مطالعه ایمنوهیستوشیمی بتا-کاتنین در کارسینوم تجربی کولون موش صحرائی

يوسف دوستار '*، داريوش مهاجري '، فاطمه فتحي آذر '، على ناموران "

گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
دانشکده داروسازی، دانشکاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
دانشآموخته دامپزشکی، دانشکاده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
نویسنده مسئول مکاتبات: vetdoustar@yahoo.com
(دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۲۸، پذیرش نهایی: ۸۸/۷/۲)

چکیده

آدنوکارسینوم کولون و رکتوم یکی از معمولترین و درمانپذیرترین موارد بدخیمیهای دستگاه گوارش میباشند. تحقیقات اخیر در مورد سرطانهای کولون و رکتوم نشانگر موتاسیون ژن بتا-کاتنین و تجمع درون هستهای آن در سلولهای هیپرپلاستیک میباشد. بنابراین، احتمالاً پروتئین بتا-کاتنین می تواند به عنوان یک شاخص پیشگوئی و تشخیصی مهم در این بیماری مطرح باشد. هدف از این مطالعه، ارزیابی بیان پروتئین بتا-کاتنین هستهای در سلولهای هیپرپلاستیک کولون متعاقب تیمار با ۱۹ دیمتیل هیدرازین میباشد. در این مطالعه ٥٦ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با سن ۱۲ هفته و وزن ۳۰۰-۲۰۰ گرم انتخاب و بهطور تصادفی در دو گروه مساوی تیمار و شاهد تقسیم گردیدند. در گروه تیمار جهت القاء کارسینوم کولون از ۱۹ دیمتیل هیدرازین به میزان ۶۰ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ هفته و هر هفته دو تزریق به روش زیر جلدی استفاده گردید. به گروه شاهد مشابه گروه تیمار سالین نرمال تزریق گردید. پس از گذشت ۸ هفته از بافت کولون دیستال هر دو گروه جهت تهیه مقاطع ریزبینی و انجام ایمنوهیستوشیمی نمونهبرداری به عمل آمد. ایمنوهیستوشیمی نمونهها نشان داد که میزان پدیداری پروتئین بتا-کاتنین هستهای در گروه تیمار به طور معنیداری بیشتر از گروه شاهد میباشد (۲۰/۰۱).

مجله دامیزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۸، دوره ۳، شماره ۲، ٤٥١–٤٥١.

كلمات كليدى: كولون، كارسينوم، بتا-كاتنين، ايمنوهيستوشيمي

مقدمه

سرطان روده بزرگ دومین دلیل مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا است. طبق آمار ارائه شده، سالانه این سرطان مسئول مرگ ۱۹۰۰۰ نفر در اروپا و ۱۹۰۰۰ نفر در ایالات متحده است (۱، ۲، ۳، ٤ و ۲۵). در ایران آمار قابل استنادی برای میزان وقوع سرطان وجود ندارد ولی براساس آنچه از منابع برمی آید بیشترین درصد سرطان مربوط به دستگاه گوارش و به خصوص روده بزرگ است و درصد

بالایی از بدخیمی ها و مرگ و میر را در ایران شامل می شود. میزان بالای چربی و پروتئین جیره باعث افزایش وقوع سرطان روده بزرگ می شود (۲ و ۸)، این در حالی است که به نظر می رسد تغذیه با چربی پایین، فیبر بالا، کلسیم بالا و مصر ف مقدار زیاد سبزیجات در غذای روزانه باعث کم شدن میزا ن بروز سرطان روده بزرگ می شود. مطالعات آزمایشگاهی حاکی از ارتباط بین فاکتورهای تغذیه و سرطان روده بزرگ دارد (۱٤)

