ارتباط بین بیان ژن تلومراز با مراحل مختلف سرطان پستان و چاقی زنان

دکتر محمد رحمتی یامچی* دکتر نصرت‌اله ضرغامی** دکتر محمد رهبانی نوبر*** دکتر رضا نجفی پور**** دکتر مجید مبصری*****

* استادیار گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
** استاد گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی و مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم (استخوان) دانشگاه علوم پزشکی تبریز
*** استاد گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
**** استادیار بیوشیمی بالینی و ژنتیک مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
***** دانشیار و متخصص غدد دانشگاه علوم پزشکی تبریز

آدرس نویسنده مسؤول: تبریز، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی، تلفن۳۳۶۳۲۳۴- ۰۴۱۱
Email: Zarghami@tbzmed.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۱۱ تاریخ پذیرش: ۹۰/۷/۴

چکیده

زمینه: سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است. چاقی از جمله عوامل خطر شناخته شده برای این سرطان است که با تولید آدیپوسیتوکین‌ها می‌تواند نقش مستقیمی در بروز سرطان داشته باشد. از طرفی برای شروع و پیشرفت سرطان، فعالیت آنزیم تلومراز به خصوص بیان ژن زیر واحد کاتالیتیک آن (hTERT) ، ضروری به نظر می‌رسد.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین درجه‌های مختلف چاقی و آدیپوسیتوکین‌ها با بیان ژن hTERT و مراحل سرطان پستان انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تحلیلی در سال‌های ۱۳۸۷ و ۱۳۸۸ بر روی ۶۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام شد. و نمونه خون و بافت توموری تازه از آن‌ها گرفته شد. در بافت توموری بیان ژن hTERT با روش کمی Real-time PCR و در پلاسمای آن‌ها غلظت آدیپوسیتوکین‌ها با روش ایمونواسی ارزیابی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی، اسپیرمن و کای دو تحلیل شدند.

یافته‌ها: از ۶۵ بیمار مورد مطالعه، در ۵۳ نفر ۱٪ بیان ژن hTERT مشاهده شد که سطح بیان آن با شاخص توده بدنی، مرحله و درجه سرطان ارتباط معنی‌داری داشت. همچنین ارتباط مثبت و معنی‌داری بین بیان ژن hTERT با لپتین (P=۰/۰۰۸ , r=۰/۴۸۴) وجود داشت، اما این ارتباط با سایر آدیپوسیتوکین‌ها شامل اینترلوکین-۶ (P=۰/۸۳ , r=-۰/۰۴۱) و TNF-α (P=۰/۷۶ , r=-۰/۰۵۹) از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که چاقی به عنوان منبع لپتین می‌تواند در بروز و پیشرفت سرطان پستان نقش مستقیمی داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: سرطان پستان، چاقی، زیر واحد کاتالیتیک تلومراز (hTERT)، آدیپوسیتوکین

Archive of SID

مقدمه:

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در بین زنان است که سالانه بیش از یک میلیون نمونه جدید آن در جهان ثبت می‌شود و میزان مرگ و میر ناشی از این سرطان در کشورهای پیشرفته بیش‌تر از سایر کشورهاست.[۱] مطالعه‌ها نشان داده است که سبک زندگی به طرق مختلف در بروز و گسترش سرطان پستان نقش دارد.[۲] برای مثال چاقی به عنوان یک عامل مرتبط با سبک زندگی، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد و به عنوان یک عامل خطر برای پیشرفت سرطان پستان در نظر گرفته می‌شود.[۳] همچنین در زنان مبتلا به سرطان پستان، ارتباط مستقیم بین شاخص توده بدنی بالای ۲۵ با اندازه تومور و درگیری گروه‌های لنفاوی گزارش شده است.[۴] از طرفی مشخص شده است که چاقی با افزایش سرعت مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در زنان ارتباط دارد.[۵]

