

## بررسی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در مبتلایان به سرطان پستان

محسن طاهری\*، دکتر فروزنده محجوبی\*\*، دکتر رامش عمرانی پور\*\*\*، دکتر فروزنده فریدونی\*\*\*\*

\* مربی گروه هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک وزیست فن آوری تهران  
\*\* استادیار گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک وزیست فن آوری تهران  
\*\*\* استادیار جراحی، انستیتو کانسر، بیمارستان امام خمینی تهران  
\*\*\*\* دانشیار پاتولوژی، انستیتو کانسر، بیمارستان امام خمینی تهران

### چکیده

**زمینه و هدف:** دلیل اصلی عدم موفقیت در شیمی درمانی بیماران سرطانی مقاومت دارویی چندگانه (MDR) می باشد. مهمترین علت مقاومت دارویی خروج دارو از سلول توسط پمپ های وابسته به ATP مانند MDR1 است. ژن MDR1 بسیار پلی مرفیک می باشد و به نظری می رسد این پلی مرفیسم بر روی بیان ژن و در نتیجه پاسخ به درمان موثر است. هدف از این مطالعه بررسی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 و ارتباط آن با علائم بالینی، خصوصیات پاتولوژیک و پاسخ به درمان در مبتلایان به سرطان پستان بود.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه توصیفی تحلیلی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در ۵۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۴۰ فرد فاقد سابقه ابتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در سال های ۸۵ تا ۸۷ توسط تکنیک PCR-RFLP مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین ارتباط این پلی مرفیسم با پاسخ به درمان و علائم بالینی و پاتولوژیک بیماران مورد بررسی قرار گرفت. از نرم افزار SPSS و تست Chi-square برای بررسی فراوانی ژنوتیپ و رابطه آن با پاسخ به درمان استفاده گردید و  $P < 0/05$  معنی دار محسوب شد.

**یافته ها:** ۱۸ درصد بیماران ژنوتیپ CC، ۵۶ درصد ژنوتیپ CT و ۲۶ درصد هم ژنوتیپ TT داشتند در حالی که در گروه کنترل ژنوتیپ CC در ۲۳ درصد، ژنوتیپ CT در ۵۰ درصد و ژنوتیپ TT در ۲۷ درصد افراد دیده شد. گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلله ها و ژنوتیپ تفاوت معنی داری باهم نداشتند. ( $P = 0/846$ ) همچنین بین کسانی که به درمان پاسخ داده بودند و آنهایی که به درمان پاسخ ندادند از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی داری دیده نشد. ( $P = 0/277$ )

**نتیجه گیری:** با توجه به نتایج این تحقیق به نظر می رسد پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 با علائم و یافته های بالینی و پاتولوژیک بیماران و همچنین با پاسخ به درمان ارتباط ندارد و نقش این پلی مرفیسم در بیان ژن MDR1 در سرطان پستان مورد سوال می باشد (مجله طبیب شرق، دوره ۱۱، شماره ۳، پائیز ۱۳۸۸، ص ۹ تا ۱۵)

**کلیدواژه ها:** سرطان پستان، مقاومت دارویی، C3435T، پلی مرفیسم، MDR1

### مقدمه

داشت. (۲) همچنین نتایج تحقیق دیگری نشان داد که سن ابتلا به این بیماری در ایران از میانگین جهانی پائین تر است. (۳)

یکی از مشکلات درمان بیماران مبتلا به سرطان مقاومت دارویی است به طوری که این بیماران نسبت به داروهای مختلف که مکانیسم های اثر متفاوتی دارند مقاوم می شوند. (۴)

مکانیسم های متعددی در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند که از

سرطان پستان با حدود یک میلیون بیمار جدید در هر سال شایع ترین بدخیمی در بین زنان است. این سرطان در کشورهای توسعه یافته حدود ۱۰ درصد کل سرطان ها و ۲۳ درصد سرطان های زنان را تشکیل می دهد. (۱) طبق تحقیق انجام شده در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران سرطان پستان با حدود ۲۳ درصد فراوانی بیشترین میزان بدخیمی را در بین زنان

آگاهانه برای شرکت در مطالعه از ۵۴ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران بین سالهای ۱۳۸۵-۱۳۸۷ و ۴۰ فرد سالم از مراجعه کنندگان به بیمارستان به دلایل دیگر که سابقه ابتلا به سرطان پستان نداشتند و در حال حاضر نیز مبتلا نبودند به عنوان گروه کنترل نمونه خون محیطی در لوله های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته شد. دو گروه از نظر سنی با هم مطابقت داشتند.

