مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت۱۳۹۲(شماره پی در پی ۷۳)

پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران

فائزه مقدسی[۱]، محمد رضا حق شناس[۲]، سیروس نعیمی[۳*]

[۱]گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم وتحقیقات تهران، تهران، ایران، [۲] مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران،[۳] گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پلی مورفیسم ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در موقعیت C/T ۱۰۱۴ با تغییر در پایداری mRNA همراه بوده و در بیان این مولکول نقش دارد. هدف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران بود.

روش بررسی: در این مطالعه مورد–شاهدی، ۱۵۰ زن مبتلا به کارسینومای سینه به عنوان مورد و ۱۶۰ زن سالم به عنوان شاهد شرکت داشتند. جهت تعیین ژنوتیپ ژن گیرنده کموکاینی شماره۴ از روشPCR-RFLP استفاده شد. داده ها با آزمون های آماری مجذور کای و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ هایCT،CC وTT در افراد گروه مورد به ترتیب؛ ۵۷/۸، ۳۵/۱ و ۷/۱ درصد و در گروه شاهد ۵۴/۴، ۳۹/۴ و ۶/۲ درصد بود. فراوانی آلل های C وT در افراد گروه مورد به ترتیب؛ ۷۵/۳، ۲۴/۷ درصد و در گروه شاهد ۷۴/۱ و ۲۵/۹ درصد بود($p>0/05$).

نتیجه گیری: پلی مورفیسم ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ درافزایش استعداد ابتلا افراد به سرطان پستان در جمعیت جنوب ایران نقشی ندارد.

واژه‌های کلیدی: پلی مورفیسم، سرطان پستان، گیرنده کموکاینی شماره۴

[*]**نویسنده مسئول**: **دکتر** سیروس نعیمی، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی
Email: naeimis@kau.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

سرطان پستان، شایع ترین بدخیمی‌در خانم هاست که در کشور آمریکا، ۳۱ درصد از کل سرطان را شاملمی‌شود(۱). سیستم دفاعی بدن شامل ایمنی ذاتی و اکتسابی است که علیه تومور نیز وارد عمل می‌شوند. مکانیسم اصلی ایمنی در برابر تومورها ، کشتن سلول های توموری به وسیله، یا با کمک لنفوسیت های T است. فراخوانی این سلول ها به محل تومور به میزان زیادی با واسطه گیرنده های کموکاینی می‌باشد که به وسیله این سلول ها بیان می‌شود. کموکاین ها که به میزان زیادی در محل تومور و التهاب تولید می‌شوند در کنترل رفت و آمد سلولی به این بافت ها و نیز به بافت های لنفاوی حائز اهمیت می‌باشند (۳و۲). به محض فعال شدن سلول های T در اندام های لنفاوی، آنها کموکاین های تولید شده را از دست می‌دهند، لیکن گیرنده های کموکاینی جدیدی را به دست می‌آورند که آنها را در پاسخ گویی به کموکاین های موجود درمحل التهاب یا تومور توانا می‌سازد(۳).

گیرنده کموکاینی شماره ۴ (CCR4) یک گیرنده کموکاینی است که دارای هفت بخش عبوری از غشاء می‌باشد و با اعضای خانواده CC کموکاین جفت وجور می‌شود(۵و۴). ژن CCR4 در انسان بر روی بازوی کوتاه کروموزومشماره۳ واقع است و حدود ۴kb از این ناحیه کروموزومی‌را شامل می‌شود(۶). تعادل سایتوکاین ها و واسطه های تولیدی به وسیله زیر گروه های مختلف سلول های T به ویژه Th1، Th2 و سلول های Tتنظیمی(Treg) در تنظیم پاسخ ایمنی و ایمنی علیه تومور حائز اهمیت فراوان است. از طرف دیگر بروز متفاوت گیرنده های کموکاینی در سطح سلول های Th1 وTh2 به سیگنال های کموتاکسی اجازه می‌دهند تا باعث تجمع افتراقی زیرگروه های سلول T در محل های التهاب شوند (۷و۲،۳).

