Archive of SID

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۸۵/هفته دوم تیر ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۳/۱۵

بررسی پلی‌مورفیسم تکرار CAC در ژن HOXA۱ و ارتباط آن با سرطان پستان

سمیه نجفی درچه[۱]، دکتر منوچهر توسلی[۲]، دکتر سیمین همتی[۳]، فروزان صفری[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: HOXA۱ یک عامل رونویسی می‌باشد. این ژن در طی رشد و تکثیر طبیعی سلول‌های اپی‌تلیال پستان، یا بیان نمی‌شود یا بیان آن بسیار کم است؛ اما در سرطان پستان افزایش بیان پیدا می‌کند. تاکنون مطالعه‌ای در مورد ارتباط تعداد تکرارهای CAC (پلی هیستیدین) واقع در اگزون ۱ ژن HOXA۱ و سرطان صورت نگرفته است. هدف این پژوهش، بررسی پلی‌مورفیسم CAC واقع در اگزون ۱ ژن HOXA۱ در بین مبتلایان به سرطان پستان و افراد سالم و ارتباط آن با سرطان پستان می‌باشد.

روش‌ها: در این پژوهش، نمونه‌ی خون ۱۹۳ زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۰۰ زن سالم جمع‌آوری و بررسی شد. پس از استخراج DNA ژنومی از خون محیطی و تکثیر توالی مورد نظر، تعداد تکرار و توالی CAC به وسیله‌ی الکتروفورز بر روی ژل پلی‌آکریل‌آمید و تعیین توالی به دست آمد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۵ آلل متفاوت از تکرار CAC بین ۳ تا ۷ تکرار و ۵ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف در بین افراد شاهد و مورد مشاهده شد. بیشترین فراوانی آللی در میان افراد بیمار و سالم مربوط به آلل ۷ تکرار بود. هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نشد. بررسی‌های آماری نشان داد که بین ژنوتیپ‌های هموزیگوت ۷ و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

نتیجه‌گیری: بین توالی تکراری CAC در اگزون ۱ ژن HOXA۱ و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد، اما بین ژنوتیپ‌های هموزیگوت ۷ و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

واژگان کلیدی: HOXA۱، سرطان پستان، تکرار CAC، پلی‌مورفیسم

ارجاع: نجفی درچه سمیه، توسلی منوچهر، همتی سیمین، صفری فروزان. **بررسی پلی‌مورفیسم تکرار CAC در ژن HOXA۱ و ارتباط آن با سرطان پستان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۵): ؟؟

Proof Version

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان و نیز مهم‌ترین عامل مرگ‌های سرطانی در بین زنان است (۱). تحقیقات نشان می‌دهد سرطان پستان یکی از فراوان‌ترین بدخیمی‌ها در میان زنان ایرانی می‌باشد؛ به صورتی که از هر ۱۰۰۰۰۰ زن ایرانی ۱۲۰ نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند (۳-۲).

سرطان پستان یک فرایند چند مرحله ای است و ژن‌های بسیاری شامل BRCA۱/۲، TP۵۳، Plk۳، PTEN، STK۱۱ و CDH۱ در بروز آن دخالت دارند (۵-۴). عوامل رونویسی یک نقش مرکزی در تکامل جنین دارند (۶). ژن‌های Hox (Hox genes) عوامل

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر منوچهر توسلی
Email: manoochehr@biol.ui.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

رونویسی را کد می‌کنند. این عوامل در تکامل، تمایز، تحرک، رگ‌زایی و آپوپتوز نقش دارند. بنابراین تغییر در بیان آن‌ها نقش مهمی هم در تومور زایی و هم در سرکوب تومور دارد (۷).