rol www.SID.ir

۱۵ و ۱٦). با این وجود مکانیسم حمایتی اجزای اشاره شد ه هنوز به درستی مشخص نشده است. بهنظر میرسد تجمع سلولهای دارای جهش در روده بزرگ و رکتوم باعث ایجاد تومور و بدخیمی می شود (۹). سرطان روده بزرگ یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در مردان و زنان در شهرها ی صنعتی است (۲ و ۱۲). بتا-کاتنین یک مولکول مرکزی یا اصلی در مسیر پیامرسانی داخل سلولی است که پیشتر به عنوان عامل دخیل در سرطانزایی یا تومورزایی انواع سرطانهای دستگاه گوارشی از جمله سرطان معده و کولون شناخته شد هبود. مطالعات پیشین درباره سرطان کولون، ارتباط بین پیدایش بتا-كاتنين هستهاي، وخامت بيماري و بقاء ضعيفتر بيماران مبتلا به سرطان کولون را نشان داده است. براساس پژوهشهای انجام شده، نقش بتا- کاتنین در سرطان کولـون و رکتـوم را بـ ه تنهایی نمی توان از طریق مسیر پیامرسان wnt تشریح کرد. ایـن پروتئین می تواند یک نقش آلترناتیو داشته باشد که با تمایز سلولهای سرطانی و پیش بینی بهتر برای بیماری در ارتباط است. بایستی خاطر نشان نمود که بر اساس نتایج مطالعه Wanitsuwan و همکاران وی در سال ۲۰۰۸، پدیداری بیش از حد بتا- کاتنین به صورت تجمع هـستهای آن در پیـشگوئی نتایج سرطانهای کولورکتال بسیار حائز اهمیت می باشد (۲۲)، با توجه به اینکه بروز و تجمع شکل هـستهای ایـن پـروتئین می تواند یک شاخص تشخیصی خوبی برای موارد کارسینوم كولون باشد. هدف از انجام اين مطالعه، بررسي ميزان پديـداري پروتئین بتا-کاتنین به روش ایمونوهیـستوشیمی در کارسـینوم تجربی کولون موش صحرائی میباشد.

مواد و روش کار

موشهای صحرایی نر نژاد ویستار از دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تبریز خریداری و در شرایط ۵ حیوان در هر قفس و نیز با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت ۲±۲۲ سانتی گراد و رطوبت ۱۰٪±۵۰ نگهداری شدند.

طراحي آزمايش:

در این مطالعه تعداد ٥٦ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با سن ۱۲ هفته و وزن ٣٠٠-۲٠٠ گرم انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه مساوی تیمار و شاهد تقسیم گردیدند. در گروه تیمار جهت القاء کارسینوم کولون از ۱و۲ دی متیل هیدرازین به میزان ٤٠ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن بهمدت ٤ هفته و هر هفته دو تزریق به روش تزریق زیرجلدی استفاده گردید. در گروه شاهد مشابه گروه تیمار سالین نرمال تجویز گردید. پس از گذشت ٤ هفته از بافت کولون دیستال هر دو گروه جهت تهیه مقاطع ۳ میکرونی و انجام ایمنوهیستوشیمی گروه برداری بهعمل آمد.

روش القای کارسینوم تجربی کولون در موش صحرائی:

جهت ایجاد تجربی سرطان روده بزرگ در جوندگان از ماده ایجاد تجربی سرطان روده بزرگ در جوندگان از ماده می شود که قابلیت سرطان زائی در روده بزرگ و کوچک را داشته و با القای کریپتهای نابجا در روده و متعاقب آن ایجاد تومور همراه است و روش استاندارد مطالعه تجربی سرطان روده بزرگ است (۸ می ۱۷).

جهت ارزیابی اثرات DMH کریپتهای نابجای ایجاد شده (Aberrant Crypt Foci ACF) مورد بررسی قرار می گیرد. کریپتهای نابجا در روده از عوامل مستعد کننده روده برای ایجاد آدنوم و آدنوکارسینوم بوده و از طریق بررسی آنها می توان در شناسایی زود هنگام سرطان کمک گرفت. برای القاء کارسینوم کولون، ماده شیمیائی ۱و۲ دی متیل هیدرازین با دز EDTA میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن و محلول در EDTA به روش زیر جلدی تزریق گردید. تزریق هر هفته دو بار تزریق با فاصله مساوی و بهمدت ۸ هفته انجام شد (۲ کا ۱۹ و ۱۹).