CCR4، گیرنده ای است که به طور عمده به وسیله سلول های Th2 و Treg بیان شده و از این رو در تنظیم تعادل سیستم ایمنی نقش مهمی‌ایفا می‌کند(۹و۸). لیگاند CCR4 (CCL22) به وسیله سلول های ماکروفاژ و سلول های دندریتیک بیان می‌شود(۱۰). این سلول ها خود را به موقعیت های التهابی می‌رسانند و می‌توانند در صورت فعال شدن، با آزاد سازی CCL22، سلول های دیگری که دارای گیرنده اختصاصی این کموکاین می‌باشند را به محل التهاب جذب کنند(۱۱). سطح بالایی از این گیرنده کموکاینی و لیگاندآن CCL22 در سلول های سرطانی نیز یافت شده که نقش مهمی‌را در متاستاز تومور با بر هم زدن تعادل Th1 وTh2 و یا کنترل فعالیت سلول های T تنظیمی‌ایفا می‌کند (۱۵-۱۲). با افزایش Th2وTreg تحت تاثیر واکنش CCR4 و CCL22، سطح بالای بیان CCR4 در سلولهای Treg و Th2های موجود در تومورهای پستان اثبات شده است و مطالعات نشان داده است که تجمع این سلول ها در محل تومور با پیش آگهی بد تومور همراه است (۱۸-۱۶).

Archive of SID

www.SID.ir

بـر اسـاس مطالعـات گذشـته، CCR4 دارای چندین پلی مورفیسم است. یکی از این پلـی مورفیـسم هـا در موقعیـت ۱۰۱۴(C1014T) ایـن ژن واقـع شـده است. عملکرد این پلی مورفیسم هنـوز بـه طـور کامـل شناسایی نشده است، اما پیشنهاد شده اسـت کـه ایـن تغییر ممکن است در پایداری mRNA تاثیر گذاشـته و در نتیجـه بیـان پـروتئین را تحـت تـاثیر خـود قـرار می‌دهد(۱۹). با توجه به اهمیت ایـن پلـی مورفیـسم در بیـان مولکـول مربوطـه و نقـش عوامـل ژنتیکـی در ایجـاد سـرطان، هـدف ایـن مطالعـه، بررسـی پلـی مورفیسم C/T 1014 ژن گیرنده کموکاینی شـماره ۴ در بیمـاران مبـتلا بـه کارسـینومای سـینه در منطقـه جنوب ایران بود.

روش بررسی

در این مطالعـه مـورد-شـاهدی، گـروه مـورد مطالعه شامل؛ ۱۵۴ نفر زن مبتلا به سرطان پـستان بـا میانگین سنی۱۱/٦±٤۹/۳ سال بـود کـه در طـی سـال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان های شهید فقیهـی و نمـازی شـیراز مراجعـه نمودنـد و ابـتلای آنهـا بـه سرطان با بررسی پاتولوژیک بافت جدا شده از بیمـار تایید شده بود. گروه کنتـرل شـامل ۱۶۰ نفـر زن بـا میانگین سنی ۱۲/۹±٤۹/۸ سال بودند که از نظـر سـن و جنس با گروه بیمار مطابقت داشتند و فاقـد هرگونـه سابقه سرطان و بیمـاری هـای خـودایمنی در خـود و بستگان درجهٔ اول خود بودند. افراد هـر دو گـروه بـا رضـایت کتبـی و اطمینـان از اینکـه اطلاعـات آنهـا محرمانه خواهد ماند، وارد مطالعه شدند.

ازداوطلبان حدود ۱ سـی سـی خـون سـیاهرگی همراه بـا مـاده ضـد انعقـاد EDTA (محلـول۱۰ درصـد) گرفتـه شـده و DNA آنهـا بـه روش اسـتخراج نمکـی استخراج گردید. جذب نوری در طول موج ۲۶۰نانومتر بـا استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد.

جهـت تعیـین ژنوتیـپ افـراد مـورد مطالعـه در موقعیـــت ۱۰۱۴C/T در ژن CCR4 و از روش-PCR RFLP اســتفاده شــد. بــدین منظــور از دو پرایمــر Forward و Reverse برای تکثیر قطعـه مـورد نظـر استفاده گردید. سپس محـصولات واکـنشPCR تحـت تاثیر آنزیم های محدودکننده مربوطه قرار گرفتند و بـر اساس تعـداد و انـدازه قطعـات بـه دسـت آمـده ژنوتیـپ DNA مـورد آزمـایش تعیـین گردیـد. بـه منظـور تعیـین ژنوتیـــپ در موقعیـــت ۱۰۱۴C/T در ژن DNA CCR4 مـوردنظر در یـک واکـنش PCR بـا زوج پرایمـر هـای مربوطه تکثیر شد(۱۹) .

