Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۷۹/هفته چهارم اردیبهشت ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱/۲۲

مطالعه‌ی ارتباط بین پلی مورفیسم A/G در ناحیه‌ی اینترونی ژن FGFR۲ و سرطان پستان

دکتر مجید متولی باشی[۱]، مهسا غلام‌پور[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: رسپتور عامل رشد فیبروبلاستی۲ (FGFR۲ یا Fibroblast growth factor receptor۲) یک گیرنده‌ی تیروزین کینازی است که نقشی مهمی در رشد و تمایز سلول‌ها بر عهده دارد. بر اساس مطالعات همراهی ژن FGFR۲ به عنوان ژن مستعد به سرطان پستان می‌باشد. پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸ در ناحیه‌ی اینترونی ژن، ارتباط آماری قابل توجهی را با سرطان پستان نشان می‌دهد. FGFR۲ در ۱۵-۱۰ درصد از تومورهای پستان افزایش بیان می‌یابد. SNPs (Single-nucleotide polymorphisms) موجود در این ناحیه در افزایش بیان FGFR۲ نقش دارند. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط بین پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸ در ناحیه‌ی اینترون۲ ژن FGFR۲ با سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر بر روی ۸۰ بیمار و ۱۰۰ نفر از افراد سالم (گروه شاهد) انجام شد. پس از استخراج *DNA* از خون، توالی معین توسط تکنیک Tetra primer ARMS-PCR (Tetra primer amplification-refractory mutation system-polymerase chain reaction) تکثیر گردید و ژنوتیپ پلی مورفیسم C/T به وسیله‌ی الکتروفورز بر روی ژل آگارز به دست آمد.

یافته‌ها: افراد دارای ژنوتیپ G/G و G/A زمینه‌ی بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند (P = ۰/۰۱۸ و OR = ۵/۳۲). با این که فراوانی آللی G در افراد مورد نسبت به افراد شاهد افزایش یافت؛ اما این افزایش ارتباط معنی‌داری با سرطان پستان نشان نداد (P = ۰/۲۳۰).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی G/A در ناحیه‌ی اینترون۲ ژن گیرنده‌ی تیروزین کینازی FGFR۲ در استعداد سرطان پستان می‌تواند به عنوان عامل خطر ایفای نقش کند.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، ژن Fibroblast growth factor receptor۲

ارجاع: متولی باشی مجید، غلام‌پور مهسا. **مطالعه‌ی ارتباط بین پلی مورفیسم A/G در ناحیه‌ی اینترونی ژن FGFR۲ و سرطان پستان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۹): ؟؟

Proof Version

مقدمه

سرطان پستان در نتیجه‌ی تجمع آسیب‌های ژنتیکی در سلول‌های اپیتلیال بافت سازنده‌ی شیر و کسب فنوتیپ‌های بدخیم توسط این سلول‌ها بروز می‌کند (۱). در مراحل اولیه‌ی سرطان پستان، سلول‌های سرطانی وجود دارند، اما در بافت‌های چربی پستان پخش نشده‌اند. به این مرحله کارسینومای درجا نیز گفته می‌شود. سرطان پستان تهاجمی به چهار مرحله تقسیم می‌شود. در مرحله‌ی اول و دوم اندازه‌ی تومور کوچک و احتمال درگیری گره‌های لنفاوی کم است.

۱- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید متولی باشی
Email: mbashi@sci.ui.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

در مرحله‌ی سوم، سلول‌های سرطانی به غدد لنفاوی رسیده‌اند، اما به بخش‌های دیگر بدن منتشر نشده‌اند. در مرحله‌ی چهارم که به مرحله‌ی متاستازی معروف است، سلول‌های سرطانی به بافت‌های دیگر بدن پخش می‌شوند (۲).

این سرطان شایع‌ترین سرطان در جوامع توسعه یافته و در حال توسعه است و یکی از فراوان‌ترین انواع بدخیمی‌ها در بین زنان ایران می‌باشد که نرخ بروز آن در حال افزایش است. در تومورهای سرطانی، مکانیسم‌های مولکولی و فرایندهای آنکوژنی مختلف نقش دارند. اختلال در مسیرهای سلولی باعث بروز سرطان می‌شود(۳).

گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاستی (FGFR یا Fibroblast growth factor receptor) از جمله رسپتورهای تیروزین کینازی می‌باشند. ساختار این رسپتورها دارای یک دمین متصل شونده به لیگاند خارج سلولی، یک دمین عبوری از غشا و یک دمین درون سلولی تیروزین کینازی است. دمین خارج سلولی از سه لوپ ایمونوگلوبولین و یک بخش اسیدی تشکیل شده است (۶-۴). با اتصال عوامل رشد فیبروبلاستی به رسپتور و دیمریزاسیون رسپتور، چندین مسیر سیگنالی در پایین دست فعال می‌شوند. مهم‌ترین مسیرهای فعال شده، RAS-MAPK (RAS- mitogen activated protein kinase) و PI۳K (Phosphoinositide ۳-kinase) هستند که با انتقال سیگنال باعث فعال شدن عوامل رونویسی می‌شوند (۷).

ترکیب FGFR، FGF (Fibroblast growth factor) و پروتئین‌های آداپتور یک شبکه‌ی سیگنالینگ پیچیده را ایجاد می‌کنند که نقش‌های اساسی در تکامل، ارگان‌زایی، تمایز سلول، رگ‌زایی (Angiogenesis) و پیشرفت تومور دارند (۸).

عوامل رشد فیبروبلاستی مختلف و رسپتورهای مرتبط با آن‌ها بیان ویژه‌ی بافتی دارند (۴). الگوی بیان ویژه‌ی بافتی و تمایز در اتصال، میانکنش اختصاصی رسپتور- لیگاند را نشان می‌دهد. این اختصاصیت همچنین توسط پیرایش (Splicing) تنظیم می‌شود (۴). رسپتورها در حالت عادی در بافت‌ها بیان می‌شوند و در رشد سلولی، تمایز و تکامل تعدادی از بافت‌ها از جمله پستان و کلیه نقش دارند (۹).

این خانواده‌ی رسپتوری دارای چهار عضو می‌باشد. ۴ ژن در موقعیت‌های مختلف کروموزومی شناسایی می‌شوند که پروتئین‌های مشابه خانواده‌ی FGFR را کد می‌کنند. رسپتور پنجم FGFR۵ با عنوان FGFRL۱ شناسایی شده است که توانایی اتصال به FGF را دارد، اما فاقد دمین تیروزین کینازی است و به طور منفی سیگنال را تنظیم می‌کند (۱۰).

FGFRها در سرطان‌زایی نقش دارند و در تحقیقات اخیر برای اهداف دارویی در سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته‌اند و از طریق چندین مکانیسم باعث ایجاد بدخیمی‌ها و تکثیر تومور می‌شوند. در بیشتر موارد تکثیر ژن‌ها، افزایش بیان یا موتاسیون رسپتورهای تیروزین کیناز باعث سرطانی شدن می‌شود (۱۱-۱۰). با تغییر در سطح FGFRها در اثر موتاسیون نقطه‌ای، بیان افزایش می‌یابد و یا پیرایش (Splicing) متفاوت باعث تغییر سیگنال FGFR می‌شود و در تومورهای متنوعی از انسان شناسایی شده است (۱۲). برای مثال، افزایش بیان FGFR در تعدادی از بافت‌ها شامل پستان، پروستات،

Proof Version

www.SID.ir
www.mui.ac.ir

Archive of SID

ملانوما و تیروئید مشاهده شده است (۱۱). FGFR۲ در ۱۵-۱۰ درصد از تومورهای پستان افزایش بیان می‌یابد (۱۳). همچنین بر اساس مطالعات انجام شده، بیان FGFR۲ در لاین سلولی سرطان پستان نسبت به لاین سلولی بافت طبیعی پستان ۴۰ برابر افزایش می‌یابد (۱۴).

بر اساس مطالعات صورت گرفته FGFR۲ به عنوان یک ژن مستعد در سرطان پستان شناسایی شده است و ژن کد کننده‌ی آن در ناحیه‌ی ۱۰q۲۶ قرار گرفته است که واجد ۲۲ اگزون و ۲۱ اینترون می‌باشد (۱۶-۱۵). چندین SNP (Single-nucleotide polymorphisms) در ناحیه‌ی اینترون۲ ژن FGFR۲ یافت شده است که همراهی زیادی با خطر ابتلا به سرطان پستان نشان می‌دهند (۱۷-۱۶، ۴).