روش انجام ايمنوهيستوشيمي:

۱- تهیه بلوک پارافینی ۲- برش به ضخامت ۳ میکرون و قرار دادن دادن مقاطع بر روی لام سایلین ۳- پارافین زدائی ٤- قرار دادن مقاطع در دمای اتاق

بهمدت ۱۵ دقیقه ۲- شستشوی بافتها در آب جاری ۷- شستشو در بافر TBS ۸- پوشاندن لامها با آب اکسیژنه ۹- شستشو با بافر TBS ۱۰- پوشاندن لامها با منوکلونال آنتی بادی شستشو با بافر TBS ۱۰- پوشاندن لامها با منوکلونال آنتی بادی بتا-کاتنین موش به همراه آنتی سرم آنتی بتا-کاتنین خرگوش (ساخت کمپانی DAKO) ۱۱- قرار دادن مقاطع در دمای اتاق بهمدت ۳۰ دقیقه ۱۲- شستو با بافر TBS ایراکسیداز ۱۶- شستشو با بافر لامها با پلیمر نشاندار شده با پراکسیداز ۱۶- شستشو با بافر TBS شستشو با بافر شستشو با بافر شستشو با بافر تاک آمیزی هماتوکسیلین و مونته کردن (۱۸،۷۰ و ۲۲).

روش نمونهبرداری و آنالیز آماری دادهها:

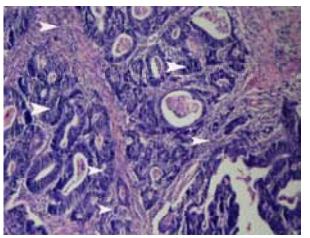
جدول ۱- روش رتبهبندی تراکم پروتئین بتا-کاتنین

میزان زیاد حضور پروتئین- بتا- کاتنین	میزان متوسط حضور پروتئین –	میزان کم حضور پروتئین- بتا- کاتنین	میزان بسیار کم حضور پروتئین- بتا– کاتئین	
	بتا-كاتنين			
٣	۲	١	٠	میزان حضور پروتئین بتا- کاتنین

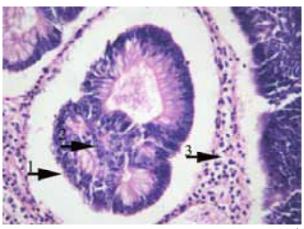
نتايج

مطالعات ریزبینی بافت اپیتلیوم کولون موش صحرائی ACF گروه تیمار نشانگر اپیتلیوم هیپرپلاستیک و مناطق (Aberrant crypt foci) (نگارههای ۱ و ۲) به همراه ارتشاح سلولهای تکهستهای بود. در مطالعات

ایمونوهیستوشیمی، میزان پروتئین بتا-کاتنین در مقاطع بافتی کولون موشهای صحرائی گروه تیمار پس از دریافت ۸ هفتهای ۱و۲ دی متیل هیدرازین نسبت به گروه شاهد تغییرات معنی- داری را نشان داد، به طوری که تراکم بتا-کاتنین در مخاط کولون گروه شاهد بسیار ملایم بود (نگارههای π و \mathfrak{d}).



نگاره ۱- نمای ریزبینی از بافت اپی تلیوم کولون موش صحرائی گروه تیمار (Aberrant crypt foci) که در آن مقاطع متعدد کریپتهای هیپر پلاستیک (پیکانهای ۲) قابل (پیکانهای ۱) به همراه ارتشاح سلولهای تکهستهای (پیکانهای ۲) قابل مشاهده می باشد (رنگامیزی هماتوکسیلین ائوزین، بزرگنمائی ۴۰٪).