در پستانداران، ۴ گروه از ژن‌های HOX بر روی ۴ کروموزوم مختلف وجود دارند و بیان این ژن ها در سرطان های مختلف، متفاوت می باشد. تحقیقات نشان می دهد که بیان خارج از کنترل ژن HOX در سرطان پستان، مثانه، ملانوما، تخمدان و سلول های اپی‌تلیال دهان دخالت دارند (۱۵-۸). ۱۷ مورد از ژن‌های HOX در بافت طبیعی پستان بیان می شوند که بیان مشابه آن‌ها در بافت طبیعی و سرطانی پستان نشان می‌دهد که آن‌ها در ارگانوژنزیز پستان دخالت دارند (۱۶). حداقل ۱۱ ژن HOX از جمله ژن HOXA۱ در سرطان پستان دخالت دارند (۱۷). ژن HOXA۱ در طی رشد و تکثیر طبیعی سلول های اپی تلیال پستان، بیان نمی‌شود یا بسیار کم بیان می‌شود؛ اما در سرطان پستان افزایش بیان پیدا می‌کند (۱۹-۱۸).

تحقیقات نشان می دهد پروتئین HOXA۱ دارای توالی حفاظت شده‌ی متصل شونده به DNA است و از طریق تریپتوفان و متیونین حفاظت شده با PBX (Pre-B-cell-leukemia homeobox) میانکنش می‌دهد و به عنوان عامل رونویسی به DNA متصل می‌شود (۲۰).

بیان ژن‌های HOX در سلول‌های طبیعی پستان به وسیله‌ی هورمون‌ها (مانند هورمون رشد انسانی)، ماتریکس خارج سلولی و عوامل ناشناخته‌ی دیگر کنترل می‌شود (۲۱، ۱۷). رشد تومور در سلول‌های اپی‌تلیال پستان با افزایش بیان هورمون رشد انسانی (Human growth hormone یا hGH) مرتبط می‌باشد و محصولات hGH سبب افزایش بیان و فعالیت رونویسی HOXA۱ می‌شوند (۲۵-۲۲).

علاوه بر این، افزایش بیان HOXA۱ در سلول‌های سرطان پستان سبب راه‌اندازی مسیر P۴۴/۴۲mitogen-activated protein kinase (P۴۴/۴۲MAPK) می‌شود و از این طریق، سبب افزایش بیان Bcl-۲ (B cell lymphoma-۲)، یک عامل ضد آپوپتوز، می‌شود و در نتیجه، تعداد سلول‌ها افزایش می‌یابد. بیان HOXA۱ سبب افزایش تکثیر مستقل سلول‌ها و سرطانی شدن آن‌ها و شکل‌گیری تومورهای بدخیم می‌شود. افزایش بیان HOXA۱ سبب مهار پاسخ سلول های سرطانی به داروهای ضد سرطان مثل دونوروبیسین (Daunorubicin) (۲۶) و دوکسوروبیسین (Doxorubicin) (۲۷) می‌گردد.

در این مطالعه، پلی مورفیسم تکرار CAC در اگزون ۱ ژن HOXA۱ و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

نمونه‌ی خون تا ۱۳۰ زن بیمار مبتلا به سرطان پستان که تحت شیمی درمانی و رادیو درمانی قرار داشتند، با رضایت بیماران از بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان جمع‌آوری شد. همچنین نمونه‌ی خون تام ۲۰۰ زن سالم که جهت بررسی وضعیت سلامتی خود به بیمارستان مراجعه کرده بودند، جمع‌آوری شد. اطلاعات مربوط به متاستاز و وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون از پرونده‌ی افراد بیمار مورد بررسی استخراج گردید. از نمونه‌ی خون افراد مورد مطالعه، DNA ژنومی به روش رسوب‌دهی نمکی استخراج گردید (۲۸) و ناحیه‌ی ژنی مورد نظر توسط پرایمرهای