مطالعه‌های همه‌گیر شناختی نشان می‌دهد که خطر

www.SID.ir

ابتلا به سرطان پستان در زنان چاق حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد بالاتر از زنان غیرچاق است. مکانیسم و مسیرهایی که چاقی را با سرطان مرتبط می‌کنند چند عاملی هستند و جلوگیری از آن‌ها بسیار مشکل است؛ برای مثال جذب انرژی بیش از حد، مصرف کم انرژی و افزایش توده چربی بدن می‌توانند از عوامل مهم در این زمینه باشند. افزایش توده چربی بدن به عنوان منبع مولکول‌های تنظیمی مسیرهای متابولیکی و اندوکرینی مرتبط با مسیرهای سرطان‌زایی می‌توانند باعث بروز سرطان شوند.[۶]

مکانیسم مولکولی دقیق ارتباط بین چاقی و سرطان پستان هنوز به طور کامل مشخص نیست، اما عوامل مترشحه از بافت چربی (آدیپوسیتوکین‌ها) به عنوان عوامل اصلی این ارتباط مطرح هستند. لپتین یکی از عوامل مترشحه از بافت چربی است که سطح پلاسمایی بالای آن با چاقی ارتباط مستقیم دارد.[۷] لپتین می‌تواند تکثیر انواع مختلفی از سلول‌های پیش سرطانی و سرطانی را تحریک و به عنوان یک سیتوکین التهابی عمل کند.[۸] همچنین با رهاسازی اینترلوکین-۶ (IL-6) و دیگر سیتوکین‌ها، عمل سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اینترلوکین-۶ و عامل نکروزکننده تومور آلفا (TNF-α) از دیگر آدیپوسیتوکین‌ها هستند که اثر آن‌ها بر بروز سرطان پستان مطالعه شده و افزایش اینترلوکین-۶ در مراحل اولیه سرطان، نقش مهاری و در مراحل نهایی، اثر معکوس از خود نشان داده است.[۹] مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اینترلوکین-۶ با القای مهاجرت سلولی از طریق فعال کردن مسیر کینازی و همچنین مهار تمایز سلول‌ها، باعث تسهیل شرایط برای ایجاد بدخیمی می‌شود.[۹] از طرفی TNF-α که سطح پلاسمایی آن به طور کامل با میزان توده بافت چربی بدن مرتبط است، به طریق اتوکرین و پاراکرین فرایندهایی مثل آپوپتوز و تولید سایر آدیپوسیتوکین‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.[۱۰] یکی از مکانیسم‌های اثر TNF-α بر بروز سرطان پستان از طریق تحریک تولید آندوژنی استروژن‌ها است.[۱۰و۱۱]

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که تلومراز در انواع مختلفی ازسرطان‌ها از جمله سرطان پستان، مجدداً فعال می‌شود؛ به طوری که فعالیت آن در بیش از ۸۰ تا ۹۵ درصد از تومورهای پستان قابل اندازه‌گیری و فعالیت آن برای شروع و ادامه مرحله بدخیم‌تر تومورها لازم است.[۱۲و۱۳] برخی مطالعه‌ها یافته‌های ضد و نقیضی در مورد شاخص‌های تشخیصی، نتیجه بیماری، متغیرهای بالینی و آسیب‌شناختی و ارتباط آن‌ها با فعالیت تلومراز ارایه داده‌اند[۱۴] که شاید مؤید این مطلب باشد که احتمالاً فعالی تلومراز تحت تأثیر سایر متغیرها مثل مهارکننده‌های تلومراز و شاخص توده بدنی (به عنوان نماینده حالت چاقی) است.

افزایش بیان زیر واحد کاتالیتیک تلومراز (hTERT) با میزان فعالیت تلومراز در سلول‌های سرطانی ارتباط مستقیم دارد و بررسی میزان بیان آن با روش کمی Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) انجام شده است.[۱۵] اما از آن جا که تا به حال ارتباط بین فعالیت تلومراز و سطح پلاسمایی آدیپوسیتوکین‌ها با میزان چاقی در زنان مبتلا به سرطان پستان مطالعه نشده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین درجه‌های مختلف چاقی و آدیپوسیتوکین‌ها با بیان ژن hTERT و مراحل سرطان پستان انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه تحلیلی در سال‌های ۱۳۸۷و ۱۳۸۸ بر روی ۶۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و با درجه‌های مختلف چاقی و بدون سابقه شیمی درمانی یا اشعه درمانی انجام شد. تمام نمونه‌ها از بیمارانی که به بیمارستان‌های امام رضا (ع) و بیمارستان نور نجات شهر تبریز مراجعت کرده بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. نمونه‌گیری پس از تأیید طرح توسط کمیته اخلاق درپژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، اخذ رضایت‌نامه آگاهانه و پُرکردن پرسش‌نامه (شامل همه شاخص‌های اجتماعی، فیزیولوژیک، تاریخچه، سبک زندگی و عوامل