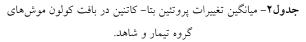


نگاره ۲- نمای ریزبینی از بافت اپی تلیوم کولون موش صحرائی گروه تیمار که در آن مقاطع کریپتهای هیپرپلاستیک (Aberrant crypt foci) (پیکان ۱) با رشد هیپرپلاستیک سلولی (پیکان ۲) به همراه ارتشاح سلولهای تکهستهای (پیکان ۳) در پیرامون آنها کریپتها قابل رویت می باشد (رنگامیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمائی ۲۰۰۰٪).

rar www.SID.ir

تجزیه و تحلیل آماری دادهها:

دادههای حاصل در هر دو گروه تیمار و شاهد، توسط نرم افزار spss ویرایش ۱۳ و آزمون t-Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. اختلاف میانگین تغییرات پروتئین بتا–کاتنین بین گروههای تیمار و شاهد معنی دار (p<0.01) بود که در جدول ۲ آورده شده است.



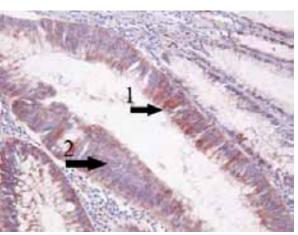
میانگین	انحراف از	خطای	متغيرهاي
	معيار	استاندارد	وابسته
•/972٣	•/٦٣٧٢	•/17• £	بتا-كاتنين گروه شاهد
Y/T1 *	•/٧٧٢٤	•/127•	بتا-کاتنین گروه تیمار

*: p<0.01 در مقایسه با گروه شاهد

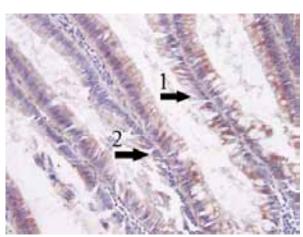
بحث و نتیجه گیری

بتا-کاتنین یک مولکول مرکزی یا اصلی در مسیر پیامرسانی داخل سلولی پیشتر به عنوان عامل دخیل در سرطانزایی یا تومورزایی انواع سرطانهای دستگاه گوارشی از جمله سرطان معده و کولون شناخته شده بود. مطالعات پیشین درباره سرطان کولون، ارتباط و توافق مابین پیدایش بتا-کاتنین هستهای، وخامت بیماری و بقاء ضعیفتر را نشان داده است (۲۱). براساس نتایج Wanitsuwan و همکاران وی در سال ۲۰۰۸، پدیداری بیش از حد بتا-کاتنین بهصورت تجمع هستهای آن در پیشگوئی نتایج سرطانهای کولورکتال بسیار حائز اهمیت می باشد (۲۲).

Yasuhiro و Yasuhiro در سال ۲۰۰۳ بیان نمودند که آنزیم Hideki و Yasuhiro گلیکوژن سنتتاز کیناز π با پروتئین آدنوماتوز پلیپوزیس کولی و پروتئین آگزین باعث فسفوریلاسیون بخش N-ترمینال (سرین/ترئونین) پروتئین بتا–کاتنین گردیده و پس از تداخل



نگاره۳- نمای ریزبینی از بافت اپی تلیوم کولون موش صحرائی گروه تیمار که در آن پروتئین بتا-کاتنین در مخاط کولون به رنگ قهوهای روشن (پیکان ۱) و پرولیفراسیون سلولهای اپی تلیالی (پیکان ۲) قابل رویت می باشد. (ایمنوهیستوشیمی پروتئین بتا-کاتنین، بزرگنمائی ٤٠٠٪). پدیداری بتا-کاتنین بهوسیله آنتی بادی مونوکلونال آنتی بتا-کاتنین موش و آنتی سرم آنتی بتا-کاتنین خرگوش.