Proof Version

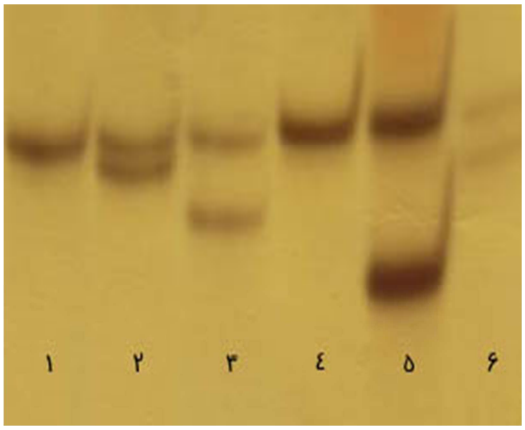
www.SID.ir
www.mui.ac.ir

Archive of SID

پیش رو ۵′-TTTCCAGTCGTGCGCGGTCAG-۳′
پیرو ۵′-AGGTTCCCGGAAGTCTGGTAGGT-۳′
تکثیر گردید.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR یا Polymerase chain reaction) در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۲۰۰-۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ میکرو مولار dNTPs (Deoxyribonucleotide)، ۱۰۰ نانومولار از هر یک از پرایمرهای پیش‌رو و پیرو، ۲/۵ میکرولیتر از بافر PCR ۱۰ X، ۱/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$، ۱ مولار بتائین، ۲/۵ میکرولیتر از دی متیل سولفوکساید ۱۰ درصد و ۲ واحد آنزیم SmarTaq DNA polymerase (شرکت سیناژن تهران) در دستگاه ترموسایکلر شرکت اپندورف انجام شد.

پس از واسرشت شدن اولیه در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۳ سیکل PCR در دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه به منظور واسرشت شدن رشته‌ها، ۵۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه جهت اتصال پرایمرها و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه جهت گسترش پرایمرها انجام شد. یک سیکل انتهایی نیز جهت تکثیر توالی‌های ناقص به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد در نظر گرفته شد. محصولات حاصل از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز توسط ژل آگارز ۱ درصد تأیید و جهت بررسی پلی‌مورفیسم ژن HOXA۱۳ از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید ۱۰ درصد غیر واسرشت (Non-Denaturing PAGE یا Non-Denaturing polyacrylamide gel electrophoresis) استفاده شد. ژل با روش نیترات نقره رنگ‌آمیزی و نتایج توسط اسکنر ثبت شد (شکل ۱).



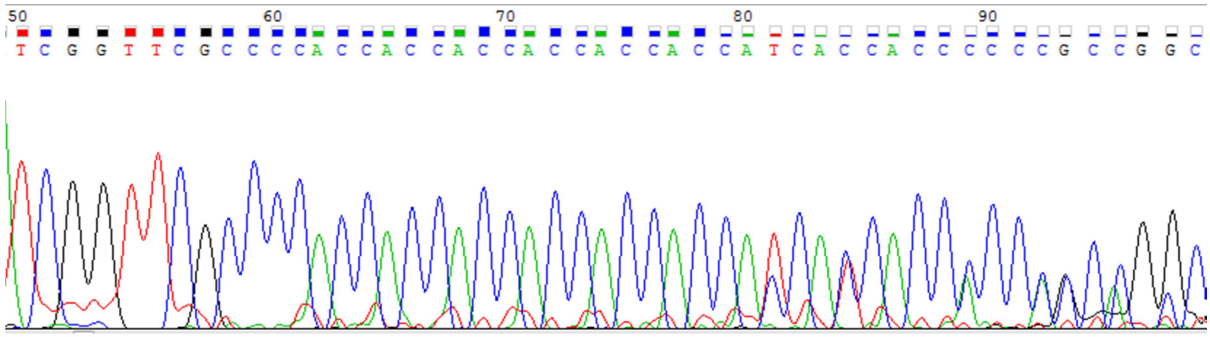
شکل ۱. تصویر ژل پلی آکریل آمید ۱۰ درصد جهت بررسی پلی‌مورفیسم CAC در اگزون ۱ ژن HOXA۱۳. اندازه‌های متفاوت آلل‌ها نشان دهنده‌ی اختلاف در تعداد تکرار CAC در افراد مختلف می‌باشد. در نمونه‌ی شماره‌ی ۵، کوچک‌ترین (۳ تکرار) و بزرگ‌ترین (۷ تکرار) آلل قابل مشاهده می‌باشند. نمونه‌های شماره‌ی ۱ و ۴ هموزیگوت ۷/۷، شماره‌ی ۲ هتروزیگوت ۶/۷، شماره‌ی ۳ هتروزیگوت ۴/۷، شماره‌ی ۵ هتروزیگوت ۳/۷ و شماره‌ی ۶ هتروزیگوت ۵/۷ می‌باشند. نمونه‌ی شماره‌ی ۲جهت تعیین توالی انتخاب شد.

