] Rafiemanesh H, Pakzad R, Abedi M, Kor Y, Moludi J, Towhidi F, et al. Colorectal cancer in Iran: Epidemiology and morphology trends. *EXCLI J* 2016; 15: 738-44.

[3] Maajani K, Khodadost M, Fattahi A, Shahrestanaki E, Pirouzi A, Khalili F, et al. Survival Rate of Colorectal

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]

[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

Cancer in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(1): 13-21.

[4] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* 2019; 11(1): 164.

[5] Mohd Yunos RI, Ab Mutalib NS, Tieng FYF, Abu N, Jamal R. Actionable Potentials of Less Frequently Mutated Genes in Colorectal Cancer and Their Roles in Precision Medicine. *Biomolecules* 2020; 10(3): 476.

[6] Li SKH, Martin A. Mismatch repair and colon cancer: mechanisms and therapies explored. *Trends Mol med* 2016; 22(4): 274-89.

[7] Brosens LA, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. *Surg Clin North Am* 2015; 95(5): 1067-80.

[8] Hardiman KM. Update on Sporadic Colorectal Cancer Genetics. *Clin Colon Rectal Surg* 2018; 31(3): 147-52.

[9] Ciasca G, Papi M, Minelli E, Palmieri V, De Spirito M. Changes in cellular mechanical properties during onset or progression of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(32): 7203-14.

[10] Raab M, Sunhaji M, Matthes Y, Horlin A, Lorenz I, Dotsch C, et al. PLK1, has tumor-suppressive potential in APC-truncated colon cancer cells. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1106.

[11] Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev* 2018; 37(1): 159-72.

[12] Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138(6): 2101-14.e5.

[13] Liew FY. IL-33: a Janus cytokine. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 Suppl 2: i101-i104.

[14] Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, et al. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol Res* 2012; 52: 89–99.

[15] Beltran CJ, Nunez LE, Diaz-Jimenez D, Farfan N, Candia E, Heine C, et al. Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1097–107.

[16] Kobori A, Yagi Y, Imaeda H, Ban H, Bamba S, Tsujikawa T, et al. Interleukin-33 expression is specifically enhanced in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 999–1007.

[17] Díaz-Jiménez D, Nunez LE, Beltran CJ, Candia E, Suazo C, Alvarez-Lobos M, et al. Soluble ST2: a new

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

and promising activity marker in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2181–90.

[18] Cui G, Qi H, Gundersen MD, Yang H, Christiansen I, Sorbye S, et al. Dynamics of the IL-33/ST2 network in the progression of human colorectal adenoma to sporadic colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64(2): 181-90.

[19] Larsen KM, Minaya MK, Vaish V, Pena MMO. The role of IL-33/ST2 pathway in tumorigenesis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (9): 2676.

[20] Díaz-Jiménez D, Núñez L, De la Fuente M, Dubois-Camacho K, Sepúlveda H, Montecino M, et al. A functional IL1RL1 variant regulates corticosteroid-induced sST2 expression in ulcerative colitis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 10180.

[21] Shimizu M, Matsuda A, Yanagisawa K, Hirota T, Akahoshi M, Inomata N, et al. Functional SNPs in the distal promoter of the ST2 gene are associated with atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2919–27.

[22] Ali M, Zhang G, Thomas WR, McLean CJ, Bizzintino JA, Laing IA, et al. Investigations into the role of ST2 in acute asthma in children. *Tissue Antigens* 2009; 73(3): 206-12.

[23] Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 12-5.

[24] Salimzadeh H, Bishehsari F, Sauvaget C, Amani M, Hamzehloo G, Nikfarjam A, et al. Feasibility of Colon Cancer Screening by Fecal Immunochemical Test in Iran. *Arch Iran Med* 2017; 20(12): 726-33.

[25] Gasser M, Grimm M, Nichiporuk E, Bueter M, Lutz J, Lebedeva T, et al. PD-1/PDL-1 expression in colorectal cancer and its implications for tumor immune evasion. *J Clini Onco* 2006; 24: 10046.

[26] Jass JR. Colorectal cancer: a multipathway disease. *Crit Rev Oncog* 2006; 12: 273–87.

[27] Mannie MD. Immunological self/nonself discrimination: integration of self vs nonself during cognate T cell interactions with antigen-presenting cells. *Immunol Res* 1999; 19: 65–87.