نگاره ٤- نمای ریزبینی از بافت اپی تلیوم کولون موش صحرائی گروه شاهد که در آن پروتئین بتا-کاتنین در مخاط کولون به رنگ قهوه ای روشن (پیکانهای ۱ و ۲) قابل رویت می باشد. (ایمنوهیستوشیمی پروتئین بتا-کاتنین، بزرگنمائی ۲۰۰۰٪). ایمنوهیستوشیمی پروتئین بتا-کاتنین. پدیداری بتا-کاتنین به وسیله آنتی بادی مونوکلونال آنتی بتاکاتنین موش و آنتی سرم آنتی بتا-کاتنین خرگوش.

پروتئین F-box دگرداسیون پروتوزومی صورت گرفته و پروتئین بتا-کاتنین در هسته سلول رها و با فاکتور سلولهای تی یا TCF باند می شود (۲۳). هرگونه موتاسیون در ژنهای مسیر فوق می تواند باعث تجمع غیرطبیعی این پروتئین در هسته سلول گردد که در موارد تغییرات دیسپلاستیک اپی تلیوم کولون تجمع پروتئین بتا-کاتنین در کانون کریپیتهای نابجا (نگارههای ۱ و ۲) وجود دارد که بهنام (BCAC) خوانده می شود.

Brabetz و همکاران در سال ۲۰۰۰ به پدیداری بیش از اندازه این پروتئین در هسته و ارتباط آن با اندازه نئوپلاسمها اشاره نمودند (۳). Yasuhiro و Yasuhiro در سال ۲۰۰۳ در مورد تراکم بتا-کاتنین در اپی تلیوم دیسپلاستیک کولون با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد (۲۳).

تحقیقات نشان داده است که ژن ساپرس کننده رشد تومور Polyposis Coli به عنوان یک ژن ساپرس کننده رشد تومور می باشد که نه تنها در اکثریت موارد کارسینوم کولون موتاسیون آن معلوم شده است، بلکه در سایر موارد سرطانی نظیر کارسینوم کبد نیز موتاسیون آن تشخیص داده شده است. محصول ژن APC، پروتئینی است به وزن ۳۱۲ کیلو دالتون که دارای دومنهای متعددی است که از آن طریق با سایر پروتئینها شامل پروتئین بتا–کاتنین، آکسین، Asefs ،CTBC، پروتئین بتا–کاتنین، آکسین، APC بیان شده اتصال و مهاجرت سلولی، سازماندهی آکتین APC بیان شده اتصال و مهاجرت سلولی، سازماندهی آکتین و شبکه میکروتوبولی سلولها است (۱، ۷ و ۲۱).

Carmen و همکاران وی در سال ۲۰۰۱ و Nelson در سال ۱۹۹۷ اثرات القائی ۱و۲ دیمتیل هیدرازین در کارسینوم کولون و پدیداری پروتئین بتا-کاتئین هستهای را تفسیر نمودند (۶ و ۱۲۰۵). طبق نظر ایشان ۱و۲ دیمتیل هیدرازین از طریق ایجاد موتاسیون در ژن مولد پروتئین بتا-کاتئین باعث القا کارسینوم کولون در روده موش صحرائی می گردد. آنها بر این باور بودند که کارسینوم کولون عمدتاً در اثر موتاسیون ژنی ایجاد می گردد،