پس از مشاهده‌ی پلی‌مورفیسم، نمونه‌ی هتروزیگوت شماره‌ی ۲ توسط کیت استخراج DNA از ژل آگارز شرکت فرمنتاز خالص‌سازی شد. سپس جهت تعیین توالی به شرکت سیناکلون ارسال شد تا به عنوان نشانگر آللی مورد استفاده قرار گیرد (شکل ۲). به کمک این نشانگر، طول تکرار آلل‌های مورد و شاهد، تعیین و فراوانی آللی ژن HOXA۱۳ محاسبه گردید. پس از آن، اطلاعات آماری توسط نرم‌افزار SISA انجام شد. در ابتدا فراوانی ترکیبات آللی و فراوانی آلل‌های ژن مورد نظر مشخص شد و سپس ارتباط این تکرارها با بروز سرطان به کمک آزمون χ^2 و (Odd ratio) توسط آزمون رگرسیون محاسبه شد. سطح معنی‌داری کوچک‌تر از ۰/۰۵۰ ($P < ۰/۰۵۰$) از لحاظ آماری مقبول فرض شد.

Proof Version

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

Archive of SID



شکل ۲. آنالیز توالی‌یابی DNA برای نمونه‌ی هتروزیگوت ۲
تعداد تکرارهای CAC برای این نمونه ۶ و ۷ می‌باشد

یافته‌ها

با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی قطعات DNA با اختلاف طول نزدیک به هم، برای اندازه‌گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی CAC واقع در اگزون ۱ ژن HOXA۱، بررسی‌های بعدی محصول PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰ درصد انجام شد (شکل ۱).

پراکندگی تکرار آللی ژن HOXA۱ در جمعیت اصفهان بین ۳ تا ۷ تکرار بود. بیشترین فراوانی آللی در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد متعلق به آلل ۷، به ترتیب با فراوانی ۹۴/۵۶ درصد و ۹۵ درصد بود. بنابراین این آلل با فراوانی ۹۴/۷۸ درصد رایج‌ترین آلل در میان کل افراد مورد مطالعه بود. کمیاب‌ترین آلل‌ها در بین کل افراد مورد مطالعه، مربوط به آلل‌های ۳ و ۵ با فراوانی ۰/۱۳ درصد بودند. آلل ۶ در بین افراد مورد ۱/۲۷ برابر افراد شاهد و آلل ۴ در افراد شاهد ۴ برابر افراد مورد بود؛ اما به دلیل این که $P > ۰/۰۵$، این یافته‌ها از لحاظ آماری مورد قبول واقع نشد (جداول ۱ و ۲).

جدول ۱. فراوانی آلل‌های مختلف در بین افراد گروه‌های مورد، شاهد و کل افراد مورد آزمایش

شماره‌ی آلل	افراد مورد تعداد (درصد)	افراد شاهد تعداد (درصد)	کل افراد مورد بررسی تعداد (درصد)
۳	۱ (۰/۲۶)	۰	۱ (۰/۱۳)
۴	۱ (۰/۲۶)	۴ (۱/۰۰)	۵ (۰/۶۳)
۵	۰	۱ (۰/۲۵)	۱ (۰/۱۳)
۶	۱۹ (۴/۹۲)	۱۵ (۳/۷۵)	۳۴ (۴/۳۳)
۷	۳۶۵ (۹۴/۵۶)	۳۸۰ (۹۵/۰۰)	۷۴۵ (۹۴/۷۸)
جمع	۳۸۶ (۱۰۰)	۴۰۰ (۱۰۰)	۷۸۶ (۱۰۰)

