The relationship between factor inhibiting HIF-1-alpha (HIF1AN) expression and vascular invasion in colon cancer

R. Najafipour [*] N. Rakhshani[**] L. Vakil[*,**] F. Zamani[**] A. Morakabati[***] A. Javadi[****]

*Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
**GI and Liver Disease Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
*** Department of Molecular Pathology Mehr General Hospital, Tehran, Iran
****Department of Medical Informatics, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Hypoxia is a common phenomenon in human solid tumors which by increasing in angiogenesis induction cause tumor growth survival and metastasis.
Inhibitory factor hypoxia regulatory factor (HIF1AN) by binding to transcription co activators (CBP/P300), inhibits hypoxia inducible factor (HIF1α).

Objective: The relationship between HIF1AN expression and vascular invasion in colon tumors.

Methods: The study included 101 patients with colon adenocarcinoma which were divided to vascular invasion and non-vascular invasion groups. Tumor paraffin blocks were immunohistochemistry stained for HIF1AN and were assessed for intensity and extent of positivity. Statistical relation of marker expression and clinic pathologic findings were assessed. Data were analyzed by SPSS 21 software and logistic regression and chi-square test.

Findings: Nuclear immunoreactivity of HIF1AN was different between two groups. Statistical relation between low HIF1AN expression and tumor vascular invasion were seen (P=0.01). No relation was found between tumor differentiation, depth and HIF1AN.

Conclusion: Evidence showed that the low expression or incorrect position of HIF1AN in nucleus of tumor cells was effective on HIF1α inhibition failure and factors associated angiogenesis increased. The HIF1AN played an tumor suppressor gene (TSG) role in colon tumors and decreased protein in the nucleus of colon cancer cells increased the expression of angiogenesis factors and vascular invasion.

Keywords: Angiogenesis, Vascular Invasion, HIF1AN, Colon Cancer

Citation: Najafipour R, Rakhshani N, Vakil L, Zamani F, Morakabati A, Javadi A. The relationship between factor inhibiting HIF-1-alpha (HIF1AN) expression and vascular invasion in colon cancer. J Qazvin Univ Med Sci. 2016; 20 (4): 13-21.

Corresponding Address: Ladan Vakil, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
Email: ladanamor@gmail.com
Tel: +98-28-33336001
Received: 21 Jan 2016
Accepted: 19 Apr 2016

www.SID.ir

ارتباط بیان مهارکننده عامل القایی هیپوکسی-۱ آلفا (HIF1AN) با میزان تهاجم عروقی در سرطان روده بزرگ

دکتر رضا نجفی‌پور* دکتر ناصر رخشانی** لادن وکیل*،** دکتر فرهاد زمانی** دکتر آرمان مرکباتی*** امیر جوادی****

* مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
** مرکز تحقیقات کبد و گوارش دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
*** بخش آسیب‌شناسی مولکولی بیمارستان مهر تهران، تهران، ایران
**** بخش انفورماتیک پزشکی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، تلفن ۳۳۳۳۶۰۰۱- ۰۲۸
Email: ladanamor@gmail.com
تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱/۳۱

چکیده

زمینه: کمبود فشار اکسیژن (هیپوکسی) یک پدیده شایع در تومورهای انسانی است که با افزایش القای فرآیند رگ‌زایی (آنژیوژنزیس) موجب رشد، بقا و تهاجم تومور می‌شود. مهارکننده عامل القایی هیپوکسی (HIF1AN) از طریق اتصال به یک سری زیر واحدهای پروتئین HIF1α به نام کپ بایندیگ پروتئین پی ۳۰۰ (CBP/P300) موجب مهار عامل القایی هیپوکسی (HIF1α) می‌شود.

هدف: مطالعه به منظور تعیین ارتباط بیان مهارکننده عامل القایی هیپوکسی (HIF1AN) با میزان تهاجم عروقی در تومور روده انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تحلیلی در سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۳ بر روی ۱۰۱ بیمار مبتلا به سرطان روده انجام شد که از لحاظ وضعیت تهاجم عروقی به دو گروه دارا و فاقد تهاجم عروقی تقسیم شدند. بلوک‌های پارافینه تومور به روش ایمنوهیستوشیمی با نشان‌گر HIF1AN رنگ و از نظر شدت رنگ‌پذیری و تعداد سلول‌ها ارزیابی شدند. ارتباط میزان بیان نشان‌گر HIF1AN با شاخص‌های آسیب‌شناسی و با آزمون‌های آماری همبستگی و مجذور کای تحلیل شد.