تحقیقات نشان داده است که توالی اینترون۲ یک ناحیه‌ی تنظیمی است و SNPها، سایت‌های اتصال عوامل رونویسی را تغییر می‌دهند و سطح بیان FGFR۲ را تنظیم می‌کنند. تفاوت در تمایل اتصال عوامل رونویسی می‌تواند باعث افزایش بیان FGFR۲ گردد (۱۸، ۴). به دلیل ارتباط پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸ با خطر ابتلا به سرطان پستان در مطالعات قبلی و این که این پلی مورفیسم در جمعیت ایرانی مورد مطالعه قرار نگرفته بود، این پلی مورفیسم انتخاب شد. در مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار در ایران ارتباط بین پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸ در اینترون۲ ژن FGFR۲ با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع ورد- شاهد و بازگشت به گذشته روی ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۰۰ فرد سالم (گروه شاهد) انجام گرفت. بیماران همه از ساکنین استان اصفهان بودند که جهت درمان به بیمارستان مراجعه نموده بودند. بعد از تکمیل فرم رضایت‌نامه توسط بیماران، بر اساس پرونده‌های مطالعه شده و تکمیل پرسش‌نامه، اطلاعات اولیه شامل سن، تعداد فرزندان، مرحله‌ی سرطان و مرحله‌ی متاستاز جمع‌آوری گردید. محدوده‌ی سنی بیماران حدود ۳ ± ۴۸ سال بود. تمام بیماران زنانی با حداقل یک بار حاملگی بودند، در نتیجه از نظر جنسیت و سایر شرایط اختلاف چندانی با هم نداشتند.

استخراج DNA

حدود ۵۰۰ میکرولیتر خون به ویال‌های ۱/۵ میلی‌لیتری استریل منتقل و با روش رسوب نمکی Miller و با کمی تغییرات DNA ژنومی استخراج گردید (۱۹). رسوب DNA در ۵۰ میکرولیتر بافر TE حل شد و سپس با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز روی ژل آگارز تعیین غلظت گردید.

تعیین ژنوتیپ SNP ژن FGFR۲:

برای تعیین ژنوتیپ از روش Tetra primer ARMS-PCR (Tetra primer amplification-refractory mutation system-polymerase chain reaction) استفاده شد. در این تکنیک، ۴ نوع پرایمر با استفاده از نرم‌افزار OLIGO طراحی شد (جدول ۱). طول پرایمرها و دمای اتصال هر ۴ پرایمر توسط این نرم‌افزار مورد بررسی قرار گرفت. مناسب‌ترین توالی پرایمرها که طول و دمای نزدیک به هم داشتند، انتخاب شدند تا به صورت همزمان در واکنش PCR عمل کنند. به منظور بررسی اختصاصیت هر جفت

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

پرایمر و عدم اتصال آن به قسمت‌های دیگر ژنوم از برنامه‌ی Blast استفاده گردید.

پرایمر IF و OR باعث تکثیر آلل T و ایجاد باندی به طول ۱۷۸ بر روی ژل آگارز می‌شود. همچنین آلل C توسط پرایمرهای OF و IR تکثیر و باند ۲۸۷ جفت بازی ایجاد می‌کند. از این طریق، افراد هتروزیگوت و هموزیگوت قابل شناسایی هستند. پرایمرهای OF و OR به عنوان شاهد مثبت باندی به طول ۴۲۳ جفت بازی پس از PCR و الکتروفورز ایجاد می‌کنند.

مواد لازم برای واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر عبارت از ۱۰۰ نانوگرم DNA به عنوان الگو، ۵ پیکومول از پرایمر (OF و OR یا OR و IF) ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR ۱۰X، ۱ میکرولیتر $MgCl_2$ ۵۰ میلی‌مولار، ۰/۵ میکرولیتر dNTP (Deoxynucleotide triphosphates) ۱۰ میلی‌مولار و ۰/۳ میکرولیتر آنزیم DNA پلی‌مراز Taq بودند.