جدول ۲. بررسی ارتباط بین آلل‌های مختلف و خطر ابتلا به سرطان پستان

آلل	OR	فاصله‌ی اطمینان	مقدار P
۴	۰/۲۵۷	۰/۰۲۹-۲/۳۱۱	۰/۱۹۱
۶	۱/۳۳۰	۰/۶۶۵-۲/۶۵۴	۰/۴۱۹
۷	۰/۹۱۵	۰/۴۸۸-۱/۷۱۶	۰/۷۸۱

OR: Odd ratio

Proof Version
www.SID.ir

Archive of SID

همچنین در افراد مورد بررسی، ۵ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف شناسایی شد که در میان آن‌ها ترکیب آللی ۷/۷ بیشترین فراوانی را در هر دو گروه شاهد (۹۰/۰۰ درصد) و مورد (۸۹/۱۲ درصد) به خود اختصاص داده بود. ترکیب آللی ۵/۷ فقط در افراد شاهد و ترکیب آللی ۳/۷ فقط در گروه مورد مشاهده شد. در جدول ۳، توزیع فراوانی هر ترکیب آللی در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد آمده است.

آزمون رگرسیون لجستیک نشان داد که طول توالی تکراری CAC نمی‌تواند به عنوان یک عامل مؤثر در ایجاد سرطان پستان ایفای نقش کند (جداول ۲ و ۴).

تحقیقات قبلی نشان می‌دهد هورمون‌های استروژن و پروژسترون بر بیان ژن‌های HOX از جمله ژن HOXA۱ تأثیر می‌گذارند. بنابراین در ادامه به بررسی تأثیر طول توالی تکراری CAC ژن HOXA۱ بر وضعیت مثبت یا منفی بودن گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و متاستاز پرداخته شد. سپس این اطلاعات توسط آزمون رگرسیون بررسی شدند. نتایج این بررسی‌های آماری نشان داد که بین ژنوتیپ ۷/۷ و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون ارتباط معنی‌داری وجود دارد (جداول ۵ و ۶)، اما بین طول تکرار CAC در ژن HOXA۱ با متاستاز ارتباطی مشاهده نشد.

جدول ۳. فراوانی انواع ترکیبات آللی مشاهده شده در بین افراد گروه‌های مورد و شاهد

ژنوتیپ	افراد مورد تعداد (درصد)	افراد شاهد تعداد (درصد)
۳/۷	۱ (۰/۵۲)	۰
۴/۷	۱ (۰/۵۲)	۴ (۲/۰۰)
۵/۷	۰	۱ (۰/۵۰)
۶/۷	۱۹ (۹/۸۴)	۱۵ (۷/۵۰)
۷/۷	۱۷۲ (۸۹/۱۲)	۱۸۰ (۹۰/۰۰)
کل	۱۹۳ (۱۰۰)	۲۰۰ (۱۰۰)

جدول ۴. بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف و خطر ابتلا به سرطان پستان

نوع ترکیب آللی	OR	فاصله‌ی اطمینان	مقدار P
۵/۷+۴/۷+۳/۷	۰/۴۰۸	۰/۰۷۸-۲/۱۰۰	۰/۲۷۳
۶/۷	۱/۳۴۷	۰/۶۰۴-۲/۹۳۴	۰/۴۰۸
۷/۷	۰/۹۱۰	۰/۴۷۶-۱/۷۳۸	۰/۷۷۵

OR: Odd ratio

جدول ۵. بررسی ارتباط بین ژنوتیپ ۷/۷ و گیرنده‌ی استروژن

ژنوتیپ	تعداد		OR (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	مقدار P
	ER+	ER-		
۷/۷	۶۳	۳۰	۳/۵ (۱/۱۶۳-۱۰/۵۳۱)	۰/۰۲۰
سایر ژنوتیپ‌ها	۶	۱۰		

ER: Estrogen receptor

جدول ۶. بررسی ارتباط بین ژنوتیپ ۷/۷ و گیرنده‌ی پروژسترون

ژنوتیپ	تعداد		OR (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد)	مقدار P
	PR+	PR-		
۷/۷	۶۲	۳۱	۳/۳۳۳ (۱/۱۰۹-۱۰/۰۱۵)	۰/۰۲۶
سایر ژنوتیپ‌ها	۶	۱۰		