مشخصات بیماران و تومور آنها (که از بخش پاتولوژی بیمارستان گرفته شده بود) در جدول شماره ۱ آورده شده است. همه بیماران پس از عمل جراحی طبق پروتکل درمانی تحت شیمی درمانی قرار گرفتند.<sup>(۱۱)</sup> سپس پاسخ بیماران به درمان طبق پروتکل درمانی ارزیابی گردید.<sup>(۱۲)</sup>

DNA نمونه های خون محیطی بیماران و گروه کنترل توسط کیت Diatom DNA Prep 200 (Isogene Lab Ltd (Russ استخراج گردید و لوله های حاوی DNA تا زمان انجام واکنش PCR در دمای C ۲۰- نگهداری شد. بررسی کمی و کیفی DNA استخراج شده با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز بر روی ژل آگاروز ۱ درصد انجام گردید.

جهت انجام PCR-RFLP<sup>۷</sup> و تشخیص پلی مرفیسم C3435T در اگزون ۲۶ از پرایمرهای زیر استفاده شد:

Forward: 5'-  
GCTGGTCCTGAAGTTGATCTGTGAAC -3'  
Reverse: 5'-  
ACATTAGGCAGTGACTCGATGAAGGCA -3'  
این پرایمرها می توانند یک توالی نوکلئوتیدی به طول ۲۴۸ bp را در اگزون ۲۶ تکثیر کنند. واکنش PCR با حجم نهایی ۲۵ μl حاوی پرایمر به میزان ۱ μM، dNTPs<sup>۸</sup> به میزان ۰/۴ mM Taq DNA polymerase به میزان ۰/۴ μl، MgCl<sub>2</sub> به

آن جمله می توان به خروج دارو از سلول به کمک پمپ های وابسته به ATP، تغییر در ژن ها و پروتئین های کنترل کننده آپوپتوز (مثل bcl2, p53)، فعال شدن مسیرهای دخیل در ترمیم DNA، خنثی شدن داروها در درون سلول و تغییر در توبولین و میکروتوبول ها اشاره کرد.<sup>(۵)</sup> پروتئین های ABC transporter<sup>۱</sup> به ATP باند شده و با استفاده از انرژی آن بسیاری از مواد را از طریق غشاء پلاسمایی و همچنین غشاهای درون سلولی مانند ریکولوم اندوپلاسمیک، پروکسیزوم و میتوکندری ها منتقل می کنند.<sup>(۶)</sup> در انسان ۴۸ ژن شناخته شده ABC transporter وجود دارد که این ژن ها بر اساس تشابه اسیدهای آمینه و سازماندهی دومن هاشان<sup>۲</sup> به ۷ زیرگروه تقسیم می شوند.<sup>(۷)</sup> P-gp<sup>۳</sup> یک گلیکوپروتئین با وزن حدود ۱۷۰ کیلو دالتون روی سطح غشاء سلول است که به وسیله ژن MDR1<sup>۴</sup> رمزدهی می شود. عملکرد اصلی p-gp خروج مواد سمی از سلول و محافظت سلول در برابر مواد سمی است. علاوه بر آن تعدادی از مواد هیدروفوبیک و داروهای ضد سرطان مانند اتوپوزاید، داکسوروبیسیسین و وین بلاستین را نیز به خارج از سلول انتقال می دهد.<sup>(۸)</sup> ژن MDR1 با ۲۸ اگزون و طول ۱۲۰ Kb<sup>۵</sup> بر روی کروموزوم ۷ (7q21.12) قرار دارد. تاکنون حدود ۵۰ چندشکلی<sup>۶</sup> در این ژن گزارش شده<sup>(۹)</sup> که از آن میان به نظر می رسد چند شکلی C3435T در اگزون ۲۶ بر بیان ژن MDR1 و در نتیجه بر مقاومت دارویی و پاسخ به درمان موثر باشد.<sup>(۱۰)</sup>