تکثیر DNA در دستگاه ترموسایکلر مدل Eppendorf آلمان با شرایط دمایی ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه و سپس ۳۵ سیکل به ترتیب با دمای دناتوره‌ی ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای چسبیدن ۶۱ درجه‌ی سانتی‌گراد برای پرایمرها به مدت ۳۵ ثانیه، دمای تکثیر ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و در نهایت ۱۰ دقیقه جهت تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام پذیرفت. پس از پایان چرخه‌های تکثیر محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد و ولتاژ ۸۰ ولت، الکتروفورز شدند.

برای محاسبات آماری از روش مطالعه‌ی مورد-شاهد استفاده شد. در این نوع مطالعه، افراد بیمار از جمعیت انتخاب می‌شوند و یک گروه شاهد مناسب بدون بیماری هم انتخاب می‌شوند. ژنوتیپ افراد دو گروه تعیین می‌شود و همراهی بین بیماری و ژنوتیپ با نسبت احتمال (OR یا Odd ratio) محاسبه می‌شود. برای آنالیز آماری نتایج از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد.

یافته‌ها

ژنوتیپ پلی مورفیسم ژن FGFR۲ ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۰۰ فرد سالم توسط تکنیک Tetra primer ARMS-PCR و سپس ژنوتیپ افراد بر اساس الکتروفورز محصول PCR بر روی ژل آگارز مشخص شد. افراد هتروزیگوت قطعات به طول مورد انتظار حدود ۱۷۸ و ۲۸۷ جفت بازی به همراه باند شاهد ۴۲۳ جفت بازی ایجاد کردند؛ در صورتی که افراد دارای آلل مغلوب، دو باند ۲۸۷ و ۴۲۳ جفت بازی را روی ژل الکتروفورز نشان دادند (شکل ۱).

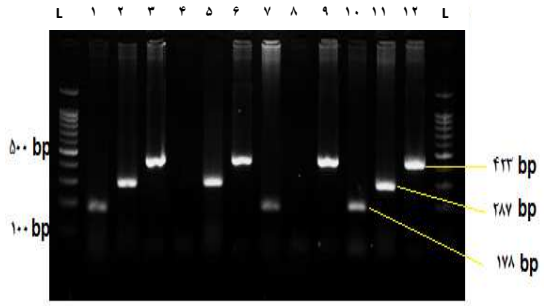
جدول ۱. توالی پرایمرهای طراحی شده برای ژن *FGFR۲*

نام آغازگر	توالی نوکلئوتیدی (′۳ > ′۵)	اندازه‌ی محصول	
IF (آغازگر رفت آلل T)	CATGGCCATCCTTGAAGgGT	۱۷۸ جفت باز	
OR (آغازگر برگشت آلل T)	GCCTTGGCTATTCAGAGGCTAAG	۱۷۸ جفت باز	شاهد مثبت
OF (آغازگر رفت آلل C)	CATGATGTGGCCAAAGTCCAC	۲۸۷ جفت باز	۴۲۳ جفت باز
IR (آغازگر برگشت آلل C)	CGCCTATTTTACTTGACACcCG	۲۸۷ جفت باز	

Proof Version

www.SID.ir
www.mui.ac.ir

Archive of SID



شکل ۱. محصول Tetra primer ARMS-PCR (Tetra primer amplification-refractory mutation system-polymerase chain reaction) روی ژل آگارز، ۱، ۲ و ۳: نمونه‌ی فرد هتروزیگوت. ۴، ۵ و ۶: نمونه‌ی فردی با ژنوتیپ مغلوب، ۷، ۸ و ۹: نمونه‌ی فرد با ژنوتیپ غالب، ۱۰، ۱۱ و ۱۲: نمونه‌ی فرد هتروزیگوت. الکتروفورز با شرایط ۱/۵ درصد غلظت آگارز با ولتاژ ۸۰ و آمپر ثابت به مدت ۴۰ دقیقه انجام گرفت.