PR: Progesterone receptor

Proof Version

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

Archive of SID

بحث

ژن‌های HOX نه تنها در تکامل، تمایز، تحرک و رگ‌زایی دخالت دارند؛ بلکه در آپوپتوز هم نقش مهمی دارند. بنابراین، تغییرات در بیان آن ها می تواند هم در تومورزایی و هم در سرکوب تومور و در نتیجه، تشخیص و درمان تومور نقش داشته باشد. بیان بیش از حد HOXA۱۳ سبب افزایش پروتئین‌های MEK۱ (MAPK/ERK kinase۱) و GRB۲ (Growth factor receptor-bound protein۲) و افزایش فسفریلاسیون مسیر P۴۴/۴۲MAPK می‌شود. بنابراین راه‌اندازی این مسیر می تواند یکی از مکانیسم‌هایی باشد که HOXA۱۳ سبب تغییر آنکوژنیک سلول‌های اپی‌تلیال پستان انسان می‌شود.

DNAهای ماهواره‌ای ریز یا STRها (Short tandem repeats) با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده ها و یا حتی خارج از توالی آن ها و شاید با تغییر ساختمان ایجاد شده، می توانند بر روی بیان ژن ها تأثیر بگذارند. STRها همچنین با قرار گرفتن در اینترون ها و تغییر ساختمان ایجاد شده، می‌توانند در سرعت جدا شدن اینترون‌ها و در نتیجه بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند.

تاکنون مطالعه‌ای بر روی پلی‌مورفیسم این میکروستلایت ژن HOXA۱۳ و ارتباط آن با سرطان انجام نشده است. در این پژوهش، الگوی پراکندگی و فراوانی آلل ها و ژنوتیپ های مختلف میکروستلایت اگزون ۱ ژن HOXA۱۳ و ارتباط آن با سرطان پستان در منطقه‌ی اصفهان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعات نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم CAC در ژن HOXA۱۳ و خطر ابتلا به سرطان پستان وجود ندارد.

Paraguison و همکاران نشان دادند که HOXA۱۳ شامل ۱۰ تکرار هیستیدین می‌باشد، اما افراد هتروزیگوت برای واریانت‌های ۷، ۹، ۱۱ و ۱۲ تکرار نیز در بین جمعیت ژاپن مشاهده شد. HOXA۱۳ در اثر Splicing فرعی، دو ایزوفرم A و B را تولید می‌نماید. Paraguison و همکاران به منظور نشان دادن تأثیر طول توالی تکراری هیستیدین، واریانت‌های متفاوت HOXA۱۳ را در لاین سلولی نوروبلاستوما انسان و لاین سلولی شبه فیبروبلاستی مشتق شده از بافت کلیه‌ی میمون COS-۷ (CV-1 (simian) in origin, and carrying the SV40 genetic material۷) بیان کردند. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که افزایش واریانت ایزوفرم A این ژن که شامل هیستیدین ۱۱ و ۱۲ تکرار می باشند، سبب درجه‌ی بیشتر و سریع‌تر تجمع هسته‌ای این پروتئین و در نتیجه، افزایش مرگ سلولی در این سلول‌ها در مقایسه با واریانت‌های ۷ و ۱۰ تکراری می‌باشد. آن‌ها همچنین نشان دادند که ترکیب اصلاح کننده‌ی هیستیدین به نام DEPC (Diethylpyrocarbonate) سبب یوبی کوئیتینه (Ubiquitin) کردن و متعاقب آن تجمع می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد پروتئین HOXA۱۳ با پلی‌هیستیدین وسیع، سبب تجمع نامناسب می‌شود و دارای اثر سمی بر سلول می‌باشد (۲۹).