یافته‌ها: واکنش ایمنوشیمیایی HIF1AN در دو گروه مورد مطالعه متفاوت بود. بین کاهش میزان بیان پروتئین HIF1AN با افزایش تهاجم عروقی و رگ‌زایی تومور سرطان روده ارتباط معنی‌داری دیده شد. بین بیان HIF1AN با عمق تومور و تمایز آن ارتباطی وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد پروتئین HIF1AN در سرطان روده نقش مهارگر تومور دارد و کاهش بیان این پروتئین در هسته سلول‌های توموری روده موجب افزایش بیان عوامل رگ‌زایی و تهاجم عروقی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تهاجم عروقی، رگ‌زایی، مهارکننده عامل القایی هیپوکسی، سرطان روده بزرگ

مقدمه:

سرطان روده بزرگ دومین علت شایع مرگ ناشی از سرطان در دنیاست.[۱] گزارش کشوری ثبت موارد سرطان معاونت سلامت وزارت بهداشت و درمان حاکی از آن است که سرطان روده بزرگ سومین علت مرگ بعد از بیماری‌های قلب و عروق و تصادفات در ایران است.[۲] میزان شیوع این سرطان در ایران رو به افزایش است و با موقعیت جغرافیایی آن رابطه نزدیک دارد؛[۳] در حالی که این بیماری به‌واسطه عمل جراحی، قابل درمان و مرگ و میرهای ناشی از آن قابل پیشگیری است.[۴]

تکثیر سریع سلولی در بافت‌های توموری با افزایش نیاز به اکسیژن و ایجاد کمبود فشار اکسیژن منطقه‌ای در تومورهای جامد همراه است. پدیده کمبود فشار اکسیژن یک پدیده شایع در تومورهای انسانی است که با افزایش القای فرآیند رگ‌زایی (آنژیوژنزیس) در تومور موجب رشد، بقا و تهاجم تومور می‌شود.[۵]

عامل القایی هیپوکسی (HIF1α) با اتصال به مجموعه

Archive of SID

www.SID.ir

نسخه‌برداری، موجب افزایش بیان عوامل رگ‌زا و تحریک آن می‌شود.[۶] مهارگر عامل القایی هیپوکسی (HIF1AN) با مهار اتصال HIF1α به مجموعه کپ بایندیگ پروتئین پی ۳۰۰ (CBP/P300)، نسخه‌برداری از ژن‌های رگ‌زایی مانند عامل رشد بافت پوششی عروق (VEGF) را متوقف می‌کند.[۷و۸] افزایش بیان HIF1α یک پدیده مهم در گسترش بدخیمی و پیش‌آگهی‌دهنده منفی در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان روده به‌شمار می‌رود.[۹]

پدیده کمبود فشار اکسیژن در ریزمحیط تومور از علل شکست و عدم موفقیت در رادیودرمانی و شیمی‌درمانی سرطان ذکر شده است.[۱۰]

امروزه مهار HIF1α و تنظیم پروتئین‌های مرتبط با آن از هدف‌های نوین درمان سرطان به‌شمار می‌آید. بررسی‌ها نشان داده‌اند با مهار HIF1α، مقاومت دارویی و القای رگ‌زایی در سرطان روده، پروستات و تومور اولیه سیستم عصبی مرکزی (گلیوما) مهار می‌شود.[۱۱و۱۲] همراهی HIF1AN با سرکوب‌گر تومور ون هیپل لیندو (VHL) در فراخوانی پروتئین‌های هیستون داستیلاز موجب مهار اتصال HIF1α به فعال‌گرهای موجود بر روی DNA و غیرفعال شدن و تخریب آن می‌شود و در نتیجه تمام ژن‌های هدف عامل القایی هیپوکسی (HIF) نیز مهار می‌شوند.[۵و۱۳] بنابراین به نظر می‌رسد علاوه بر مهار HIF1α، ارزیابی میزان بیان عوامل مرتبط با کمبود فشار اکسیژن مانند پروتئین‌های HIF1AN نیز در سرطان بسیار اهمیت دارد.[۱۲]

با توجه به ارتباط فیزیولوژیک عامل HIF1AN با مهارگر تومور ون هیپل لیندو در تنظیم مهار HIF1α، احتمال دارد که HIF1AN نوعی مهارگر تومور باشد و کاهش آن در بافت‌های توموری با افزایش بیان عوامل رگ‌زا همراه باشد.[۱۴] بنابراین مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بیان مهارکننده عامل القایی هیپوکسی با میزان تهاجم عروقی در تومور روده انجام شد.