به هر تیوب ۱۱/۱ میکرولیتر آب، ۱/۷ میکرولیتر بافر، ۴/ میکرولیترکلرید منیزیم، ۶/. میکرولیتر dNTP، ۰/۶میکرولیترپرایمرForward ، ۰/۶ میکرولیتر پرایمـر Reverse، ۰/۷ میکرولیتر DNA و۲ میکرولیتـر DNA polymerase افـزوده شـد. تیـوب هـا در دسـتگاه ترموسایکلر(اپندورف-آلمان) قرار گرفته و قطعـه مـورد نظر با دمای اتصالی برابر۵۵ درجه سانتی گراد و تعـداد ۳۰ سیکل تکثیری، تکثیر شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

برای انجام روش RFLP جهت شکست در قطعه مورد نظر در ژن CCR4 از آنزیم محدود کننده RsaI استفاده شد. مخلوط واکنش جهت RFLP شامل؛۳/۲۵ میکرولیتر آب ، ۱/۵ میکرولیتر بافر آنزیم، ۰/۲۵ میکرولیترآنزیم RsaI و ۱۰ میکرولیتر محصول PCR بود که به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. محصولات RFLP سپس در ژل آگارز ۲ درصد تحت تاثیر نیروی الکتروفورز از هم جدا شدند. در صورت وجود آلل C در قطعه تکثیر یافته (به طول ۲۰۶ جفت باز) شکست محصول PCR اتفاق می‌افتاد که اندازه قطعات DNA تولید شده حاصل از واکنش آنزیمی۱۹۱۸۷جفت باز بود که قطعه کوچک به سرعت از ژل خارج می شد.

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم‌افزارهایSPSS [1] و EPI Info و آزمون های آماری مجذور کای[2] و فیشر[3] تجزیه و تحلیل شدند. برای بررسی این که ژنوتیپ‌های مورد مطالعه در جایگاه مورد بررسی از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کنند یا خیر، از الگوریتم های موجود در برنامه آرلی کوپین استفاده شد.

یافته ها

محصول الکتروفورز واکنشRFLP انحام شده در تصویر۱ نشان داده شده است. .مطابق قانون تعادل هاردی واینبرگ توزیع ژنوتیپ های مشاهده شده با توزیع ژنوتیپ های مورد انتظار اختلاف معنی داری نشان نداد(p>۰/۰۵). به عبارت دیگر توزیع ژنوتیپ های مطالعه شده از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌نمودند.

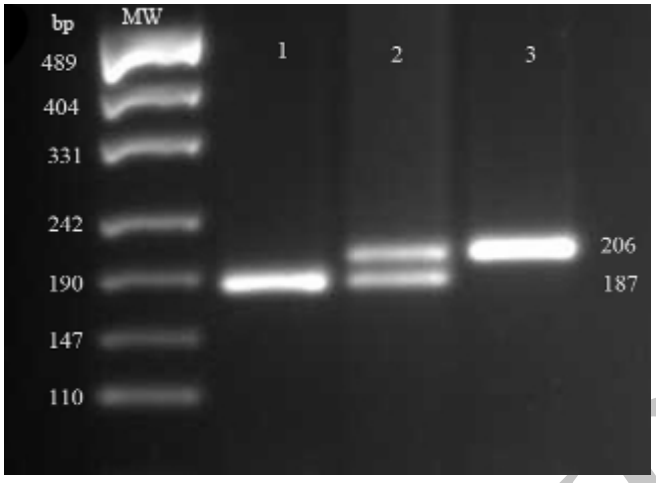
بر اساس نتایج فراوانی ژنوتیپ هایCC، CTوTT در افراد گروه مورد به ترتیب؛ ۵۷/۸، ۳۵/۱ و ۷/۱ درصد و در گروه شاهد ۵۴/۴، ۳۹/۴و ۶/۲ درصد بود. هم چنین فراوانی آلل های C وT در افراد گروه مورد به ترتیب؛ ۷۵/۳، ۲۴/۷ درصد و در گروه شاهد ۷۴/۱ و ۲۵/۹ درصد بود .که تفاوت معنی داری بین توزیع ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم ناحیه C/T ۱۰۱۴ ژن CCR4 و فراوانی آلل ها بین افراد دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد(p>۰/۰۵)(جدول۱).