Paraguison و همکاران نشان دادند که افزایش تکرارهای پلی‌هیستیدین نه تنها سبب افزایش تجمع داخل هسته‌ای می‌شوند، همچنین باعث تجمع سیتوپلاسمی در مراحل ابتدایی بیان می‌شوند. آن‌ها همچنین نشان دادند که راپامایسین که یک محرک اتوفاژی می‌باشد، سبب کاهش تجمع پروتئین‌ها و

Proof Version

www.SID.ir

Archive of SID

مرگ سلولی می‌شود. آن‌ها در این مطالعه، اثر واریانت‌های متفاوت HOXA۱ و عامل مشترک PBX۱ (PBX۱ cofactor) را مورد بررسی قرار دادند. تحقیقات آن‌ها نشان می‌داد که واریانت‌های گسترده‌ی HOXA۱ سبب کاهش فعالیت رونویسی مرتبط با عامل مشترک PBX۱ می‌شود (۳۰).

با این وجود، نتایج این پژوهش ارتباط معنی‌داری بین تعداد تکرارهای هیستیدین و خطر ابتلا به سرطان پستان را نشان نداد؛ اما ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ هموزیگوت بزرگ‌ترین تکرار و گیرنده‌های استروژن (OR = ۳/۵) و پروژسترون (OR = ۲/۳) مشاهده شد.

تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که هیستون دمتیلاز KDM۳A (از عوامل مشترک گیرنده‌ی استروژن) از طریق اتصال به منطقه‌ی پروموتوری ژن HOXA۱ و دمتیله کردن H۳ در لیزین ۹، سبب فعال کردن رونویسی HOXA۱ می‌شود (۳۱). از سوی دیگر، تحقیقات نشان می‌دهد که HOXA۱ از اهداف پایین دست پروژستین (نوعی پروژسترون ساختگی) است و پروژستین سبب افزایش بیان HOXA۱ می‌شود (۱۸).

به طور خلاصه، نتایج حاصل از پژوهش حاضر بیانگر این بود که بین توالی تکراری CAC در ژن HOXA۱ و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. بنابراین، اگرچه مطالعات قبلی نشان می‌داد که افزایش تکرارهای هیستیدین سبب افزایش تجمع داخل هسته‌ای و سرعت دادن به مرگ سلولی می‌شود و پروتئین‌هایی که در آن ها توالی تکراری هیستیدین حذف شده است، منجر به تجمع داخل هسته‌ای نمی‌شوند، در این پژوهش ارتباطی مشاهده نشد. بررسی‌های آماری نشان داد که بین ژنوتیپ ۷/۷ و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی مدیریت پژوهشی دانشگاه اصفهان جهت انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

Proof Version

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011; 61(2): 69-90.
2. 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.
3. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. Breast J 2007; 13(4): 383-91.
4. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. Hum Genet 2008; 124(1): 31-42.
5. Palacios J, Robles-Frias MJ, Castilla MA, Lopez-Garcia MA, Benitez J. The molecular pathology of hereditary breast cancer. Pathobiology 2008; 75(2): 85-94.
6. Svingen T, Tonissen KF. Altered HOX gene expression in human skin and breast cancer cells. Cancer Biol Ther 2003; 2(5): 518-23.
7. Samuel S, Naora H. Homeobox gene expression in cancer: insights from developmental regulation and deregulation. Eur J Cancer 2005; 41(16): 2428-37.
8. Pilato B, Pinto R, De SS, Lambo R, Paradiso A, Tommasi S. HOX gene methylation status analysis in patients with hereditary breast cancer. J Hum Genet 2013; 58(1): 51-3.
9. Lewis MT. Homeobox genes in mammary gland development and neoplasia. Breast Cancer Res 2000; 2(3): 158-69.
10. Kelly ZL, Michael A, Butler-Manuel S, Pandha HS, Morgan RG. HOX genes in ovarian cancer. J Ovarian Res 2011; 4: 16.