پس از تعیین فراوانی ژنوتیپ‌ها و فراوانی آلل‌ها برای پلی مورفیسم مورد مطالعه، مقدار χ^2 محاسبه شد. بر اساس میزان χ^2 محاسبه شده و مقایسه‌ی آن با جدول احتمال، نمونه‌ها و جمعیت مورد مطالعه متعادل در نظر گرفته شدند. ارتباط آماری معنی‌داری بین آلل‌های A و G و سرطان پستان مشاهده نشد (P = ۰/۲۳۰). اطلاعات مربوط به فراوانی آللی در جدول ۲ آمده است. در این مطالعه، نسبت ژنوتیپ‌های حداقل دارای یک آلل G با افراد فاقد این آلل مقایسه شد. خطر ابتلا به سرطان پستان در بیماران حامل ژنوتیپ‌های G/G + G/G حدود ۵ برابر بود (P = ۰/۰۱۸ و OR = ۵/۳۲) (جدول ۳).

بر اساس آنالیزهای آماری ۵۶ درصد از بیماران بررسی شده در مرحله‌ی ۱ و ۲ و حدود ۳۶ درصد در مرحله‌ی ۳ از سرطان پستان بودند و تنها ۸ درصد بیماران (۴ بیمار) در مرحله‌ی متاستازی بودند. به دلیل فراوانی پایین بیماران متاستازی، ارتباط پلی مورفیسم با متاستاز بررسی نشد. از آن جایی که در شهرهای بزرگ به دلیل بهداشت و رسیدگی، سرطان پستان قبل از متاستاز تشخیص داده می‌شود و در حال کنترل می‌باشد، در نتیجه در جمعیت مورد بررسی تعداد بیماران متاستازی بسیار کم بود. در این مطالعه احتمال ارتباط پلی مورفیسم با متاستاز وجود نداشت.

جدول ۲. فراوانی آللی FGFR۲ و ارتباط آن با سرطان پستان

آلل	مورد		شاهد		کل		مقدار P
	فراوانی آللی	تعداد	فراوانی آللی	تعداد	فراوانی آللی	تعداد	
A	۰/۴۸	۷۷	۰/۵۴۵	۱۰۹	۰/۵۲	۱۸۶	۰/۲۳۰
G	۰/۵۲	۸۳	۰/۴۵۵	۹۱	۰/۴۸	۱۷۴	

جدول ۳. فراوانی ژنوتیپ FGFR۲ در افراد گروه‌های مورد و شاهد

ژنوتیپ	OR (CI ٪۹۵)	مورد تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	مقدار P
AA	a = ۵/۳۲ (۱/۲۸–۲۱/۸)	۲ (۲/۵)	۱۲ (۱۲/۰)	a = ۰/۰۱۸
AG	b = ۲/۱۷ (۰/۵۵–۸/۴۲)	۷۳ (۹۱/۲)	۸۵ (۸۵/۰)	b = ۰/۴۷۰
GG		۵ (۶/۳)	۳ (۳/۰)	

a: ژنوتیپ G/G + A/G در مقایسه با ژنوتیپ A/A، b: ژنوتیپ G/G در مقایسه با ژنوتیپ A/G + A/A

CI: Confidence interval

Proof Version

www.SID.ir
www.mui.ac.ir

Archive of SID

بحث

امروزه در درمان سرطان به فرایندها و مکانیسم‌های مولکولی که در سرطان‌زایی دخیلند، توجه می‌شود. برای به کارگیری درمان‌های جدید، شناسایی این مکانیسم‌ها مورد نیاز است. FGFRها در سرطان‌زایی نقش دارند و در مطالعات اخیر برای اهداف دارویی در سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان، تکثیر FGFR۲ مشاهده شده است. این رسپتور در چندین فرایند شامل تکثیر، رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌ها نقش دارد (۱۰، ۴). سلول‌هایی که بیان بالایی از FGFR۲ دارند، تنوع در توالی اینترون۲ که محل اتصال عوامل رونویسی است، نشان می‌دهند (۵).