نتایج مطالعه نشان داد، ارتباط معنی داری بین فراوانی ژنوتیپ های به ارث رسیده به وسیله بیماران با فاکتورهای کلینیکی و پاتولوژیکی بیماری شامل؛ هیستولوژی تومور، مرحله تومور، درگیری غدد و رگ های اطراف تومور، اندازه تومور، درجه تومور، متاستاز به غدد لنفاوی درناژکننده تومور، بیان رسپتور هورمون های استروژن و پروژسترون و نیز پیش آگهی تومور بر اساس شاخص ناتینگهام مشاهده نشد(p>۰/۰۵).

1-Statistical Package for Social Sciences
2- Chi-square Test
3-Fisher Test

Archive of SID

www.SID.ir



تصویر۱: محصول الکتروفورز واکنش RFLP تعیین ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم موقعیت C/T۱۰۱۴در ژل آگارز ۲/۵درصد
(۱؛ هموزیگوتCC.۲؛ هتروزیگوتCT .۳؛ هموزیگوتTT. MW؛ شاخص وزن مولکولی)

جدول۲: مقایسه فراوانی(تعداد و درصد) ژنوتیپ ها و آلل ها ی حاصل از پلی مورفیسم C1014T ژن CCR4 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه شاهد

گروه / متغیر		مورد(تعداد=۱۵۴ نفر)	شاهد(تعداد=۱۶۰ نفر)	سطح معنی داری
ژنوتیپ؛	CC	(۵۷/۸)۸۹	(۵۴/۴)۸۷	۰/۶۲
	CT	(۳۵/۱)۵۴	(۳۹/۴)۶۳	۰/۵
	TT	(۷/۱)۱۱	(۶/۲)۱۰	۰/۹۲
آلل؛	C	(۷۵/۳)۲۳۲	(۷۴/۱)۲۳۷	۰/۷۸
	T	(۲۴/۷)۷۶	(۲۵/۹)۸۳	۰/۷۸

بحث

سرطان پستان یکی از سرطان‌های شایع است(۲۰). سیستم ایمنی انسان عمدتاً با تعادل سایتوکاین های دو گروه سلولیT کمکی نوع ۱و۲ (Th1 و Th2) و نیز فعالیت سلول‌هایی به نام T تنظیمی(Treg)کنترل می‌شود. فراخوانی این سلول‌ها به محل تومور به واسطه گیرنده‌های کموکاینی انجام می‌شود(۲۳و ۲۲، ۱۴، ۱۲). طبق گزارشات منتشر شده گیرنده کموکاینی CCR4 بر سطح سلول‌های Th2 و سلول‌هایT تنظیمی بیان می‌شود که این سلول‌ها باعث مهار پاسخ‌های ضد توموری می‌شوند. از طرفی کموکاین CCL22 نه تنها به وسیله سلول‌های ایمنی بلکه به وسیله سلول‌های توموری در انسان بیان می‌شوند(۲۴ و۱۴)، لذا واکنش CCR4 و CCL22

Archive of SID

www.SID.ir

باعث مهاجرت سلول‌های Th2و Treg به سمت تومور شده و یک محیط مناسب برای رشد تومور فراهم می‌آورند(۲۵). هدف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران بود.

درنتیجه مقایسه بین ژنوتیپ ها و آلل های پلی مورفیسم ناحیه C/T ۱۰۱۴ در سرطان پستان وگروه کنترل اختلاف معنی‌داری به دست نیامد. هم‌چنین ارتباط معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌های به ارث رسیده به وسیله بیماران با فاکتورهای کلنیکی - پاتولوژیکی بیماری نیز مشاهده نشد.

با وجود نتایج این مطالعه بیان مولکول CCR4 در بسیاری از سرطان‌ها از جمله؛ adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) و peripheral T-cell lymphoma (PTCL) گزارش شده است(۲۹ و۲۶). هرچند بررسی این پلی مورفیسم برای اولین بار بر روی سرطان انجام می‌شود. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران ژاپنی مبتلا به حساسیت پوستی[1] صورت گرفت نیز ارتباطی بین حساسیت به این بیماری و پلی مورفیسم این ناحیه به دست نیامد(۱۹).