❋مواد و روش‌ها:

این مطالعه تحلیلی بر روی ۱۰۱ بلوک پارافینه از نمونه بیماران مبتلا به سرطان روده انجام شد که در فاصله سال‌های ۱۳۹۱ تا نیمه اول ۱۳۹۳ عمل جراحی شده بودند. نمونه‌ها از بخش آسیب‌شناسی بیمارستان مهر تهران جمع‌آوری و اطلاعات آن‌ها ثبت شد. مطالعه بنابر قواعد هلسینکی و با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین به شماره ۲۸/۲۰/۸۰۹۶ به تصویب رسید. نمونه‌ها به دو گروه تومور بدخیم بافت غدد (آدنوکارسینوم) روده فاقد و دارای تهاجم عروقی تقسیم شدند. نفوذ و گسترش تومور به عروق سیاهرگی، تهاجم عروقی تلقی شد. محل تومور نیز به دو دسته تفکیک شد: تومورهای واقع در ابتدای روده به وسط روده عرضی به عنوان تومور روده راست و تومورهای واقع در انتهای روده به عنوان روده چپ.

برای بررسی عمق تهاجم تومور، درگیری غدد لنفاوی، درجه تمایز تومور و تهاجم عروقی، از بلوک‌های پارافینه اسلایدهای هماتوکسیلن ائوزین (H&E) تهیه و پس از رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی توسط دو آسیب‌شناس بررسی و گزارش شدند. جهت بررسی ایمونوهیستوشیمی، برش‌های چهار میکرونی از بلوک پارافینه تهیه شدند. یک برش از بافت سرطان پستان انسان به‌عنوان شاهد مثبت و بافرفسفات سالین (PBS) به‌عنوان شاهد منفی در نظر گرفته شد. اسلایدهای ایمنوهیستوشیمی (IHC) با توجه به راهنمای شرکت آب کَم (ساخت کشور آمریکا) به شرح زیر تهیه شدند: ابتدا لام‌ها در بافر سیترات سدیم با pH: ۶ قرار گرفتند و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد اتوکلاو شدند (مرحله بازیافت آنتی‌ژن). سپس بافت‌ها در اتاقک مرطوب قرار گرفتند و محلول آب اکسیژنه روی آن‌ها ریخته شد؛ به نحوی که سطح آن‌ها کاملاً پوشانده شود. بافت‌ها دوباره در اتاقک مرطوب قرار داده شدند و سطح آن‌ها با آنتی‌بادی اولیه HIF1AN شرکت آب کَم (ساخت کشور آمریکا) با رقت 1:250 به‌شکل کامل پوشانده شد.

Archive of SID

www.SID.ir

بافت‌های شاهد منفی با بافر فسفات سالین پوشانده شدند. در این مرحله اسلایدها در اتاقک مرطوب به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شدند. سپس لام‌ها در اتاقک تاریک قرار گرفتند و سطح آن‌ها با انویژن داکو (Dako Envision) به مدت ۳۰ دقیقه و پس از آن با محلول رنگ‌زا (DAB/chromogen) پوشانده شد و در اتاقک مرطوب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفتند. اسلایدها پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلن ائوزین و رنگ‌پذیری نشان‌گر مذکور، با میکروسکوپ نوری بررسی شدند.

جهت امتیازبندی بیان پروتئین بافتی از روش اسکور-اچ (H-SCORE) استفاده شد. حدود ۵۰۰ سلول توموری با بزرگ‌نمایی (x400) در زمینه میکروسکوپی شمارش و سپس درصد سلول‌های توموری که هسته آن‌ها رنگ گرفته بود در مقدار عددی شدت رنگ‌پذیری ضرب شد (صفر= بدون رنگ، ۱= ضعیف، ۲= متوسط و ۳= رنگ‌پذیری قوی). در نتیجه، طیف اندازه‌گیری از صفر تا ۳۰۰ گزارش شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۲۱ و به‌وسیله آزمون‌های آماری تی و مجذور کای تحلیل و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

❋ یافته‌ها:

دو مورد از نمونه‌ها به‌دلیل عدم کیفیت در ثبوت بافتی با فرمالین از مطالعه حذف شدند و مطالعه بر روی ۹۹ نمونه انجام شد. نمای رنگ‌پذیری نشان‌گر HIF1AN هسته‌ای و هسته تمامی نمونه‌ها رنگ‌پذیر بود. میانگین سنی بیماران ۱۴/۲±۵۷/۲ سال بود. تعداد ۶۲ نمونه (۶۲/۶ درصد) فاقد تهاجم عروقی بودند و ۳۷ نمونه (۳۷/۳ درصد) تهاجم عروقی داشتند. با پیشرفت مرحله تومور، تهاجم عروقی افزایش پیدا می‌کرد و حدود نیمی (۴۹/۵ درصد) از تومورهایی که در مرحله ۳ و پیشرفته بیماری قرار داشتند، تهاجم عروقی در آن‌ها دیده شد. ۵۷ درصد موارد تومور بدخیم بافت غدد روده در روده راست وجود داشت و در حدود ۶۰ درصد آن‌ها تهاجم عروقی دیده شد. بقیه موارد (۴۳ درصد) در روده چپ و افقی بود. میانگین بیان پروتئین HIF1AN به روش ایمنوهیستوشیمی در نمونه‌های دارای تهاجم عروقی در مقایسه با گروه فاقد تهاجم عروقی به طور معنی‌داری کاهش نشان داد. (P=۰/۰۱) (جدول شماره ۱).

جدول ۱- رابطه تهاجم عروقی با شاخص‌های آسیب‌شناسی و بین پروتئین HIF1AN (۹۹ نمونه)

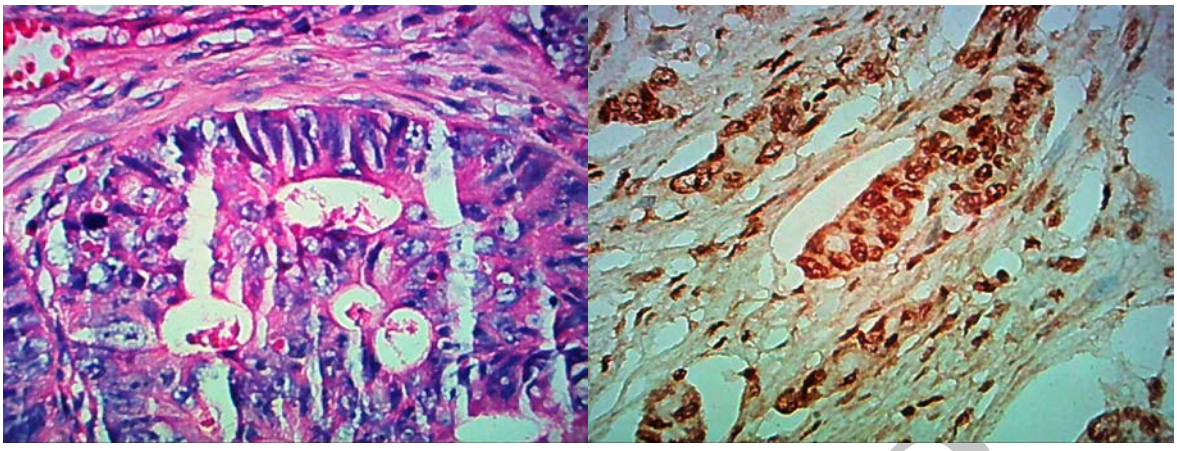
متغیر		تهاجم عروقی		عدم تهاجم عروقی		سطح معنی‌داری
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
جنسیت	مرد	۲۰	۵۴/۱	۳۵	۵۶/۵	۰/۸
	زن	۱۷	۴۵/۹	۲۷	۴۳/۵	
درجه تمایز تومور	یک	۱۸	۴۸/۶	۳۷	۵۹/۷	۰/۳
	دو	۱۴	۳۷/۸	۲۱	۳۳/۹	
	سه	۵	۱۳/۵	۴	۶/۵	
مرحله پیشرفت تومور	یک	۲	۵/۴	۶	۹/۷	۰/۰۶
	دو	۷	۱۸/۹	۲۳	۳۷/۱	
	سه	۱۷	۴۵/۹	۲۶	۴۱/۹	
	چهار	۱۱	۲۹/۷	۷	۱۱/۳	
محل تومور	روده چپ	۱۵	۴۰/۵	۲۷	۴۳/۵	۰/۷
	روده راست	۲۲	۵۹/۵	۳۵	۵۶/۵	
میانگین بیان پروتئین (امتیاز)		۱۲۳		۱۶۴		۰/۰۱

بین میزان بیان HIF1AN با محل تومور در روده رابطه‌ای وجود نداشت. میزان بروز و شدت بیان HIF1AN در تومورهای دارای تهاجم عروقی به‌طور معنی‌داری نسبت به تومورهای فاقد تهاجم عروقی کاهش داشت (شکل‌های شماره ۱ و ۲).