Archive of SID

www.SID.ir

تن‌سنجی) انجام شد. قبل از اتاق عمل، رضایت نامه و ۱۰ سی‌سی نمونه خون از بیماران گرفته شد. سپس در اتاق عمل و حین جراحی، بافت‌های توموری به اندازه یک گرم توسط جراح برداشته سریع در داخل لوله‌های استریل بدون RNase - DNase و در نیتروژن مایع به فریزر۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل و تا موقع استفاده ذخیره شدند. با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی، شاخص توده بدنی به صورت وزن بدن برحسب کیلوگرم بر مربع قد برحسب متر از روی اطلاعات پرسش‌نامه محاسبه شد. بیماران به چهار گروه کم‌تر از وزن طبیعی با شاخص توده بدنی کم‌تر از ۱۸/۵ کیلوگرم بر مترمربع، وزن طبیعی با شاخص توده بدنی بین ۱۸/۵ تا ۲۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع، وزن بالا با شاخص توده بدنی بین ۲۴/۹ تا ۲۹/۹۹ کیلوگرم بر مترمربع و چاق با شاخص توده بدنی بیش از ۲۹/۹۹ کیلوگرم بر مترمربع تقسیم‌بندی شدند.

نمونه خون در لوله‌های حاوی EDTA یک ساعت پس از نمونه‌گیری با دور ۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق سانتریفوژ و پلاسما، بافی کوت وگلبول‌های قرمز آن جدا و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

حدود ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت توموری تازه به طور مکانیکی پودر گردید و RNA پودر حاصل در لوله‌های استریل بدون RNase-DNase با استفاده از محلول RNX^{plus} شرکت سیناژن طبق روش کار شرکت استخراج شد. در مرحله آخر به رسوب RNA بافر TE اضافه و غلظت و کیفیت RNA حاصل با قرائت جذب نوری در دو طول موج ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر و نسبت جذب نوری طول موج ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر بررسی شد که برای تمامی نمونه‌ها حدود ۱/۷ تا ۲/۱ بود. در مرحله بعدی، ارزیابی کیفیت با الکترو فورزژل آگارزتأیید و دو باند S ۱۸ و S ۲۸ مشاهده شد. RNA حاصل، بعد از تیمار با DNase با استفاده از کیت شرکت فرمنتاز به CDNA تبدیل شد.

سطح بیان mRNA ژن بتااکتین به عنوان نمونه شاهد کمی درونی و ژن hTERT با روش کمی-Real-Time PCR و با استفاده از Syber Green I شرکت Roche آلمان و سیستم Rotor-Gene 6000 بررسی شد. پرایمرهای زیر جهت پژوهش طراحی شدند: پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر hTERT به ترتیب ۵’CCGCCTGAGCTGTACTTTGT۳’ به عنوان پرایمرمستقیم و۵’CAGGTGAGCCACGAACTGT۳’ به عنوان پرایمر معکوس که محصولی به طول ۱۹۸ جفت باز را تولید می‌کنند و برای بتااکتین به ترتیب ۵’TCCCTGGAGAAGAGCTACG۳’ به عنوان پرایمرمستقیمو۵’GTAGTTTCGTGGATGCCACA۳’ به عنوان پرایمر معکوس که محصولی به طول ۱۳۱ جفت باز را تولید می‌کنند.

کیفیت واکنش‌های Real-Time-PCR با تهیه نمودارهای استاندارد به صورت دو بار تکرار تأیید شد. واکنش Real-Time-PCR با ذوب اولیه (۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه) شروع و سپس ۴۰ چرخه از دناچوراسیون (۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه)، تشکیل حالت دو رشته‌ای (۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه)، و تکثیر (۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه) انجام شد و در نهایت منحنی ذوب از دمای ۷۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد رسم شد.

غلظت پلاسمایی لپتین با استفاده از روش ایمونواسی (الیزا) به صورت کمی با استفاده از کیت شرکت mediagnost آلمان با حساسیت n نانوگرم در میکرولیتر ۰/۲ اندازه‌گیری شد که ضریب تغییرات (CV) بین نمونه‌ای و درون نمونه‌ای آن در هر دو مورد ۱۰ درصد بود. غلظت پلاسمایی اینترلوکین-۶ و عامل نکروزکننده تومور آلفا با استفاده از روش ایمونواسی (الیزا) به صورت کمی با استفاده از کیت شرکت Benser MedSystems با حساسیت ۰/۹۲ پیگوگرم در میکرولیتر برای اینترلوکین-۶ و ۲/۳ پیگوگرم در میکرولیتر برای TNF-α اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات بین نمونه‌ای برای اینترلوکین-۶ برابر ۲/۶ درصد و برای عامل نکروزکننده تومور آلفا برابر ۱۰/۳ درصد و درون نمونه‌ای برای

Archive of SID

www.SID.ir

اینترلوکین-۶ برابر ۷/۸ درصد و برای عامل نکروزکننده تومور آلفا برابر ۳/۲ درصد بود.غلظت آدیپوسیتوکین‌ها در همه نمونه‌های پلاسمایی به صورت همزمان اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS۱۶ و آزمون‌های آماری تی، کای دو و اسپیرمن تحلیل شدند و P کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

***یافته‌ها:**

اطلاعات توصیفی بیماران در سه گروه، میانگین سن بیماران در سه گروه (با وزن طبیعی، بالا و چاق) به ترتیب ۴۴/۰۶±۱۰/۱۷ ، ۴۷/۸۸±۱۱/۲ و ۴۳/۴۱±۹/۱ سال بود. از نظرسابقه فامیلی چاقی، تنش، فشارخون، سطح تحصیلات، سیگاری یا غیرسیگاری بودن و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) اختلاف معنی‌دار آماری بین سه گروه مشاهده نشد. اما از نظر سابقه فامیلی، ابتلا به سرطان پستان در بیماران با وزن طبیعی به طور معنی‌داری بیش‌تر از بقیه گروه‌ها بود. ارتباط معنی‌دار مثبتی بین شاخص توده بدنی و سطح بیان ژنhTERT وجود داشت (جدول شماره ۱).

جدول ۱- اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان پستان براساس شاخص توده بدنی

شاخص توده بدنی / متغیر		طبیعی (۳۴نفر)	وزن بالا (۱۵نفر)	چاق (۱۶نفر)	سطح معنی‌داری
سن بیمار (سال)		۴۴/۰۶±۱۰/۱۷	۴۷/۸۸±۱۱/۲	۴۳/۴۱±۹/۱	۰/۳۵۱
سن اولین قاعدگی (سال)		۱۳/۳۸±۰/۱۸۴	۱۳/۵±۰/۲۸۲	۱۳/۴۱±۰/۳۰۹	۰/۹۸۲
سن ازدواج (سال)		۲۰/۹۱±۱/۳	۲۰/۹۳±۲/۸	۱۷/۴۷±۱/۶	۰/۲۹۱
قد (سانتی‌متر)		۱۶۳/۰۸±۹.۶	۱۶۱/۵±۸.۵	۱۵۷/۶±۳/۴	۰/۰۱۹
وزن (کیلوگرم)		۶۱/۴±۵/۳	۷۱/۶۶±۶/۳	۷۹/۱۱±۵/۴	۰/۰۱
شاخص توده بدنی(کیلوگرم بر مترمربع)		۲۳/۱۲±۱/۳	۲۷/۳۴±۱/۷	۳۱/۹۲±۲	۰/۰۰
دور کمر (سانتی‌متر)		۸۵/۸۵±۸/۳	۸۷/۷۶±۹/۷	۹۴/۴۱±۵/۵	۰/۰۰۲
دور باسن (سانتی‌متر)		۱۰۱/۵±۸/۱	۱۰۵/۴±۴/۳	۱۰۹/۱±۴/۸	۰/۰۰۱
نسبت دور کمر به باسن (WHR)		۰/۸۴±۰/۰۷	۰/۸۴±۰/۱۱	۰/۸۶±۰/۰۵	۰/۷۶۷
درصد چربی بدن		۳۴/۲±۶	۳۷/۲۳±۴/۶	۴۲/۸۲±۳/۸	۰/۰۰۹
		تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)	
سابقه فامیلی سرطان پستان	بلی	۲۱ (۶۱/۷)	۲ (۱۳/۳)	۳ (۱۸/۷۵)	۰/۰۰۳
	خیر	۱۳ (۳۸/۳)	۱۳ (۸۶/۷)	۱۳ (۸۱/۲۵)	
سابقه فامیلی چاقی	بلی	۲۴ (۷۰/۵۹)	۱۰ (۶۶/۶)	۱۵ (۹۳/۷۵)	۰/۰۹
	خیر	۱۰ (۲۹/۴۱)	۵ (۳۳/۴)	۱ (۶/۲۵)	
تنش	بلی	۳۳ (۵۰)	۱۶ (۲۴/۲)	۱۷ (۲۵/۸)	۰/۶۱
	خیر	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)	. (۰)	
پرفشاری خون	بلی	۹ (۴۷/۴)	۵ (۲۶/۳)	۵ (۲۶/۳)	۰/۹۷
	خیر	۲۵ (۵۱)	۱۲ (۲۴/۴۸)	۱۲ (۲۴/۴۸)	
تحصیلات دانشگاهی	بلی	۲۸ (۴.۴۷)	۱۵ (۲۵/۴)	۱۷ (۲۷/۱)	۰/۱۱
	خیر	۶ (۶۶/۶)	۳ (۳۳/۳)	. (۰)	
سیگار کشیدن	بلی	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۶)	. (۰)	۰/۲۲
	خیر	۳۳ (۵۰)	۱۵ (۲۲/۷)	۱۷ (۲۷/۸)	