با توجه به این که تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها در این پلی مورفیسم مشاهده نشد می‌توان به عوامل زیر به عنوان دلایل احتمالی این تفاوت اشاره نمود؛ مطالعه بر روی جمعیت کمی از بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفته است، بنابراین در صورتی که بررسی بر روی جمعیت بزرگ‌تری از این بیماران صورت گیرد، ممکن است جواب دقیق تر و قابل تفسیرتری به دست آید. پلی‌مورفیسم‌هایی در نواحی دیگر ژن CCR4 شناخته شده است که باعث به ارث بردن ژنوتیپ‌های مختلف می‌شود، با توجه به این که هر کدام از آلل‌های‌های حاصل از این پلی‌مورفیسم‌ها، اثر خود را مستقل از دیگری اعمال نمی‌کنند و میزان بیان ژن به وسیله مجموعه عوامل کنترلی تعیین می‌شود، بنابراین بررسی پلی مورفیسم‌های دیگر این ژن در این بیماران ممکن است بتواند گوشه‌ای از ابهامات موجود در تفاوت بیان ژن در این دو گروه را مرتفع سازد. هم‌چنین ممکن است علاوه بر پلی مورفیسم در ژن این کموکاین ، پلی مورفیسم در ژن کموکاین‌های پیش التهابی دیگری که مشابه CCR4 عمل می‌نمایند یا اعمال اجرایی آنها واسطه عمل CCR4 می‌باشد، در این سرطان نقش داشته باشد. ضمن این که ممکن است پلی‌مورفیسم ناحیه C/T ۱۰۱۴ ژن CCR4 در استعداد ابتلا به سرطان پستان نقش نداشته باشد. پیشنهاد می‌شود اهمیت نقش کموکاین ها در سرطان پستان با تحقیقات بیشتر و افزایش جمعیت مورد مطالعه دنبال شود.

1-Atopic Dermatitis

Archive of SID

www.SID.ir

نتیجه گیری

در مجموع نتایج حاصل از مطالعه حاضر همراهی پلی مورفیسم ژن CCR4 در موقعیت C/T ۱۰۱۴ را با استعداد ابتلا به سرطان سینه در جمعیت جنوب ایران نشان نداد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران بود که با حمایت مالی مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد.

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES

1.Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. Surg Oncol 2002; 10(4):183-92

2.Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. Nat Immunol 2001; 2(2): 102-7.

3.Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. Nat Immunol 2001 ; 2(2): 123-8.

4.Imai T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Yoshie O. The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. J Biol Chem 1997; 272(23): 15036-42.

5.Imai T, Chantry D, Raport CJ, Wood CL, Nishimura M, Godiska R, et al. Macrophage-derived chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor 4. J Biol Chem 1998; 273(3): 1764.

6.Samson M, Soularue P, Vassart G, Parmentier M. The genes encoding the human CC-chemokine receptors CC-CKR1 to CC-CKR5 (CMKBR1-CMKBR5) are clustered in the p21.3-p24 region of chromosome 3. Genomics 1996; 36(3): 522-6.

7.Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model. Cancer Immunol Immunother 2009; 58(8):1195-206.

8.Iellem A, Mariani M, Lang R, Recalde H, Panina-Bordignon P, Sinigaglia F, et al. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. J Exp Med 2001; 194(6): 847-53.

9.Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. Int Immunol 1999; 11(1): 81-8.

10.Godiska R, Chantry D, Raport CJ, Sozzani S, Allavena P, Leviten D, et al. Human macrophage-derived chemokine (MDC), a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells, and natural killer cells. J Exp Med. 1997; 185(9): 1595-604.

11.Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. Nat Immunol 2001; 2(2): 95-101.

12.Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. Cancer Sci 2006; 97(11): 1139-46.

13.Fisher SA, Moody A, Mirza MM, Cuthbert AP, Hampe J, Macpherson A, et al. Genetic variation at the chromosome 16 chemokine gene cluster: development of a strategy for association studies in complex disease. Annals of human genetics. Research Support Non US Gov't 2003; 67(5): 377-90.