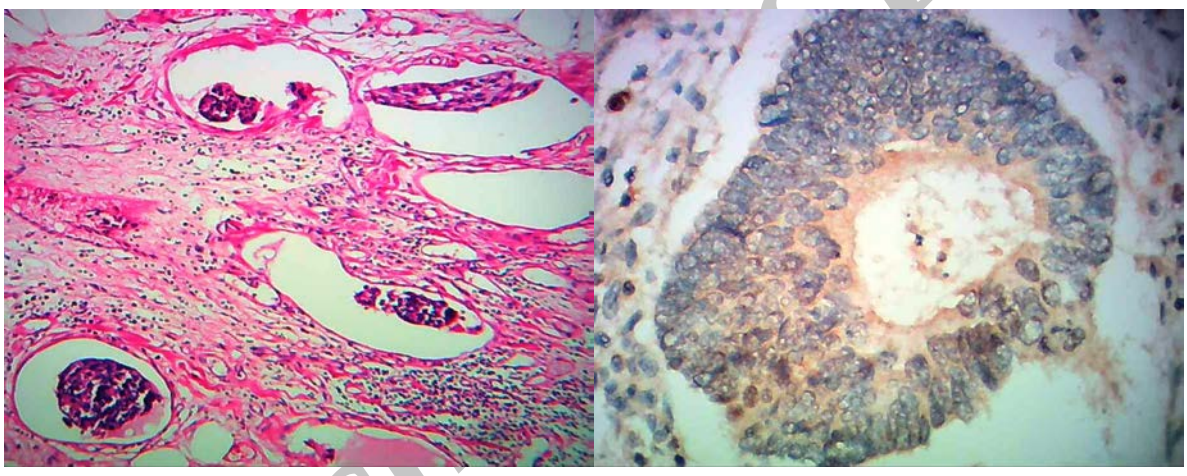
سایر متغیرها مانند سن بیماران، مرحله تومور و درجه تمایز تومور با HIF1AN رابطه آماری معنی‌داری نداشتند.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱- نمای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن ائوزین و رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی تومور فاقد تهاجم عروقی (بیان قوی پروتئین HIF1AN)



شکل ۲- نمای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلن ائوزین و رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی تومور دارای تهاجم عروقی (بیان ضعیف پروتئین HIF1AN)

Archive of SID

❋بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد شدت بیان پروتئین HIF1AN در تومورهایی که تهاجم عروقی در آن‌ها دیده شد، بسیار کم‌تر از سلول‌های فاقد تهاجم عروقی بود. اما در نمونه‌هایی که رگ‌زایی و تهاجم عروقی در آن‌ها وجود نداشت، شدت میزان پروتئین افزایش واضحی نشان داد. سایر متغیرها مانند محل تومور، سن بیماران و شاخص‌های مهم آسیب‌شناسی مانند مرحله و درجه تمایز تومور با این پروتئین رابطه معنی‌داری نداشتند.

چن و همکاران با مقایسه بیان پروتئین HIF1AN در سرطان روده و بافت سالم هم‌جوار آن گزارش کردند بیان این پروتئین با مرحله و درجه تمایز تومور و عمق تهاجم روده رابطه معنی‌داری دارد و کاهش عمده HIF1AN را با وخامت و تهاجم تومور و پیش‌آگهی ضعیف در سرطان روده مرتبط دانستند.[۱۵]

در تحقیق دیگری بر روی میکرو آران‌ای‌های (microRNA) بدون رمز و تنظیم‌گر پروتئین HIF1AN،

www.SID.ir

افزایش بیان میکرو آرانای miR-31 با مهار بیان این پروتئین و وخامت روند بیماری همراه بود و این پروتئین نقش مهار تومور داشت.[۱۶] همچنین در تومور بدخیم اولیه سیستم عصبی مرکزی (گلیوبلاستوما) کاهش میزان بیان HIF1AN در مهار رگ‌زایی و عامل رشد بافت پوششی عروق خونی (VEGF) به واسطه مهار عامل القایی هیپوکسی (HIF) نشان داده شده که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود.[۱۷]

در مطالعه حاضر، پروتئین HIF1AN نقش مهارگر تومور روده را داشت که تحت شرایط نامتوازن و ماهیت ناهمگون سلول توموری بیان آن در هسته سلول دستخوش تغییر می‌شد و به واسطه کاهش بیان این پروتئین رگ‌زایی افزایش پیدا می‌کرد.

پروتئین HIF1AN با وزن مولکولی حدود ۴۰ کیلو دالتون به راحتی می‌تواند در بین اجزای سلولی منتقل شود.[۱۸] شواهد نشان می‌دهد که دسترسی و هم‌مکانی آنزیم HIF1AN در کنار سوبسترای HIF1α در هسته سلول بسیار مهم است، چرا که HIF1AN هم بر سطح بیان و هم بر فعالیت HIF1α در سلول اثر تنظیمی دارد. در واقع بیان HIF1AN در هسته با تغییر میزان فعالیت HIF1α بر روی رفتار تومور اثرگذار است.[۷] بیان هسته‌ای این پروتئین با پیش‌آگهی ضعیف سرطان پروستات نیز تأییدی بر این مدعاست.[۱۹] مطالعه بر روی سرطان مهاجم پستان نشان داد بین بیان سیتوپلاسمیک این پروتئین با افزایش پاسخ‌های سلولی در واکنش به کاهش فشار اکسیژن مانند تهاجم عروقی و کاهش طول عمر بیماران در این تومورها، ارتباط وجود دارد.[۲۰و۲۱]

در مطالعه حاضر نیز کاهش بیان هسته‌ای در افزایش خطر تهاجم عروقی که از شاخصه‌های مهم وخامت بیماری است، مؤثر بود. با توجه به این که بیان هسته‌ای HIF1AN با بیان HIF1-α رابطه مستقیم دارد، هر چه بیان HIF1-α در هسته بیش‌تر باشد، شدت بیان HIF1AN نیز افزایش می‌یابد تا بتواند فعالیت نسخه‌برداری از ژن‌های دخیل در رگ‌زایی توسط HIF1-α را تنظیم کند. اما این نقش تنظیمی در همه بدخیمی‌ها مشابه نیست.[۲۲]

در گزارشی پروتئین HIF1AN در بدخیمی سلول‌های شفاف کلیه و پانکراس افزایش یافت و باعث پیشرفت تومور شد و نقش پیش‌برنده سرطان داشت. به‌نظر می‌رسد الگوی بیان این ژن و نقش آن با توجه به نوع خاص سلول توموری، متفاوت است و از خود خصوصیت دوگانه HIF1AN نشان می‌دهد.[۷و۲۲و۲۳] همچنین به‌طور طبیعی نیاز متابولیکی و میزان اکسیژن مصرفی هر سلول بافتی در دستگاه‌های مختلف بدن به سطوح متفاوتی از فعالیت HIF1AN احتیاج دارد؛ بنابراین مکانیسم‌های تنظیمی آن محدود به بافت است و باعث تغییر رفتار HIF1AN در هر سلول می‌شود. علاوه بر آن تغییرات پس از ترجمه (PTM) نیز با توجه به نیاز سلول متفاوت و بر نوع ایفای نقش آن تأثیرگذار است. این عامل در هر بدخیمی از خود اثر متفاوتی نشان می‌دهد.[۲۴]

پدیده غیرفعال شدن مهارگرهای تومور (TSG) و از هم‌گسیختگی فرآیندهای تنظیم‌کننده چرخه سلول در تمام بدخیمی‌ها از جمله سرطان روده وجود دارد.[۲۵]

رابطه افزایش بیان HIF1-α با پیش‌آگهی ضعیف بیماری و ارتباط مولکول HIF1AN با سرکوب‌گر تومور ون هیپل لیندو (VHL) در اعمال نقش مهاری آن بر روی HIF1α در ناحیه دومین فعال‌کننده رونویسی C ترمینال (CAD) در سرطان روده بیان‌گر آن است که این عامل در همراهی با دیگر اجزا نقش سرکوب‌گر تومور را در روده ایفا می‌کند و به‌دنبال کاهش بیان یا تغییرات پس از ترجمه بر روی آن قابلیت مهار ندارد.[۲۶-۲۹]

مطالعه‌ها نشان داده‌اند با مهار عامل HIF1α، القای رگ‌زایی و مقاومت‌های دارویی در سرطان‌های روده، سر و گردن و تومور اولیه سیستم عصبی مرکزی مهار می‌شود.[۱۷و۲۶و۳۰و۳۱] بنابراین به‌نظر می‌رسد افزایش بیان تنظیم‌کننده‌های مسیر رگ‌زایی و تهاجم تومور مانند پرولیل هیدروکسیلازها و آسپارازیل هیدروکسیلازها در بافت‌های سرطانی یک بازدارنده کلیدی باشد.[۳۲و۵]