مخصوصاً ژنهایی که در ترمیم و رپلیکاسیون DNA موثر مى باشند. از بين اين ژنها مى توان ژن APC يا اَدنوماتوز پلی پوزیس کولی را نام برد که ۸۵-۸۰ درصد موارد کارسینوم كولون مربوط به موتاسيون ژن فوق مى باشد كه در مطالعه حاضر احتمالاً موتاسیون ژن فوق در اثر ۱و۲ دیمتیل هیدرازین روی داده است. با وجود این، مطالعات نشان داده است موتاسیون ژن اَدنوماتوز پلیپوزیس کولی و ژن پروتئین بتا-کاتنین یا CTNNB1 از دلایل اصلی و موثر در بروز کارسینوم كولون مى باشد. محصول ژن CTNNB1 يروتئين بتا-كاتنين میباشد که یک پروتئین اتصالی کادهرینی بوده و در اتصال بین سلولی نقش دارد. اما نقش دیگری که برای این پروتئین در نظر گرفته می شود، فعال کننده ترانس کریپتاسیون سلولی بوده و آن اغلب زمانی است که این پروتئین در هسته سلول با خانواده TCF/LEF يا فاكتور سلولهاي لنفوسيتي تي/فاكتور مشوق لنفوئیدی تشکیل کمپلکس میدهد. میزان بتا-کاتنین در سیتوزول سلول از طریق آبشار مسیر سیگنالهای ترانسدوکسیون Wnt در مجموعه یا کمپلکس پروتئینی شامل Axin ،APC و GSK-3β يا سرين گليكوژن كيناز سنتتاز ترى بتا افزايش مى يابد. در موتاسيون ژن CTNNB1 بخش مهمی از آنزیم $GSK-3\beta$ سرین/ترئونین تغییرات پیدا کرده که محل استقرار پروتئین بتا-کاتنین میباشد که نتیجه آن تجمع کمپلکس پروتئین بتا-کاتنین+TCF/LEF در هسته سلولهای دیسپلاستیک می باشد. در مطالعه حاضر نیز در گروه تیمار با او۲ دی متیل هیدرازین، میزان پدیداری پروتئین بتا-کاتنین نسبت به گروه شاهد به طور معنی داری بیشتر می باشد (٦). بنابراین، پدیداری پروتئین بتا-کاتنین هستهای در سلولهای سرطانی کولون می تواند به عنوان یک شاخص تشخیصی خوب مطرح باشد (۵، ۲ ۱۰، ۱۱ و ۱۷).

له در Tcf-4 و همکارانش تجمع بتا-کاتنین و Tcf-4 را که در بافت اپیتلیالی کولون پدیدار می شود تشریح و نشان دادند که hTcf-4 در هسته سلولهای سرطانی کولون با بتا-کاتنین

طالعه ايمنو هيستوشيمي بتا-كاتنين ..

بتاکاتنین (ایمنوهیستوشیمی M3539) میزان تراکم این پروتئین سنجیده شد، اختلاف میانگین بروز این پروتئین در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد معنی دار و نشانگر اثر القائی ۱و۲ دی متیل هیدرازین در کارسینوم کولون و پدیداری پروتئین بتا-کاتنین بود (نگارههای ۳ و ٤). بنابراین باتوجه به نتایج مطالعه حاضر می توان اظهار داشت که پدیداری بتا-کاتنین هستهای می تواند در کارسینوم کولون افزایش یابد. شاید لازم است مطالعاتی تکمیلی با فرضیات دقیق و بیان متغیرهای موثر کمی و کیفی انجام پذیرد تا راهگشای سایر فعالیتهای پژوهشی باشد.

كلمات اختصارى:

APC: APC (adenomatous polyposis coli) gene.

Ras: Ras superfamily of small GTPases.

Src: *Src* is a protein kinase found at elevated levels in pre-malignant colorectal tissues.

MOLT -4: (Human acute lymphoblastic leukemia cell line) Whole Cell

MTT/Tetrazolium: The MTT (C, N-diphenyl-N'-4, 5-dimethyl thiazol 2 yl tetrazolium bromide)

Wnt: Wnt genes in human colon carcinoma tissue and normal colon

TCF/LEF: The founding members of the TCF/ LEF family of transcription factors.

FAP: Familial Adenomatose Polyposis.

AP-1: Transcriptase Factor.

CREB: CAMP response element binding.

ETS-1: ETS transcriptions factors, such as ETS1, regulate numerous genes.

DPC4: tumor-suppressor gene.

bMB4: Bone Morphogenic Protein-4.

E2A: immunoglobulin enhancer binding factors E12/ E47.

CIP1/WAFT: Two variants of the *CIP1/WAFt* gene occur together and are associated with human cancer.