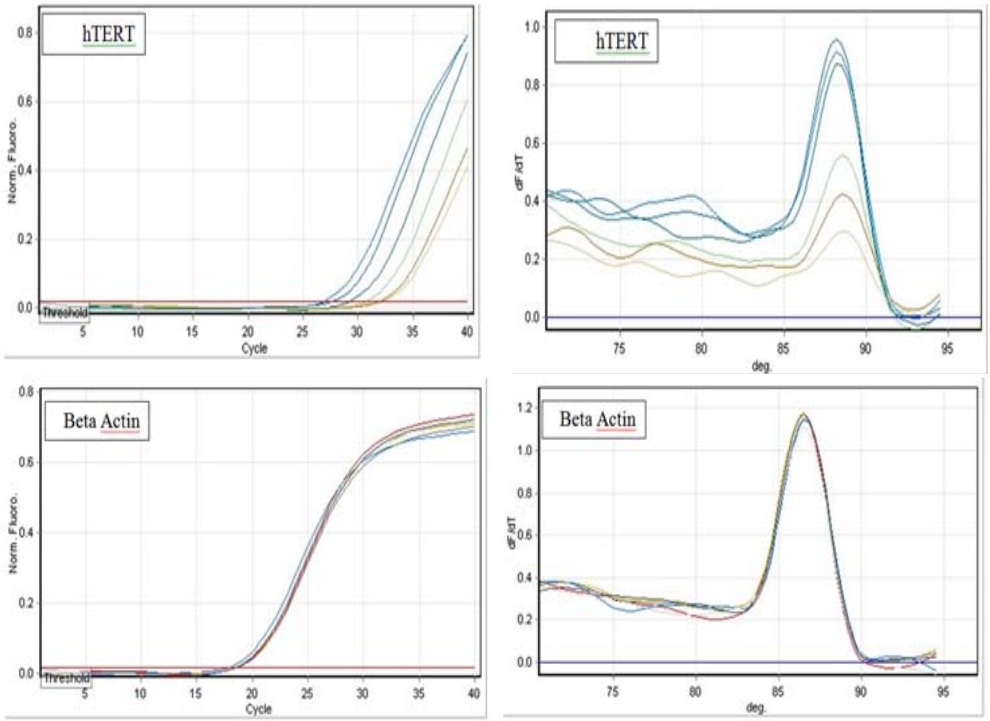
Archive of SID

www.SID.ir

آنالیز نتـایج Real-time PCR بـا روشΔΔct مشـخص کرد که ۱۲ نمونه ژن hTERT را بیان نمی‌کردند، ولـی ۵۳ نمونه دیگر آن را بیان می‌کردند و سطح بیان این ژن به طور معنی‌دار در گروه چـاق از گـروه بـا وزن طبیعـی بـالاتر بـود (شـکل شـماره ۱). بـیش‌تـر نمونـه‌هـایی که hTERT را بیان می‌کردند در مراحـل دو و سـه و در درجه‌های یک و دو بودند و اختلاف بیـان ژن hTERT در بین بیماران چاق و با وزن طبیعی در مرحله درجه دو و سه سرطان از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