Archive of SID

www.SID.ir

این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین کاهش میزان بروز پروتئین HIF1AN با افزایش خطر تهاجم عروقی نشان داد. اگرچه پروتئین آنزیمی HIF1AN به‌طور واضح در هسته تمامی سلول‌های تومور روده بزرگ بیان می‌شود، اما میزان بروز بافتی آن در تومورهای واجد تهاجم عروقی، کاهش واضحی داشت. به‌طور کلی این پروتئین در سرطان روده نقش مهارگر توموری داشت و کاهش بیان HIF1AN به عنوان مهارکننده مسیر رگ‌زایی و عدم جای‌گیری صحیح آن در هسته با افزایش بیان عوامل القاکننده رگ‌زایی و پایداری سلولی آن‌ها همراه بود و این سلول‌ها نسبت به تهاجم عروقی مستعدتر بودند. بنابراین پیشنهاد می‌شود از این نشان‌گر زیستی به‌عنوان یک هدف بالقوه تشخیصی در سرطان روده استفاده کرد.

❋سپاس‌گزاری:

این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتری تخصصی پزشکی مولکولی می‌باشد.

از حمایت مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و مرکز تحقیقات بیماری‌های کبد و گوارش بیمارستان فیروزگر دانشگاه علوم پزشکی ایران صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

❋مراجع:

1. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature 2007 Jan 4; 445 (7123): 111-5.

2. Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. Arch Iran Med 2010 Mar; 13 (2): 143-6.

3. Dolatkhah, Roya, et al. "Increased colorectal cancer incidence in Iran: a systematic review and meta-analysis." BMC public health 15.1 (2015): 1.

4. Wied U, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M, Johansen A. Postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon. Dis Colon Rectum 1985 May; 28 (5): 333-5.

5. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. Oncogene 2010 Feb 4; 29 (5): 625-34. doi: 10.1038/onc. 2009.441.

6. O'Donnell JL, Joyce MR, Shannon AM, Harmey J, Geraghty J, Bouchier-Hayes D. Oncological implications of hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α) expression. Cancer Treat Rev 2006 Oct; 32 (6): 407-16.

7. Couvelard A, Deschamps L, Rebours V, Sauvanet A, Gatter K, Pezzella F, et al. Overexpression of the oxygen sensors PHD-1, PHD-2, PHD-3, and FIH Is associated with tumor aggressiveness in pancreatic endocrine tumors. Clin Cancer Res 2008 Oct 15; 14 (20): 6634-9 .doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5258.

8. Chen S, Xue Y, Wu X, Le C, Bhutkar A, Bell EL, et al. Global microRNA depletion suppresses tumor angiogenesis. Genes Dev 2014 May 15; 28 (10): 1054-67 .doi: 10.1101/gad.239681.114.

9. Baba Y, Nosho K, Shima K, Irahara N, Chan AT, Meyerhardt JA, et al. HIF1A overexpression is associated with poor prognosis in a cohort of 731 colorectal cancers. The Am J Pathol 2010 May; 176 (5): 2292-301. doi: 10.2353/ajpath.2010. 090972.

10. Burkitt K, Chun SY, Dang DT, Dang LH. Targeting both HIF-1 and HIF-2 in human colon cancer cells improves tumor response to sunitinib treatment. Mol

Archive of SID

www.SID.ir

Cancer Ther 2009 May; 8 (5): 1148-56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0944.

11. Quintens B. The role of hypoxia in colon cancer cell resistance to cytotoxic antitumour agents and modulation of hypoxia-inducible factor-1 as a strategy to circumvent chemoresistance. Department of Structural and Functional Biology, University of Insubria; 2009 B QUINTENS-2009-lib. ugent.be

12. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. Trends Pharmacol Sci 2012 Apr; 33 (4): 207-14. doi: 10.1016/j.tips. 2012.01.005.

13. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Cell 2012 Feb 3; 148 (3): 399-408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01. 021.

14. Cao Z, Song JH, Kang YW, Yoon JH, Nam SW, Lee JY, et al. Analysis of succinate dehydrogenase subunit B gene alterations in gastric cancers. Pathol Int 2010 Aug; 60 (8): 559-65. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010. 02558. x.

15. Chen T, Ren Z, Ye LC, Zhou PH, Xu JM, Shi Q, et al. Factor inhibiting HIF1α (FIH-1) functions as a tumor suppressor in human colorectal cancer by repressing HIF1α pathway. Cancer Biol Ther 2015; 16 (2): 244-52. doi: 10.1080/15384047. 2014.1002346.