توالی اینترون۲ یک ناحیه‌ی تنظیمی است. SNPها سایت‌های اتصال عوامل رونویسی را تغییر می‌دهند و در نتیجه، سطح بیان FGFR۲ را تنظیم می‌کنند. تفاوت در تمایل اتصال عوامل رونویسی، باعث افزایش بیان FGFR۲ با آلل‌هایی با خطر بالا می‌شود (۴). افزایش بیان FGFR۲ باعث افزایش سیگنال پایین دست می‌گردد. بنابراین، مسیرهایی که در تکثیرسلولی، تمایز، مهار آپوپتوز و مهاجرت نقش دارند، فعال می‌شوند.

در مطالعه‌ی حاضر که برای اولین بار در ایران صورت گرفت، فراوانی آللی و ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸ در جمعیت اصفهان محاسبه شد. بر اساس نتایج به دست آمده، ارتباط معنی‌داری بین این پلی مورفیسم و سرطان پستان وجود ندارد (P = ۰/۲۳۰ و X^2 = ۵/۶). در صورتی که ژنوتیپ افراد بیمار دارای آلل خطر G (G/G + G/G) با سرطان پستان همراهی نشان می‌دهد (X^2 = ۵/۶ و P= ۰/۰۱۸). در مطالعات قبلی توسط Hunter ارتباط چهار پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸، rs۲۴۲۰۹۴۶، rs۱۱۲۰۰۰۱۴ و rs۲۹۸۱۵۷۹ در این ناحیه‌ی ژن FGFR۲ در جمعیت اروپایی با سرطان پستان مشخص شد (۱۶). همچنین پلی مورفیسم rs۱۲۱۹۶۴۸ در ناحیه‌ی اینترون۲ (FGFR۲) در جمعیت‌های دیگر از جمله آسیایی (۲۰) و اسرائیلی (۱۵) نیز با سرطان پستان همراهی نشان دادند.

در همه‌ی مطالعات انجام شده، ژنوتیپ مینور با سرطان پستان همراهی نشان می‌دهد. در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر ژنوتیپ مینور به تنهایی ارتباط معنی‌داری با سرطان پستان ندارد (P = ۰/۴۷۰)؛ اما ژنوتیپ افراد بیمار دارای آلل خطر G (G/G + A/G) با سرطان پستان همراهی نشان می‌دهد (P = ۰/۰۱۸ و OR = ۵/۳۲) و ارتباط این پلی مورفیسم به صورت غالب است.

در مطالعه‌ی Zhang و همکاران، به صورت غالب و مغلوب بین پلی مورفیسم حاصل و سرطان پستان ارتباط مشاهده شد و این SNP به عنوان نشانگر مهم در سرطان پستان پیشنهاد شد (۲۱). مطالعات روی بیان FGFR۲ نشان دادند که در سلول‌هایی با هاپلوتیپ‌های مینور، میزان بیان FGFR۲ افزایش می‌یابد. به دلیل این که عوامل رونویسی oct۱/Runx۲ و C/EBPβ (proteinβCCAAT/enhancer binding) با تمایل بالاتری به آلل هموزیگوت مینور در ناحیه‌ی اینترون۲ متصل می‌شوند و باعث افزایش بیان FGFR۲ می‌شوند؛ افزایش بیان FGFR۲ خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۲۲).

در مطالعه‌ی حاضر، افراد هموزیگوت و هتروزیگوت برای آلل خطر G همراه با هم با سرطان

Proof Version

www.SID.ir
www.mui.ac.ir

Archive of SID

همراهی نشان می‌دهند. تفاوت نتایج این مطالعه با مطالعات قبلی می‌تواند به دلیل تفاوت در نقشه‌ی ژنتیکی جمعیت‌ها و همچنین دخیل بودن عوامل دیگر باشد. نمونه‌های مورد مطالعه از یک ناحیه‌ی جمعیتی می‌باشد که به طور تصادفی انتخاب شده بودند و فراوانی افراد هتروزیگوت در جمعیت زیاد (۹۱/۲ درصد) بود و این امر باعث شد افراد هموزیگوت G/G ارتباط معنی‌داری با بیماری نشان ندهند. در صورتی که در مطالعات قبلی، جمعیت‌های خیلی بزرگ مورد بررسی قرار گرفته‌اند. برای به دست آوردن نتایج دقیق‌تر، بهتر است نمونه‌های مورد مطالعه از نواحی مختلف جمعیت ایرانی انتخاب شوند.