ارتباط معنی‌دار و مستقیمی بین بیان ژن hTERT با لپتین وجود داشت (P=۰/۰۰۸ , r=۰/۴۸۴)، اما این ارتباط با اینترکولین-۶ و TNF-α از نظر آمـاری معنـی‌دار نبـود (جدول‌های شماره ۲ و ۳).

شکل ۱- ارزیابی کمی محصول real-time RT-PCR با استفاده از Syber Green I برای ژن‌هایhTERT و بتااکتین در بیماران مبتلا به سرطان پستان چاق و غیر چاق، نمودارهای آبی بیماران چاق و بقیه رنگ‌ها بیماران غیرچاق هستند (r^2=۰/۹۹)



جدول ۲- سطح پلاسمایی لپتین، TNF-α و اینترلوکین-٦ در بیماران مبتلا به سرطان پستان براساس شاخص توده بدنی

شاخص توده بدنی / متغیر	طبیعی (۳۴ نفر)	وزن بالا (۱۵ نفر)	چاق (۱۶ نفر)
لپتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۹/۵۷±۶/۳	۲۹/۶±۱۲/۲	۳۳/۴۷±۳۲/۱۷
TNF-α (میکروگرم بر میلی‌لیتر)	۳/۵۳±۰/۷۱	۱۱/۲±۱۶/۳۸	۶/۰۳±۶/۱۳
اینترلوکین-۶ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۳/۷۲±۱/۶۶	۸/۰۹±۴/۰۵	۶/۳۶±۲/۶۴

www.SID.ir

جدول۳- ارتباط بین سطح بیان ژنhTERT با آدیپوسیتوکین‌ها و عوامل چاقی دور شکمی

متغیر	r	سطح معنی‌داری
لپتین	۰/۴۸۴	۰/۰۰۸
TNF-α	-۰/۰۵۹	۰/۷۶۳
اینترلوکین-۶	-۰/۰۴۱	۰/۸۳۳
دور کمر (سانتی‌متر)	۰/۲۱۹	۰/۲۲
نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)	۰/۲۱۲	۰/۲۳۷

* بحث و نتیجه‌گیری:

در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین سطح پلاسمایی بالای لپتین و سرطان پستان در بیماران چاق وجود داشت و همچنین سطح لپتین با بیان ژن hTERT مرتبط بود. مطالعه‌های اخیر بر روی کشف مکانیسم اثر آدیپوسیتوکین‌ها بر تومورزایی در بافت پستان متمرکز شده است. کشف لپتین و ارتباط مستقیم سطح پلاسمایی لپتین با شاخص توده بدنی باعث شده است تا لپتین به عنوان رابط بین چاقی و خطر سرطان پستان مطرح شود.[۱۶]

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اثر اینترلوکین-۶ می‌تواند با توجه به مرحله سرطان متفاوت باشد برای مثال؛ سطح پلاسمایی بالای آن در مراحل اولیه سرطان نقش محافظتی و در مراحل پیشرفته و حالت‌های بدخیمی نقش تحریکی دارد.[۹] اما هیچ مطالعه‌ای یافت نشد که اثر آن را بر بیان ژنhTERT در زنان با درجه‌های مختلف چاقی مطالعه کند. لذا به نظر می‌رسد با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، مکانیسم اثر اینترلوکین-۶ از طریق مکانیسم‌هایی به غیر از تحریک بیان ژن hTERT انجام می‌شود.