16. Chen T, Yao LQ, Shi Q, Ren Z, Ye LC, Xu JM, et al. MicroRNA-31 contributes to colorectal cancer development by targeting factor inhibiting HIF-1alpha (FIH-1). Cancer Biol Ther 2014 May; 15 (5): 516-23. doi: 10.4161/ cbt.28017.

17. Wang E, Zhang C, Polavaram N, Liu F, Wu G, Schroeder MA, et al. The role of factor inhibiting HIF (FIH-1) in inhibiting HIF-1 transcriptional activity in glioblastoma multiforme. PloS One 2014 Jan 23; 9 (1): e86102. doi: 10.1371/journal.pone.0086102.

18. Khan MN, Bhattacharyya T, Andrikopoulos P, Esteban MA, Barod R, Connor T, et al. Factor inhibiting HIF (FIH-1) promotes renal cancer cell survival by protecting cells from HIF-1α-mediated apoptosis. Br J Cancer 2011 Mar 29; 104 (7): 1151-9. doi: 10.1038/bjc.2011.73.

19. Shaida N, Chan P, Turley H, Jones CM, Kanga S, Ritchie RW, et al. Nuclear localization of factor inhibitor hypoxia-inducible factor in prostate cancer is associated with poor prognosis. J Urol 2011 Apr; 185 (4): 1513-8. doi: 10.1016/j.juro. 2010.12.001.

20. Tan EY, Campo L, Han C, Turley H, Pezzella F, Gatter KC, et al. Cytoplasmic location of factor-inhibiting hypoxia-inducible factor is associated with an enhanced hypoxic response and a shorter survival in invasive breast cancer. Breast Cancer Res 2007; 9 (6): R89.

21. Hyseni A, van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ. Subcellular FIH-1 expression patterns in invasive breast cancer in relation to HIF-1α expression. Cell Oncol (Dordr) 2011 Dec; 34 (6): 565-70. doi: 10.1007/ s13402-011-0053-5.

22. Vasseur S, Tomasini R, Tournaire R, Iovanna JL. Hypoxia induced tumor metabolic switch contributes to pancreatic cancer aggressiveness. Cancers (Basel) 2010 Dec 16; 2 (4): 2138-52. doi: 10.3390/cancers 2042138.

23. Li M, Kim WY. Two sides to every story: the HIF-dependent and HIF-independent functions of pVHL. J Cell Mol Med 2011 Feb; 15 (2): 187-95. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01238.x.

24. Lisy K. Investigating potential post-

Archive of SID

www.SID.ir

translational modification of factor-inhibiting HIF (FIH-1). PhD diss., 2011 K Lisy-2011-hekyll.services.adelaide.edu.au 2011
25. Salem MSZ. Cancer: Some genetic considerations. Egypt J Med Hum Genet. 2015; 16 (1): 1-10.
26. Wang CJ, Stratmann J, Zhou ZG, Sun XF. Suppression of microRNA-31 increases sensitivity to 5-FU at an early stage, and affects cell migration and invasion in HCT-116 colon cancer cells. BMC Cancer 2010 Nov 9; 10 (1): 616. doi: 10.1186/1471-2407-10-616.
27. Janke K, Brockmeier U, Kuhlmann K, Eisenacher M, Nolde J, Meyer HE, et al. Factor inhibiting HIF-1 (FIH-1) modulates protein interactions of apoptosis-stimulating p53 binding protein 2 (ASPP2). J Cell Sci 2013 Jun 15; 126 (Pt 12): 2629-40. doi: 10.1242/jcs.117564.
28. Morris MR, Maina E, Morgan NV, Gentle D, Astuti D, Moch H, et al. Molecular genetic analysis of FIH-1, FH, and SDHB candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma. J Clin Pathol 2004 Jul; 57 (7): 706-11.
29. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. Exp Mol Med 2004 Feb 29; 36 (1): 1-12.
30. Semenza GL. Evaluation of HIF-1 inhibitors as anticancer agents. Drug Discov Today 2007 Oct; 12 (19-20): 853-9.
31. Liu CJ, Tsai MM, Hung PS, Kao SY, Liu TY, Wu KJ, et al. miR-31 ablates expression of the HIF regulatory factor FIH to activate the HIF pathway in head and neck carcinoma. Cancer Res 2010 Feb 15; 70 (4): 1635-44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2291.
32. Kaelin WG Jr. The von Hippel–Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. Nat Rev Cancer 2008 Nov; 8 (11): 865-73. doi: 10.1038/nrc2502

Archive of SID

www.SID.ir