در این مطالعه فراوانی آللهای مختلف پلی مرفیسم C3435T در بیماران مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با علائم بالینی و پاسخ به درمان مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

در این مطالعه توصیفی تحلیلی بعد از اخذ رضایت نامه کتبی

- 1- ATP Binding Cassette transporter
- 2- Domain
- 3- P glycoprotein
- 4- Multi Drug Resistance 1
- 5- Kilo base
- 6- Polymorphism(SNP)

7- Restriction Fragment Length Polymorphism  
8- Deoxy nucleotid tri phosphates

## یافته ها

در این مطالعه ۵۹ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان یائسه بودند. میانگین سنی بیماران ۴۶/۷۲ سال و در افراد سالم ۴۳/۶۰ سال بود. فراوانی آلل و ژنوتیپ در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل محاسبه و مقایسه شد. از ۵۴ بیمار ۹ نفر در stage I بودند (۱۷٪)، ۳۰ نفر در stage II (۵۵٪) و ۱۵ نفر در stage III (۲۸٪). بین ژنوتیپ و stage بیماری ارتباط آماری معنی داری دیده نشد ( $P=0/210$ ). همچنین بین اندازه تومور و ژنوتیپ ارتباط معنی داری دیده نشد ( $P=0/171$ ). (جدول ۱). در ۶۳ درصد از بیماران درگیری غدد لنفاوی دیده شد. ۶۹ درصد بیماران دارای گیرنده استروژن و ۶۲ درصد نیز دارای گیرنده پروژسترون بودند. از نظر آماری درگیری غدد لنفاوی و وجود گیرنده های هورمونی با ژنوتیپ ارتباط معنی داری نشان نداد ( $P>0/05$ ).

جدول ۱: مشخصات بالینی و پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان پستان

| مشخصات بیمار و توده سرطانی |               | (درصد) تعداد |
|----------------------------|---------------|--------------|
| تعداد بیماران              |               | ۵۴ (۱۰۰)     |
| وضعیت یائسگی               | یائسه         | ۳۲ (۵۹٪)     |
|                            | غیر یائسه     | ۲۲ (۴۱٪)     |
| مرحله بندی پاتولوژیک       | Grade I       | ۹ (۱۷٪)      |
|                            | Grade II      | ۳۰ (۵۵٪)     |
|                            | Grade III     | ۱۵ (۲۸٪)     |
| اندازه تومور               | >۵ سانتیمتر   | ۲۷ (۵۰٪)     |
|                            | ۵-۸ سانتیمتر  | ۱۳ (۲۴٪)     |
|                            | ۸-۱۰ سانتیمتر | ۶ (۱۱٪)      |
|                            | <۱۰ سانتیمتر  | ۸ (۱۵٪)      |
| درگیری غدد لنفاوی          | مثبت          | ۳۴ (۶۳٪)     |
|                            | منفی          | ۲۰ (۳۷٪)     |

فراوانی آلل C و T در بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب عبارت بود از ۴۶/۳ و ۵۳/۷ درصد و در گروه کنترل این فراوانی برابر با ۴۷/۵ و ۵۲/۵ درصد بود. دو گروه از نظر فراوانی آلل C و T اختلاف معنی داری نشان ندادند ( $P>0/05$ ).

میزان ۱/۵mM، DNA حدود ۱۰۰ ng و با فر PCR ۱۰ x به میزان ۲/۵ I $\mu$  انجام شد.

شرایط دمایی PCR عبارت بود از:

۱- مرحله واسرشت<sup>۹</sup> اولیه<sup>۹</sup> °C ۹۴ به مدت ۲ دقیقه (یک سیکل)

۲- مرحله واسرشت °C ۹۴ به مدت ۳۰ ثانیه

۳- مرحله اتصال °C ۶۱ به مدت ۳۰ ثانیه

۴- مرحله تولید سازی °C ۷۲ به مدت ۳۰ ثانیه (مراحل ۲ تا ۴، ۵ سیکل تکرار شد)

۵- مرحله واسرشت نهایی °C ۷۲ به مدت ۵ دقیقه (یک سیکل)