CTNNB1: Beta Catenin Protein GSK-3β: Glycogen Serine Kinase-3

تشکر و قدردانی

از حوزه معاونت پژوهشی دانـشگاه آزاد اسـلامی واحـد تبریـز صمیمانه قدردانی میگردد. ارتباط پایدار و ثابت برقرار و اساساً فعال می باشد. با وجود این، یروتئین APC باعث انفصال بتا–کاتنین از hTcf-4 و در نتیجه منجر به توقف فعالیت رونویسی آن می شود. از آنجایی که تصور بر این بود که غیر فعال شدن ژن APC به عنوان ژنی که مهار کننده تومورهاست منجر به نئویلازی در ناحیه کولورکتال می شود، از یافته های Korinek و همکارانش در سال ۲۰۰۵ چنین برمی آید که بتا-کاتنین در رشد نئوپلاستیک کولون دخیل می باشد که در مطالعه حاضر نیز میزان تراکم آن در گروه تیمار بیشتر بوده و نشانگر تجمع زیاد این پروتئین در سلولهای دیسپلاستیک اپی تلیوم کولون می باشد که با نتایج آنها هم خوانی دارد (۱۳، ۲۰ و ۲۱). Sparks و همکارانش در سال ۱۹۹۸ گزارش کردند که شاید دو مسیر برای غیر فعال شدن اثرات مهاری و بازدارندگی APC وجود داشته باشد که این امر می تواند با ایجاد جهش ژنی در خود پروتئین APC و یا ایجاد جهش در بتا-کاتینن اتفاق افتد. معلوم شده است که سلولهای توموری کولورکتال جهش هایی دارند که منجر به تغییرات و جابجاییهای اساسی در مواضع فسفریلاسیون بتا-کاتنین مي شو د. اين يافته ها حاكي از آن است كه APC ، بتا–كاتينن و Tcf-4 در ایجاد تومورهای کولورکتال دخیل هستند و هرچه تغییرات دیسپلاستیک در روند رشد سرطانی اپیتلیوم کولون کمتر باشد، به همان نسبت بیان پروتئین بتا-کاتنین کم و منظم تر می باشد، در حالی که در موارد تغییرات دیسیلاستیک تراکم آن قابل توجه می باشد (٤، ۹، ۱۳ و ۱۷). با مطالعه ای که Brembeck و Rosario در سال ۲۰۰۶ انجام دادند، بیان نمودند که پروتئین بتا-کاتنین یک پروتئین چند منظوره ۸۸ كيلو دالتوني است كه نه تنها به همراه يروتئين كادهرين در اتصال بین سلولی نقش دارد، بلکه در موارد کارسینوم کولون به عنوان یک شاخص تشخیصی و پیشرفت رشد تومور می تواند اهمیت داشته باشد (٤). در مطالعه حاضر که به روش استفاده از آنتی