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

Archive of SID

11. Bitu CC, Destro MF, Carrera M, da Silva SD, Graner E, Kowalski LP, et al. HOXA1 is overexpressed in oral squamous cell carcinomas and its expression is correlated with poor prognosis. BMC Cancer 2012; 12: 146.
12. Makiyama K, Hamada J, Takada M, Murakawa K, Takahashi Y, Tada M, et al. Aberrant expression of HOX genes in human invasive breast carcinoma. Oncol Rep 2005; 13(4): 673-9.
13. Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. Nat Rev Cancer 2010; 10(5): 361-71.
14. Wardwell-Ozgo J, Dogruluk T, Gifford A, Zhang Y, Heffernan TP, van DR, et al. HOXA1 drives melanoma tumor growth and metastasis and elicits an invasion gene expression signature that prognosticates clinical outcome. Oncogene 2014; 33(8): 1017-26.
15. Marra L, Cantile M, Scognamiglio G, Perdona S, La ME, Cerrone M, et al. Deregulation of HOX B13 expression in urinary bladder cancer progression. Curr Med Chem 2013; 20(6): 833-9.
16. Cantile M, Pettinato G, Procino A, Feliciello I, Cindolo L, Cillo C. In vivo expression of the whole HOX gene network in human breast cancer. Eur J Cancer 2003; 39(2): 257-64.
17. Chen H, Sukumar S. Role of homeobox genes in normal mammary gland development and breast tumorigenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003; 8(2): 159-75.
18. Chariot A, Castronovo V. Detection of HOXA1 expression in human breast cancer. Biochem Biophys Res Commun 1996; 222(2): 292-7.
19. Briegel KJ. Embryonic transcription factors in human breast cancer. IUBMB Life 2006; 58(3): 123-32.
20. Delval S, Taminiau A, Lam[illegible] J, Lallemand C, Gilles C, Noë A, et al. The Pbx Interaction Motif of Hoxa1 Is Essential for Its Oncogenic Activity. PLoS ONE 2011; 6(9): 1.
21. Srebrow A, Friedmann Y, Ravanpay A, Daniel CW, Bissell MJ. Expression of Hoxa-1 and Hoxb-7 is regulated by extracellular matrix-dependent signals in mammary epithelial cells. J Cell Biochem 1998; 69(4): 377-91.
22. Perry JK, Mohankumar KM, Emerald BS, Mertani HC, Lobie PE. The contribution of growth hormone to mammary neoplasia. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2008; 13(1): 131-45.
23. Ren Z, Cai Q, Shu XO, Cai H, Cheng JR, Wen WQ, et al. Genetic polymorphisms in the human growth hormone-1 gene (GH1) and the risk of breast carcinoma. Cancer 2004; 101(2): 251-7.
24. Zhu T, Starling-Emerald B, Zhang X, Lee KO, Gluckman PD, Mertani HC, et al. Oncogenic transformation of human mammary epithelial cells by autocrine human growth hormone. Cancer Res 2005; 65(1): 317-24.
25. Pandey V, Perry JK, Mohankumar KM, Kong XJ, Liu SM, Wu ZS, et al. Autocrine human growth hormone stimulates oncogenicity of endometrial carcinoma cells. Endocrinology 2008; 149(8): 3909-19.
26. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. Nat Med 2005; 11(5): 531-7.
27. Zhang X, Zhu T, Chen Y, Mertani HC, Lee KO, Lobie PE. Human growth hormone-regulated HOXA1 is a human mammary epithelial oncogene. J Biol Chem 2003; 278(9): 7580-90.
28. 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.
29. Paraguison RC, Higaki K, Sakamoto Y, Hashimoto O, Miyake N, Matsumoto H, et al. Polyhistidine tract expansions in HOXA1 result in intranuclear aggregation and increased cell death. Biochem Biophys Res Commun 2005; 336(4): 1033-9.
30. Paraguison RC, Higaki K, Yamamoto K, Matsumoto H, Sasaki T, Kato N, et al. Enhanced autophagic cell death in expanded polyhistidine variants of HOXA1 reduces PBX1-coupled transcriptional activity and inhibits neuronal differentiation. J Neurosci Res 2007; 85(3): 479-87.
31. Cho HS, Toyokawa G, Daigo Y, Hayami S, Masuda K, Ikawa N, et al. The JmjC domain-containing histone demethylase KDM3A is a positive regulator of the G1/S transition in cancer cells via transcriptional regulation of the HOXA1 gene. Int J Cancer 2012; 131(3): E179-E189.

Proof Version

www.SID.ir