برای اطمینان بیشتر محصولات تکثیر شده بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد الکتروفورز و سپس با استفاده از اتیديوم بروماید رنگ آمیزی شدند. پس از اطمینان از صحت انجام PCR در مرحله بعدی RFLP با استفاده از آنزیم MboI (Fremontas) و با غلظت ۲U انجام و نمونه در دمای °C ۳۷ به مدت ۳ ساعت انکوبه شد. محصول هضم آنزیمی به همراه مارکهای وزن مولکولی روی ژل آگاروز ۲ درصد الکتروفورز و سپس با اتیديوم بروماید رنگ آمیزی گردید. محصولات حاصل از هضم آنزیمی عبارتند از: یک قطعه ۲۳۸bp برای ژنوتیپ TT، قطعات ۱۷۲bp و ۶۰bp برای ژنوتیپ CC و قطعات ۲۳۸bp، ۱۷۰bp و ۶۰bp برای ژنوتیپ CT.

از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ برای ثبت داده ها و آنالیز آماری استفاده شد. برای بررسی فراوانی ژنوتیپ و اختلاف آن در گروه کنترل و بیمار و همچنین بررسی رابطه ژنوتیپ با پاسخ به درمان و علائم بالینی از تست chi-square استفاده گردید. حدود اطمینان در تمامی آزمایشات ۹۵ درصد در نظر گرفته شد و  $P<0/05$  معنی دار محسوب گردید.

9- Denaturation  
10- Annealing  
11- Extension

شیمی درمانی است، با این حال تقریباً تمامی بیماران پس از یک دوره درمان موفق به تعداد زیادی از داروها مقاوم می شوند.<sup>(۱۱)</sup> با وجود این که رژیم های مختلف درمانی برای درمان سرطان پستان استفاده می شود میزان پاسخ کامل به درمان بین ۸۰-۱۷ درصد است.<sup>(۱۳)</sup> یکی از مکانیسم های مقاومت دارویی خروج دارو از سلول توسط پمپ های وابسته به ATP است و MDR1 از شناخته شده ترین آنهاست. ژن MDR1 بسیار پلی مرفیک است و این پلی مرفیسم می تواند روی بیان ژن و توالی اسیدهای آمینه در پروتئین ها و کارکرد آنها اثر بگذارد.<sup>(۱۰)</sup> در تحقیق حاضر هدف بررسی فراوانی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در مبتلایان به سرطان پستان بود همچنین ارتباط بین این پلی مرفیسم و پاسخ به درمان و علائم بالینی و پاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت.

در این تحقیق اختلاف آماری معنی داری از نظر پلی مرفیسم C3435T بین گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. بین پلی مرفیسم C3435T و پاسخ به درمان نیز ارتباط آماری معنی داری پیدا نشد. Urayama و همکاران نیز هیچ اختلاف معنی داری از نظر فراوانی پلی مرفیسم C3435T در دو گروه سالم و بیمار نیافتند.<sup>(۱۴)</sup> در تحقیق Rodrigues و همکاران بر روی ۴۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان مشاهده شد که بین پاسخ بالینی و این پلی مرفیسم ارتباطی وجود ندارد. آنها همچنین دریافتند بیمارانی که از نظر پاتولوژی کاملاً به درمان پاسخ داده اند فقط ژنوتیپ پلی مرفیک (TT,CT) را نشان می دهند و هیچ کدام ژنوتیپ وحشی<sup>۱۲</sup> نداشتند.<sup>(۱۳)</sup> Chang و همکاران با تحقیق بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک دریافتند که میان پلی مرفیسم C3435T و مقاومت به درمان ارتباط معنی داری وجود ندارد. هر چند آنها در تحقیق خود نشان دادند که در بیماران هتروزیگوت (CT) سیر بیماری کوتاه تر است.<sup>(۱۵)</sup> این یافته ها در مطالعات سایر محققین بر روی بیماران مبتلا به سرطان های دیگر نیز گزارش شده است.<sup>(۱۶،۱۷)</sup> در حالی که

ژنوتیپ CC در ۱۰ نفر (۱۸٪) ژنوتیپ CT ۳۰ نفر (۵۶٪) و ژنوتیپ TT نیز در ۱۴ نفر (۲۶٪) از بیماران مبتلا به سرطان پستان دیده شد. فراوانی ژنوتیپ های C3435T ژن MDR1 در گروه کنترل عبارت بود از ۹ نفر (۲۳٪) ژنوتیپ CC، ۲۰ نفر (۵۰٪) ژنوتیپ CT و ۱۱ نفر (۲۷٪) ژنوتیپ TT. بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل از نظر فراوانی ژنوتیپی اختلاف معنی داری دیده نشد (P=۰/۸۴۶) (جدول ۲).