تشکر و قدردانی

از معاونین محترم پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان و همچنین سرکار خانم دکتر سیمین همتی متخصص انکولوژی بابت پشتیبانی مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از بیماران مبتلا به سرطان پستان شرکت کننده در طرح و کارکنان زحمت‌کش بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان به دلیل همکاری در طرح سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Ghafoor A, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Thun M. Trends in breast cancer by race and ethnicity. CA Cancer J Clin 2003; 53(6): 342-55.
2. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Surg Clin North Am 2003; 83(4): 803-19.
3. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2005; 6(3): 370-5.
4. Tenhagen M, van Diest PJ, Ivanova IA, van der Wall E, van der Groep P. Fibroblast growth factor receptors in breast cancer: expression, downstream effects, and possible drug targets. Endocr Relat Cancer 2012; 19(4): R115-R129.
5. McLeskey SW, Ding IY, Lippman ME, Kern FG. MDA-MB-134 breast carcinoma cells overexpress fibroblast growth factor (FGF) receptors and are growth-inhibited by FGF ligands. Cancer Res 1994; 54(2): 523-30.
6. Ornitz DM. FGFs, heparan sulfate and FGFRs: complex interactions essential for development. Bioessays 2000; 22(2): 108-12.
7. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. Biochem J 2011; 437(2): 199-213.
8. Kondo T, Zheng L, Liu W, Kurebayashi J, Asa SL, Ezzat S. Epigenetically controlled fibroblast growth factor receptor 2 signaling imposes on the RAS/BRAF/mitogen-activated protein kinase pathway to modulate thyroid cancer progression. Cancer Res 2007; 67(11): 5461-70.
9. Martin AJ, Grant A, Ashfield AM, Palmer CN, Baker L, Quinlan PR, et al. FGFR2 protein expression in breast cancer: nuclear localisation and correlation with patient genotype. BMC Res Notes 2011; 4: 72.
10. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010; 10(2): 116-29.
11. Zwick E, Bange J, Ullrich A. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies. Endocr Relat Cancer 2001; 8(3): 161-73.
12. Powers CJ, McLeskey SW, Wellstein A. Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. Endocr Relat Cancer 2000; 7(3): 165-97.
13. Rebbeck TR, DeMichele A, Tran TV, Panossian S, Bunin GR, Troxel AB, et al. Hormone-dependent effects of FGFR2 and MAP3K1 in breast cancer susceptibility in a population-based sample of post-menopausal African-American and European-American women. Carcinogenesis 2009; 30(2): 269-74.
14. Tannheimer SL, Rehemtulla A, Ethier SP. Characterization of fibroblast growth factor receptor 2 overexpression in the human breast cancer cell line SUM-52PE. Breast Cancer Res 2000; 2(4): 311-20.

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

15. Raskin L, Pinchev M, Arad C, Lejbkowicz F, Tamir A, Rennert HS, et al. FGFR2 is a breast cancer susceptibility gene in Jewish and Arab Israeli populations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(5): 1060-5.
16. Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, Cox DG, Yeager M, Hankinson SE, et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. Nat Genet 2007; 39(7): 870-4.
17. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature 2007; 447(7148): 1087-93.
18. Sun C, Olopade OI, Di RA. rs2981582 is associated with FGFR2 expression in normal breast. Cancer Genet Cytogenet 2010; 197(2): 193-4.
19. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.
20. Liang J, Chen P, Hu Z, Zhou X, Chen L, Li M, et al. Genetic variants in fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) contribute to susceptibility of breast cancer in Chinese women. Carcinogenesis 2008; 29(12): 2341-6.
21. Zhang J, Qiu LX, Wang ZH, Leaw SJ, Wang BY, Wang JL, et al. Current evidence on the relationship between three polymorphisms in the FGFR2 gene and breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2010; 124(2): 419-24.
22. Meyer KB, Maia AT, O'Reilly M, Teschendorff AE, Chin SF, Caldas C, et al. Allele-specific up-regulation of FGFR2 increases susceptibility to breast cancer. PLoS Biol 2008; 6(5): e108.

Proof Version