در مورد اثر نکروزکننده تومور آلفا برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که سطح نکروزکننده تومور آلفا در افراد مبتلا به سرطان پستان با درجه‌های مختلف چاقی نسبت به گروه شاهد تغییری نمی‌کند، اما با افزایش شاخص توده بدنی مقدار آن هم به طور مستقیم افزایش می یابد.[۱۰و۱۷و۱۸] احتمالاً نقش سرطان‌زایی آن در پستان به دلیل تحریک تولید استروژن در بدن باشد. اما در مورد اثر آن بر بیان ژنhTERT مطالعه‌ای یافت نشد و یافته‌های مطالعه حاضر نیز رابطه معنی‌داری از اثر آن بر بیان ژنhTERT نشان نداد.

در مورد ارتباط چاقی دور شکمی و سرطان پستان مطالعه‌ها نشان داده‌اند که دور کمر، نسبت دور کمر به باسن و شاخص توده بدنی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بالاتر از گروه شاهد بودند[۱۹و۲۰] که نتایج مطالعه حاضر این یافته‌ها را تأیید می‌کند. همچنین در این مطالعه، ارتباط مثبتی بین شاخص توده بدنی و بیان ژن hTERT نشان داده شد. به نحوی که بیان ژن hTERT در بیماران چاق به خصوص بیماران دارای چاقی دور شکمی بالا بود که احتمالاً آدیپوسیتوکین‌ها موجب این ارتباط مثبت می‌شوند. هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با اثر دور کمر و نسبت دور کمر به باسن بر بیان hTERT یافت نشد و مطالعه حاضر اولین مطالعه در این زمینه است.

در برخی مطالعه‌ها بین مرحله و درجه سرطان پستان و اثر آن بر بیانhTERT ارتباط ضعیفی وجود داشت.[۲۱] اما در سایر مطالعه‌ها ارتباط معنی‌داری مشاهده شد و بیانhTERT با افزایش درجه سرطان افزایش یافت که مؤید نتایج مطالعه حاضر است.[۲۲] در مطالعه حاضر نیز بیان بالایhTERT با افزایش مرحله و درجه تومور افزایش می‌یافت که نشان می‌دهد احتمالاً بیان بالایhTERT به علت برخی عوامل مانند آدیپوسیتوکین‌ها از جمله لپتین ایجاد می‌شود.

به طور کلی، مطالعه حاضر نشان داد که سطح لپتین پلاسما در بیماران مبتلا به سرطان پستان چاق بیش‌تر از بیماران غیرچاق است. همچنین سطح بالای بیان hTERT با مرحله سرطان ارتباط دارد و ممکن است در آینده بتوان به عنوان عامل تشخیصی از آن استفاده کرد. علاوه بر آن سطح بالای همزمان لپتین و بیان ژن hTERT می‌تواند به روشن شدن مکانیسم کنترل هورمونی بیانhTERT کمک کند و چاقی به عنوان

Archive of SID

www.SID.ir

منبع لپتین می‌تواند در بروز و پیشرفت سرطان پستان نقش مستقیمی داشته باشد. پیشنهاد می‌شود برای روشن‌تر شدن مکانیسم‌های کنترل بیانhTERT، ارتباط بیانhTERT و سطح سایر آدیپوسیتوکین‌ها ارزیابی شود. همچنین برای تأیید مکانسیم اثر لپتین بر بیان ژن hTERT، مطالعه بیش‌تر در سطح انتقال داخل سلولی پیام لپتین ضروری به نظر می‌رسد.

*** سپاس‌گزاری:**

بدین‌وسیله از دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات غدد بیمارستان امام رضا که تأمین‌کننده امکانات و هزینه انجام طرح بودند، قدردانی می‌شود.

*** مراجع:**

1. Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. CA Cancer J Clin 2006 May-Jun; 56 (3): 168-83

2. Velie EM, Nechuta S, Osuch JR. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. Breast Dis 2005-2006; 24: 17-35

3. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. Breast 2004 Apr; 13 (2): 85-92

4. Olsson A, Garne JP, Tengrup I, et al. Body mass index and breast cancer survival in relation to the introduction of mammographic screening. Eur J Surg Oncol 2009 Dec; 35 (12): 1261-7

5. Berclaz G, Li S, Price KN, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. Ann Oncol 2004 Jun; 15 (6): 875-84

6. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. Br J Cancer 2006 May 8; 94 (9): 1221-5

7. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 2007 Apr; 92 (4): 1510-6

8. Tian YF, Chu CH, Wu MH, et al. Anthropometric measures, plasma adiponectin, and breast cancer risk. Endocr Relat Cancer 2007 Sep; 14 (3): 669-77

9. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. Br J Cancer 2003 Jun 2; 88 (11): 1721-6

10. Hou WK, Xu YX, Yu T, et al. Adipocytokines and breast cancer risk. Chin Med J (Engl) 2007 Sep 20; 120 (18): 1592-6

11. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. Proc Nutr Soc 2001 Aug; 60 (3): 349-56

12. Paraskevi k, Sophia p, Stavros H. Structure and function of telomeres/ telomerase and their role in preleukaemia and haematologic malignancies. Haema 2003; 6 (1): 35-47

13. Dumont N, Crawford YG, Sigaroudinia M, et al. Human mammary cancer progression model recapitulates methylation events associated with breast premalignancy. Breast Cancer Res 2009; 11 (6): R87

14. Mokbel KM, Parris CN, Ghilchik M, et al. Telomerase activity and lymphovascular invasion in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2000 Feb; 26 (1): 30-3

15. Donate LE, Blasco MA. Telomeres in cancer and ageing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2011 Jan 12; 366 (1561): 76-84

Archive of SID

www.SID.ir

16. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. Endocr Rev 2007 Dec; 28 (7): 763-77

17. Wang L, Lim EJ, Toborek M, Hennig B. The role of fatty acids and caveolin-1 in tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell activation. Metabolism 2008 Oct; 57 (10): 1328-39

18. Alokail MS, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Hussain T. Combined effects of obesity and type 2 diabetes contribute to increased breast cancer risk in premenopausal women. Cardiovasc Diabetol 2009 Jun 23; 8: 33

19. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obes Rev 2003 Aug; 4 (3): 157-73

20. Wu MH, Chou YC, Chou WY, et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. Br J Cancer 2009 Feb 24; 100 (4): 578-82

21. Kirkpatrick KL, Ogunkolade W, Elkak AE, et al. hTERT expression in human breast cancer and non-cancerous breast tissue: correlation with tumour stage and c-Myc expression. Breast Cancer Res Treat 2003 Feb; 77 (3): 277-84

22. Elkak A, Mokbel R, Wilson C, et al. hTERT mRNA expression is associated with a poor clinical outcome in human breast cancer. Anticancer Res 2006 Nov-Dec; 26 (6C): 4901-4

Archive of SID

www.SID.ir

Correlation between telomerase gene expression and different stages of breast cancer and obesity

M. Rahmati Yamchi* N. Zarghami** M. Rahbani Noubar*** R. Najafipour**** M. Mobasser*****

*Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
**Professor of Clinical Biochemistry, Endocrine Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
***Professor of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
****Assistant Professor of Clinical Biochemistry and Genetics, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
*****Associate Professor of Endocrinology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer in women. Obesity is known as a risk factor for breast cancer acting directly on breast cancer by producing adipocytokines. On the other hand, it seems that telomerase activity and especially expression of its catalytic subunit (hTERT) are critical for cancer initiation and development.

Objective: To determine the relationship between obesity grades and adipocytokines associated with expression of hTERT gene at different stages of breast cancer.

Methods: This was an analytical study carried out on 65 breast cancer patients during 2009-2010. Blood sample and fresh tumour tissue were collected from all patients. Expression of hTERT gene in tumour tissue was evaluated using quantitative real-time PCR and the plasma level of adipocytokines also tested.

Findings: Expression of hTERT gene was detected in 53 samples with an expression level which significantly correlated with BMI, stage, and grade of cancer. Also, there was a positive significant correlation between hTERT expression level and leptin level (r=0.484, P=0.008) however, no correlation with other adipocytokines including IL-6 (r=-0.041, P=0.83) and TNF-α (r=-0.059, P=0.76) was observed.

Conclusion: Considering the data, it could be concluded that obesity, as the source of leptin, may play a direct role in occurrence and development of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, Obesity, hTERT, Adipocytokine

Corresponding Address: Nosratallah Zarghami**,** Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
Email: Zarghami@tbzmed.ac.ir
Tel: +98-411-3363234
Received: 1 Jan 2011
Accepted: 26 Sep 2011

Archive of SID

www.SID.ir