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپ های پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل

| ژنوتیپ / گروه  | CT (درصد) تعداد | CC (درصد) تعداد |
|----------------|-----------------|-----------------|
| مبتلا به سرطان | ۳۰ (۵۶)         | ۱۰ (۱۸)         |
| کنترل          | ۲۰ (۵۰)         | ۹ (۲۳)          |

از ۵۴ بیمار ۱۶ نفر (۲۹٪) به درمان پاسخ نداده و ۳۸ نفر (۷۱٪) به درمان پاسخ داده بودند (جدول ۳). بین گروه پاسخ دهنده و آنهایی که به درمان پاسخ نداده بودند از نظر فراوانی ژنوتیپ اختلاف آماری معنی داری دیده نشد (P=۰/۲۷۷).

جدول ۳: فراوانی ژنوتیپ های پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در بیماران پاسخ دهنده به درمان و گروه مقاوم به درمان

| ژنوتیپ / گروه  | CT (درصد) تعداد | TT (درصد) تعداد |
|----------------|-----------------|-----------------|
| پاسخ دهنده     | ۲۳ (۶۰/۵)       | ۱۰ (۲۶/۳)       |
| غیر پاسخ دهنده | ۷ (۴۳/۷)        | ۴ (۲۵)          |

## بحث

در این مطالعه بین گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل ها و ژنوتیپ تفاوت معنی داری وجود نداشت. همچنین بین بیماران پاسخ دهنده به درمان و بیماران مقاوم به درمان از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی داری دیده نشد. مقاومت دارویی چندگانه نسبت به داروهای مختلف ضد سرطان یکی از مشکلات اساسی در درمان سرطان ها از جمله سرطان پستان است.<sup>(۱۰)</sup> سرطان پستان یکی از حساس ترین تومورهای توپر نسبت به

پروموتور نیز بستگی دارد. با توجه به نتایج مطالعات انجام شده نقش این پلی مرفیسم در بیان ژن MDR1 و پاسخ به درمان هنوز مورد سوال است. لذا به نظر می رسد علاوه بر بررسی بیشتر بایستی جنبه های دیگری مانند تقویت ژنی نیز در این بیماران مدنظر قرار گیرد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از پرسنل محترم اطاق عمل و پاتولوژی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی و پرسنل محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک جهت همکاری صمیمانه در انجام تحقیق و همچنین از آقای دکتر رودباری جهت همکاری در آنالیز آماری صمیمانه قدردانی می گردد.

Kafka و همکارانش نشان دادند که بین ژنوتیپ TT و پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به سرطان پستان که با آنتراسیکلین درمان شده اند ارتباط آماری معنی داری وجود دارد.<sup>(۱۸)</sup> همچنین Buda نیز در تحقیق دیگری بر روی بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل بین پلی مرفیسم C3435T و پاسخ به درمان ارتباط آماری معنی داری به دست آورد.<sup>(۱۹)</sup> در تحقیق حاضر بین این پلی مرفیسم و علائم و یافته های بالینی و خصوصیات پاتولوژیک مانند اندازه تومور، stage بیماری، درگیری غدد لنفاوی و بیان گیرنده های استروژن و پروژسترون ارتباط معنی داری مشاهده نگردید که مطابق نتایج سایر مطالعات می باشد.<sup>(۱۳، ۱۸، ۲۰)</sup> باید توجه داشت که بیان و عملکرد MDR علاوه بر پلی مرفیسم به عوامل دیگری مانند تقویت ژنی و دمتیلاسیون

## References

1. Coley HM. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(4): 378-90.
2. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, et al. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005; 6(3): 359-63.
3. Nokiani FA, Akbari H, Madani H, et al. Prevalence of breast cancer in breast sample reports in Iran, 2001-2004. *Breast J.* 2007; 13(5): 536.
4. Atalay C, Deliloglu Gurhan I, Irkkan C, et al. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. *Tumour Biol.* 2006; 27(6): 309-18.
5. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(1): 48-58.
6. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med.* 2002; 53: 615-27.
7. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res.* 2001; 42(7): 1007-17.
8. Van der Deen M, De Vries EG, Timens W, et al. ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. *Respir Res.* 2005; 6: 1-59.
9. Kimichi-Sarfaty C, Oh J M, Kim I, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science.* 2007; 315(5811): 525-8.

10. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene :multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(7): 3473-8.
11. Burger H, Foekens JA, Look MP, et al. RNA expression of breast cancer resistance protein, lung resistance-related protein, multidrug resistance-associated proteins 1 and 2, and multidrug resistance gene 1 in breast cancer: correlation with chemotherapeutic response. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(2): 827-36.
12. Hayward JL, Carbon PP, Kumaoka S, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: A Project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer*. 1977; 39: 1289-1294.
13. Rodrigues FF, Santos RE, Melo MB, et al. Correlation of polymorphism C3435T of the MDR-1 gene and the response of primary chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res*. 2008; 7(1): 177-83.
14. Urayama KY, Wiencke JK, Buffler PL, et al. The role of MDR1 gene polymorphisms in the genetic susceptibility to childhood leukemia. *Ann Epidemiol*. 2002; 12:497 .
15. Chang H, Rha SY, Jeung HC, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2009; 20(2): 272-7.
16. Kurzawski M, Drozdziak M, Suchy J, et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61(5-6): 389-94.
17. Van der holt B, Van den heuvel-eibrink MM, Van schaik RH, et al. ABCB1 gene polymorphisms are not associated with treatment outcome in elderly acute myeloid leukemia patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(5): 427-39.
18. Kafka A, Sauer G, Jaeger C, et al. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predicts response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Int J Oncol*. 2003; 22(5): 1117-21.
19. Buda G, Maggini V, Galimberti S, et al. MDR1 polymorphism influences the outcome of multiple myeloma patients. *Br J Haematol*. 2007; 137(5): 454-6.
20. Turgut, S, Yaren A, Kursunluoglu R ,et al. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res*. 2007; 38(5): 539-44.

## *Investigation of C3435T Polymorphism in MDR1 Gene of Breast Cancer Patients*

**Taheri Mohsen, MSc\***; **Mahjoubi Frouzandeh, PhD\*\***; **Omranipour Ramesh, MD\*\*\***;  
**Fereidouni Frouzandeh, MD\*\*\*\***

Received: 4/May /2009

Accepted: 1/Jul /2009

**Background:** Resistance to drugs with different structure and function is a great obstacle to the successful treatment of breast cancer. A well-known mechanism responsible for drug resistance is over-expression of ABC-transporter genes such as MDR1. MDR1 gene polymorphisms may result in drug resistance. In this study we investigated the possible correlation between MDR1 gene C3435T polymorphism and clinicopathologic findings and response to treatment in Iranian breast cancer patients.

**Materials and Methods:** In this descriptive study we investigated C3435T polymorphism of MDR1 gene in 54 breast cancer patients admitted to Imam Khomeini Hospital of Tehran and 40 individuals without history of breast cancer by PCR-RFLP technique during 2006-2008. Association of this polymorphism with response to treatment and clinicopathologic characteristics were also investigated. Data were analyzed using Chi-Square test and SPSS software.  $P$  values  $< 0.05$  were considered to be statistically significant.

**Results:** In patient group frequencies of genotypes were 18% for CC, 56% for CT and 26% for TT whereas in control group frequencies of genotypes were 23% for CC, 50% for CT and 27% for TT. There was no significant difference in frequency of C3435T polymorphism between breast cancer patients and healthy controls. Frequency of C3435T polymorphism between responders and non-responders was not significant.

**Conclusions:** It seems that there is no correlation between C3435T polymorphism of MDR1 gene and response to treatment, clinical findings and pathologic characteristics of breast cancer. So the role of C3435T polymorphism in response to treatment is still controversial.

**KEY WORDS:** Breast cancer, Drug Resistance, C3435T polymorphism, MDR1

\* Instructor, Dept of Hematology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health services, Zahedan, Iran and Genetics National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

\*\*Assistant Prof, Dept of Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

\*\*\*Assistant Prof of Surgery, Institute of Cancer, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\*\*\*\*Associate Prof of Pathology, Institute of Cancer, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.