فهرست منابع

1. Aoki, K. and Taketo, M. (2007): Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene J. Cell Sci., 120: 3327-3335.

- 2. Bird, R.P. (1995): Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. Cancer Letters, 93: 55-71.
- 3. Brabetz, T., Jung, H., Faller, G. and Kichner, T. (2000): Expression of nuclear β-catenin and c-myc is correlated with tumor size but not with proliferative activity colorectal adenoma. Am. J. Pathol., 156: 865-870.
- 4. Brembeck, F.H. and Rosario, M. (2006): Birchmeier W. Balancing cell adhesion and wnt signaling, the key role of β-catenin. Curr. Opin. Gen. Dev., 16: 51-59.
- 5. Chithra, V. and Leelamma, S. (2000): Coriandrum sati6um effect on lipid metabolism in 1, 2-dimethyl hydrazine induced colon cancer. Journal of Ethnopharmacology, 71: 457-463.
- 6. Carmen, A., Meirong, Xu., Gayle, A. and Roderick, H. (2001): Dashwood. β-Catenin mutation in rat colon tumors initiated by 1, 2-dimethylhydrazine and 2-amino-methylimidazo [4, 5-f] quinoline, and the effect of post-initiation treatment with chlorophyllin and indole-3-carbinol carcinogenesis. food and chemical toxicology, 2: 315-320.
- 7. Dias, M.C., Spinardi-Barbian, A.L.T., Rodrigues, M.A.M., Camargo, J.L.V., Teran, E. and Barbisan, L.F. (2006): Lack of chamopreventive effect of ginger on colon carcinogenesis induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rats.food and chemical toxicology, 44: 877-884.
- 8. Fearon, E.R. and Vogelstein, B. (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, 61: 759-767.
- 9. Goss, K.H. and Groden, J. (2000): Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. J. Clin. Oncol., 18: 1967-1979.
- 10. Hecht, A. and Kemler, R. (2000): Curbing the nuclear activities of β-catenin: control over Wnt target gene expression. EMBO Rep., 1: 24-28.
- 11. Honmat, M. and Suzuki, Y. (2000): Nuclear translocation of beta-catenin in colorectal cancer. British Journal of Cancer, 82: 1689-1693.
- 12. Kamaleeswari, M., Deeptha, K., Sengottuvelan, M. and Nalini, N. (2006): Effect of dietary caraway (Carum carvi L.) on aberrant crypt foci development, fecal steroids, and intestinal alkaline phosphatase activities in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. Toxicology and Applied Pharmacology, 214: 290-296.
- 13. Korinek, V., Barker, N., Morin, P.J., Van Wichen, D., De Weger, R., Kinzler, K.W., Vogelstein, B. and Clevers, H. (2005): Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. Science, 21: 1784-1787.
- 14. Manju, V. and Nalini, N. (2005): Chemopreventive efficacy of ginger, a naturally occurring anticarcinogen during the initiation, post-initiation stages of 1,2 dimethylhydrazine-induced colon cancer. Clinica Chimica Acta., 358: 60-67.
- 15. Rodrigues, M.A.M., Silva, L.A.G., Salvadori, D.M.F., Camargo, J.L.V. and Montenegro, M.R. (2002): Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short and medium term bioassay for colon medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 35: 351-355.
- 16. Roberts, J.D., Berndt, S., Marine, J. and Anastas, N. (2008): New regulators of Wnt/ {beta}-catenin signaling revealed by integrative molecular screening. Science Signaling, 1: 12-18.
- 17. Shibata, H.H., Takano, H. and Ito, M. (2007): β-Catenin is essential in intestinal adenoma formation. PNAS, 104: 18199-18204.
- 18. Sparks, A.B., Morin, P.J., Vogelstein, B. and Kinzler, K.W. (1998): Mutational analysis of the APC/β-Catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. Cancer Res., 58: 1130-1134.
- 19. Thurnherr, N., Deschner, E.E., Stonehill, E.H. and Lipkin, M. (1973): Induction of adenocarcinomas in the colon in mice by weekly injection of 1,2-dimethylhydrazine. Cancer Research, 33: 940-945.
- 20. Oyama, T., Yamada, K. and Hata, K. (2008): Further upregulation of beta-catenin/Tcf transcription is involved in the development of macroscopic tumors in the colon of ApcMin/+ mice. Carcinogenesis, 29: 666-672.
- 21. Polakis, P. (2000): Wnt signaling and cancer. Genes Dev., 14: 1837-1851.
- 22. Wanitsuwan, W., Kanngurn, S., Boonpipattanapong, T., Sangthong, R. and Sangkhathat, S. (2008): Overall expression of beta-catenin outperforms its nuclear accumulation in predicting outcomes of colorectal cancers. World J. Gastroenterol., 14(39): 6052-6059.
- 23. Yasuhiro, Y. and Hideki, M. (2003): Pre-cancerous lesions for colorectal cancer in rodent a new concept. Carcinogenesis, 24: 1015-1019.
- 24. Nelson, R.L. Dietary minerals and colorectal cancer. In: Rowland, I.R. (1991): Nutrition, Toxicity and Cancer. CRC Press, London, pp. 491-515.

rav www.SID.ir