[28] Teramoto K, Ohshio Y, Fujita T, Hanaoka J, Kontani K. Simultaneous activation of T helper function can augment the potency of dendritic cell-based cancer immunotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(5): 861–70.

[29] Xu D, Chan WL. Selective expression of a stable cell surface molecule on type z but not type 1 helper T cells. *J Exp med* 1998; 187(5): 787-94.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

[30] Schmieder A, Multhoff G, Radons J. Interleukin-33 acts as a pro-inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells. *Cytokine* 2012; 60: 514–21.

[31] Chen SF, Nieh S, Jao SW, Wu MZ, Liu CL, Chang YC, et al. The paracrine effect of cancer-associated fibroblast induced interleukin-33 regulates the invasiveness of head and neck squamous cell carcinoma. *J Pathol* 2013; 231: 180–9.

[32] Zhang P, Liu XK, Chu Z, Ye JC, Li KL, Zhuang WL, et al. Detection of interleukin-33 in serum and carcinoma tissue from patients with hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *J Int Med Res* 2012; 40: 1654–61.

[33] Liu X, Zhu L, Lu X, Bian H, Wu X, Yang W, et al. IL-33/ST2 pathway contributes to metastasis of human colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453(3): 486-92.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]

Association of rs6543115 Single Nucleotide Polymorphism in the IL1RL1 Gene Promoter with Increased Risk of Colon Cancer: A Descriptive Study

T. Dehbozorgi[1], M. Moghanibashi[2], P. Mohamadynejad[3]

Received: 13/12/20 Sent for Revision:30/12/20 Received Revised Manuscript: 15/05/21 Accepted:16/05/21

Background and Objectives: One of the genes that has been proven to play a role in colorectal cancer is IL1RL1 (Interleukin 1 receptor like 1). This gene encodes a receptor for interleukin 33 that has been shown with its ligand, to be involved in colorectal cancer. Several single nucleotide polymorphisms are involved in regulating the expression of IL1RL1 gene, so that this study investigated the association between genotypes of rs6543115 polymorphism in the promoter of IL1RL1 gene and colon cancer.

Materials and Methods: In this descriptive study, genomic DNA was extracted from blood samples of 100 patients with colon cancer and 100 healthy individuals. The region containing the desired polymorphic site was amplified using appropriate primers and PCR technique, and then was sequenced, and all samples were genotyped. Finally, logistic regression analysis and chi-square test were used to assess the association between rs6543115 genotypes in IL1RL1 gene and colon cancer.

Results: The results showed that genotype GC (OR= 0.273, 95%CI: 0.090-0.827, p= 0.022) and CC (OR= 0.086, 95%CI: 0.032-0.232, p<0.001) as a risk factor in comparison to genotype GG, significantly decreased the susceptibility of colon cancer. Also, the results showed that the allele C, in comparison to allele G, significantly reduced the risk of colon cancer (OR= 0.119, 95%CI: 0.066-0.232, p< 0.001).

Conclusion: The rs6543115 polymorphism in the IL1RL1 gene appears to be associated with the risk of colon cancer.

Key words: Colon cancer, IL1RL1 gene, rs6543115 polymorphism

Funding: This study was funded by Islamic Azad University, Kazerun Branch.

Conflict of interest: None declared

Ethical approval: The Ethics Committee of the Islamic Azad University, Kazerun Branch, approved the study (IR.IAU.KAU.REC.1398.013).

How to cite this article: Dehbozorgi T, Moghanibashi M, Mohamadynejad P. Association of rs6543115 Single Nucleotide Polymorphism in the IL1RL1 Gene Promoter with Increased Risk of Colon Cancer: A Descriptive Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2021; 20 (4): 405-14. [Farsi]

1- MA, Dept. of of Biology, Faculy of Basic Sciences, Islamic Azad University, Kazerun Branch, Kazerun, Iran, ORCID: 0000-0002-1343-9069

2- Assistant Prof., Dept. of Genetics, School of Medicine, Islamic Azad University, Kazerun Branch, Kazerun, Iran, ORCID: 0000-0001-5020-2039

(Corresponding Author) Tel: (031) 37603357, Fax: (031) 37603357, E-mail: mehdimoghani@yahoo.com

3- Assistant Prof., Dept. of Biology, Faculy of Basic Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran, ORCID: 0000-0003-0023-9399

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-08-31]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.4.2.8]

[DOI: 10.52547/jrums.20.4.405]