14.Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Kusumoto S, Ri M, et al. The CCR4 as a novel-specific molecular target for immunotherapy in Hodgkin lymphoma. Leukemia 2006; 20(12): 21.

15.Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. Blood 2002; 99(5): 1505-11.

16.Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S. Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. Clin Cancer Res 2006; 12(18): 5423-34.

17.Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H ,Iida S, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. Cancer Res 2006; 66(11): 5716-22.

18.Yuan Q, Bromley SK, Means TK, Jones KJ, Hayashi F, Bhan AK, et al. CCR4-dependent regulatory T cell function in inflammatory bowel disease. J Exp Med 2007; 204(6): 1327-34.

19.Tsunemi Y, Sekiya T, Saeki H, Hirai K, Ohta K, Nakamura K, et al. Lack of association of CCR4 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese patients. Acta Derm Venereol 2004; 84(3): 187-90.

20.Breast cancer. http://wwwbcactionorg/Pages/GetInformed/Top10Mythshtml. 2012.

21. Wang Y, Wang W, Gong F, Fu S, Zhang Q, Hu J, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. Arthritis Rheum 2013; 65(3):805-14.

Archive of SID

www.SID.ir

22.Columba-Cabezas S, Serafini B, Ambrosini E, Sanchez M, Penna G, Adorini L, et al. Induction of macrophage-derived chemokine/CCL22 expression in experimental autoimmune encephalomyelitis and cultured microglia: implications for disease regulation. Journal of neuroimmunology 2002; 130(1-2): 10-21.
23.Erfani A. Induced abortion in Tehran, Iran: estimated rates and correlates. Int Perspect Sex Reprod Health 2011; 37(3): 134-42.
24.Wu CS, Wang ST, Liao CY, Wu MT. Differential CCR4 expression and function in cutaneous T-cell lymphoma cell lines. Kaohsiung J Med Sci 2008; 24(11): 577-90.
25. Olkhanud PB, Baatar D, Bodogai M, Hakim F, Gress R, Anderson RL, et al. Breast cancer lung metastasis requires expression of chemokine receptor CCR4 and regulatory T cells. Cancer Res2009;15;69(14):5996-6004.
26.Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1–transformed T cells. Blood 2002; 99(5): 1505-11.
27.Ohshima K, Karube K, Kawano R, Tsuchiya T, Suefuji H, Yamaguchi T, et al. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: Analysis of prognosis. International Journal of Oncology 2004; 25(3): 605.
28.Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al .CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Clinical Cancer Research 2004; 10(16): 5494-500.
29.Ishida T, Inagaki H, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Iida S, et al. CC chemokine receptor 4-positive diffuse large B-cell lymphoma involving the skin: a case report. International Journal of Hematology 2005; 82(2): 148-51.

Archive of SID

www.SID.ir

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Polymorphism in CCR4 Gene (1014 C/T) in Patients with Breast Carcinoma from the South of Iran

Moghaddasi F[1], Haghshenas MR[2], Naeimi S[3]*

[1]Department of biology, Islamic Azad University of Sciences and Research branch, Tehran, Iran , [2]Institute for Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, [3]Department of biology, Islamic Azad University of Kazerun branch, Kazerun, Iran

ABSTRACT

Background & aim: CCR4 gene polymorphism at position C/T1014 has been associated with changes in mRNA stability and is involved expression of this molecule. The aim of this study was to investigate CCR4 gene polymorphism at position 1014 C/T in breast carcinoma patients in southern Iran.

Methods: In this case-control study, 150 women with breast carcinoma and 160 healthy women as controls were included. PCR-RFLP method was used to genotyping of CCR4, receptor gene. The data were analyzed using chi-square and Fisher.

Results: Genotype frequencies of CC, CT and TT, in case group were 57.8, 35.1 & 7.1%, where as in control group showed 54.4, 39.4 & 6.2% respectively. In addition, C and T allele of the cases were, 75.3 & 24.7% and in control group 74.1 & 25.9% respectively ($p>0.05$).

Conclusion: CCR4 gene polymorphism has no role in increasing of susceptibility to breast cancer in the south of Iran population.

Key words: Polymorphism, CCR4, Breast cancer

***Corresponding Author: Naeimi S,** Department of biology, Islamic Azad University of Kazerun branch, Kazerun, Iran
Email: naeimis@kau.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir