تحقیقی

ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/T در 3´UTR ژن E-cadherin و خطر ابتلا به سرطان تخمدان

مهران حیدری اشرافی [۱]، دکتر خدیجه عنصری* [۲]، دکتر وحید ناصح [۳]

۱- کارشناس ارشد زیست شناسی گرایش تکوین جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران.

۲- استادیار، دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران.

۳- استادیار، دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، پرند، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : *سرطان تخمدان دومین سرطان دستگاه تولید مثلی زنان است. یکی از مهم‌ترین ژن‌ها در چرخه Wnt، ژن E-cadherin (CDH1) است که نقش به‌سزایی در اتصال سلولی بازی می‌کند. پروتئین E-cadherin نقش مهمی در چسبندگی بلاستومر و بهم‌پیوستن بافت‌های جنین برعهده دارد. تغییر نوکلئوتیدی در منطقه کدکننده این ژن باعث ابتلا افراد به سرطان تخمدان می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/T 54+ (Rs1801026) در ۳´UTR ژن E-cadherin و خطر ابتلا به سرطان تخمدان انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه مورد – شاهدی، ۱۰۰ نمونه بافت بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بستری در بیمارستان امام‌خمینی و ۱۰۰ نمونه خون افراد سالم مراجعه کننده به بخش انتقال خون به روش PCR-RFLP ارزیابی شدند.*

یافته‌ها : *رابطه آماری معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های CT (P=۰/۱٤، OR=۱/۸۷، ۳۱/٤-۰/۸۱ :95% CI) و TT (P=۰/۲۹، OR=۱/٤٤، ۲/۳۸-۰/۷۳ :95% CI) با خطر ابتلا افراد به سرطان تخمدان یافت نشد. همچنین رابطه آماری معنی‌داری بین هیچ‌یک از ژنوتیپ‌ها با مرحله و درجه سرطان تخمدان مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری : *بین پلی‌مورفیسم C/T 54+ (Rs1801026) در ۳´UTR ژن E-cadherin با خطر ابتلا به سرطان تخمدان ارتباطی وجود ندارد.*

کلید واژه‌ها : *سرطان تخمدان ، E-cadherin ، پلی مورفیسم ، PCR*

* نویسنده مسؤول : دکتر خدیجه عنصری ، پست الکترونیکی onsory@gmail.com

نشانی : اتوبان تهران – ساوه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی، تلفن ۵۶۷۳۳۰۴۹-۰۲۱، نمابر ۶۶۰۷۰۵۰۵

وصول مقاله : ۹۳/۹/۱۵ ، اصلاح نهایی : ۹۳/۱۱/۱۵ ، پذیرش مقاله : ۹۳/۱۱/۲۱

Archive of SID

مقدمه

سرطان تخمدان شایع ترین سرطان دستگاه تولید مثلی در زنان محسوب می‌شود و بالاترین میزان شیوع این بیماری در آمریکا، شمال اروپا و شیوع کمتر آن در ژاپن و کشورهای در حال توسعه گزارش شده است (۱و۲). سالانه حدود ۱۹۰ هزار زن به سرطان تخمدان مبتلا می‌شوند و بیش از ۱۴۰ هزار نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۳). سرطان تخمدان، هشتمین سرطان شایع و دوازدهمین عامل مرگ و میر در ایران محسوب می گردد (۴). این بیماری در اکثر موارد در مراحل پیشرفته قابل درمان است. در حالی که اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شود؛ قابل درمان است. ۷۰ تا ۹۰ درصد از زنان با تشخیص در مراحل اول بیماری، پنج سال پس از تشخیص زنده می‌مانند و میزان بقا در تشخیص مراحل پیشرفته تنها ۳۰-۲۰ درصد است (۵). در ۷۵ درصد موارد به دلیل تشخیص دیرهنگام بیماری، علی‌رغم جراحی های وسیع و شیمی درمانی، امید بقای درازمدت بیمار ناچیز است (۶). بیمارانی که در مراحل بالای سرطان تخمدان قرار دارند؛ با عمل جراحی و شیمی‌درمانی درمان می‌شوند؛ اما با وجود پیشرفت‌های زیاد در زمینه سرطان تنها ۵ درصد زنان مبتلا، در مرحله چهارم بیماری برای پنج سال زنده می‌مانند (۷). به همین دلیل تشخیص بیماری در مراحل اولیه بسیار مهم تلقی می‌شود. تعداد نجات‌یافتگان از سرطان تخمدان تنها بیش از ۳۰ درصد در پنج سال است. در حالی که این تعداد برای سرطان پستان حدود ۷۵ درصد گزارش شده است (۵). بررسی آماری سرطان تخمدان در مناطق مختلف دنیا نشان داده این بیماری در اروپا و آمریکای شمالی شیوع بیشتری داشته و درصد مبتلایان در آفریقای جنوبی به حداقل خود می‌رسد (۸). شیوع این بیماری با افزایش سن شدت می‌یابد؛ به طوری که ۸۰ درصد بیماران بعد از ۴۰ سالگی دچار این بیماری شده و در سنین ۷۵ تا ۷۹ سالگی شیوع این بیماری به حداکثر خود می‌رسد. میزان مرگ و میر در سرطان تخمدان در میان زنان ۶۰ سال و بالاتر افزایش می‌یابد. با نزدیک شدن به سن یائسگی نیز خطر ابتلا به سرطان تخمدان افزایش می‌یابد

www.SID.ir

که می‌تواند به کاهش میزان اووسیت یا سلول‌های زایا مرتبط باشد (۹). علاوه بر سن، در ابتلا افراد به سرطان تخمدان، هورمون‌ها، سابقه خانوادگی، رژیم غذایی، موقعیت شغلی، آلاینده‌های زیست محیطی و جهش های ژنتیکی از عوامل خطر محسوب می‌شوند (۱۰). پیش‌بینی سرطان تخمدان در زنان مسن مشکل‌تر از زنان جوان است (۱۱). یکی از مهم‌ترین ژن‌ها، ژن E-cadherin است که بر روی کروموزوم 16q22.1 قرار دارد و طول Kb ۱۰۰ داشته و شامل ۱۶ اگزون است (۱۰). این ژن سرکوبگر تومور، مهم‌ترین ژن چرخه Wnt است که کدکننده خانواده‌ای از پروتئین‌های اتصال دهنده بوده و باعث چسبندگی بین سلولی می‌شود (۱۲). پروتئین E-cadherin وابسته به کلسیم بوده و برای نگهداری ساختمان بافت و ایجاد اتصالات سلولی سلول‌های اپی‌تلیال ضروری است. این گلیکوپروتئین توسط انواع بافت‌ها بیان می‌شود و نه تنها طی گاسترولاسیون نقش مهمی در اندام‌زایی و نورولاسیون ایفا می‌کند؛ بلکه از طریق بیان خانواده کلاسیک این ژن‌ها باعث چسبندگی سلول‌ها می‌شود (۱۳). پروتئین E-cadherin عضو اصلی پروتئین‌هایی است که از طریق سیتواسکلتون آلفا و بتا کتنین باعث فرایند اتصال سلولی می‌شود و این واکنش برای عملکرد طبیعی سلول ضروری است (۱۴). پروتئین E-cadherin نقش مهمی در چسبندگی بلاستومر داشته و باعث بهم‌پیوستن بافت‌های جنین می‌گردد (۱۵و۱۶). بیان ژن E-cadherin طی تکامل جنینی در غشاء سلول و حتی قبل از تراکم مورولا رخ می‌دهد و به‌طور غیرقطبی در عرض غشاء سلولی پخش می‌گردد (۱۷و۱۸). سلول‌های سرطانی بدخیم توسط چسبندگی ضعیف بین سلولی و همچنین با از دست دادن مورفولوژی بافت اپی‌تلیال و افزایش تحریک سلولی ایجاد می‌شوند (۱۹و۲۰). کنترل چسبندگی و تحریک سلولی یکی از مکانیسم‌های مهم و حیاتی برای جلوگیری از تشکیل و پیشرفت تومور است (۲۱). به همین دلیل از دست رفتن چسبندگی بافت اپی‌تلیال و قطبیت آن هنگام تشکیل مزودرم، باعث تغییر مورفولوژی سلول‌های مزانشیم می‌گردد (۲۲). بنابراین، علاوه بر نقش مهم E-cadherin در سلول‌های طبیعی، این ژن نقش محافظتی در تحول سلول‌های بدخیم، به‌ویژه در پیشرفت تومور ایفا می‌کند (۲۳). بافت اپی‌تلیال بدخیم می‌تواند باعث تغییراتی در چسبندگی سلول‌های سرطانی گردد (۲۴). در تومورهای بدخیم با منشا اپی‌تلیالی، تبدیل اپی‌تلیال به مزانشیم نیز گزارش شده است که این فرایند مشابه فرایند رشد و نمو است؛ با این تفاوت که آنها غیر قابل کنترل هستند. هنگام تکامل جنینی، کاهش بیان E-cadherin باعث آغاز یک برنامه پیچیده‌ای می‌شود که در آن سلول‌های فیبروبلاست برنامه تهاجم خود را به دیگر بافت‌ها شروع می‌کنند (۲۵). ایجاد تغییرات در بیان ژن E-cadherin مانند خاموش شدن این ژن، جهش و یا مکانیسم‌های دیگر که در اتصالات (Adherens) سلولی دخیل هستند؛ برای سلول‌های سرطانی گزارش شده است. در تومورهای انسانی از قبیل کبد، سینه و پروستات، کاهش بیان E-cadherin با از بین رفتن مورفولوژی بافت اپی‌تلیال و همچنین متاستاز همراه بوده که نشان‌دهنده افزایش پتانسیل سلول‌ها برای سرطانی شدن است (۱۱و۲۶). سرکوب بیان این ژن عامل اصلی در اختلال چسبندگی سلول - سلول است و از دست دادن عملکرد آن با تهاجم و متاستاز همراه است (۲۰). کاهش بیان ژن E-cadherin با گسترش و تمایز سرطان در مطالعه حیوانی همراه بوده است (۲۱). نتایج مطالعه انجام شده روی مراحل ابتدایی رشد سرطان پستان که میزان این پروتئین کاهش یافته بود؛ نشان داد افزایش بیان مجدد E-cadherin با افزایش غلظت پروتئین‌های آلفا و بتا کتنین همراه است (۲۲). پلی‌مورفیسم C→T در توالی cDNA، در نوکلئوتید ۲۷۹۷ ژن E-cadherin ۵۴ نوکلئوتید فرودست کدون پایانی TAG قرار گرفته است. اگرچه عملکرد ۵۴CT+ 3´UTR نامشخص است؛ ولی مطالعات انجام شده حاکی از آن است که این نوع پلی‌مورفیسم با ابتلا افراد به انواع سرطان‌ها ارتباط دارد (۲۷). 3´UTR در منطقه غیرقابل ترجمه قرار دارد؛ اما می‌تواند در پایداری mRNA نقش داشته باشد. به‌طوری که Keirsebilck در مطالعات in vitro نشان داد کاهش بیان پروتئین E-cadherin به علت ناپایداری mRNA در نتیجه پلی‌مورفیسم در منطقه غیرقابل ترجمه این ژن است (۲۸). از طرفی مطالعات انجام شده حاکی از آن است که 3´UTR ممکن است در بیان ژن‌های دیگر نیز نقش داشته باشد (۲۷). این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/T +54 (Rs1801026) در ۳´UTR ژن E-cadherin و خطر ابتلا به سرطان تخمدان انجام گردید.

روش بررسی

در این مطالعه مورد - شاهدی ۱۰۰ نمونه بافت بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بستری در بیمارستان امام‌خمینی و ۱۰۰ نمونه خون افراد سالم مراجعه کننده به بخش انتقال خون در سال‌های ۹۱-۱۳۸۹ به روش PCR-RFLP ارزیابی شدند.

دو گروه از لحاظ سن با یکدیگر همسان شدند. تمامی آزمودنی ها فرم رضایت‌نامه شرکت آگاهانه در مطالعه را امضا کردند.

استخراج DNA: استخراج DNA از نمونه خون گروه کنترل و نمونه بافت بیماران مبتلا به سرطان تخمدان توسط روش فنل-کلروفرم انجام شد. بدین ترتیب که به قطعه نازکی از بافت ۵۰۰ میکرولیتر از بافر TE اضافه و هموژنایز گردید و یا به ۵۰۰ میکرولیتر از خون، بافر لیزکننده گلبول قرمز اضافه نموده و بعد از پیپتاژ گلبول‌های قرمز لیز شدند. پس از سانتریفیوژ به مدت ۲ دقیقه با دور ۷۰۰۰ rpm، محتویات میکروتیوپ را خالی و

Archive of SID

www.SID.ir

۴۰۰ میکرولیتر بافر لیز کننده غشا هسته را اضافه کرده و پیپتاژ گردید تا رسوب با بافر حل و غشا هسته لیز شده و DNA خارج شد. سپس ۱۰۰میکرولیتر Nacl اشباع و ۶۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن اضافه و به مدت ۲ دقیقه با دور ۷۰۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید تا دو فاز تشکیل شد. مایع رویی که حاوی DNA بود را به میکروتیوپ تمیز انتقال داده و به آن ۸۰۰ میکرولیتر اتانول مطلق سرد اضافه و پیپتاژ گردید. یک دقیقه با دور ۸۰۰۰ rpm سانتریفیوژ کرده و مایع رویی دور ریخته شد و میکروتیوپ خشک گردید. سپس ۵۰ میکرولیتر بافر TE به آن اضافه و به‌مدت ۲۴ ساعت در دمای منفی ۴ درجه سانتی گراد قرار داده شد و با سانتریفیوژ برای مدت یک دقیقه DNA را آماده برای راندن روی ژل الکتروفورز گردید.

PCR-RFLP: تکثیر 3´UTR ژن E-cadherin توسط پرایمرهای اختصاصی انجام شد. توالی پرایمرهای اختصاصی زیر انجام گرفت.

F-5′-CAGACAAAGACCAGGACTAT-3´
R-5′-AAGGGAGCTGAAAAACCACCAGC-3´

مراحل PCR شامل دمای اولیه ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه، دمای ۶۴ درجه سانتی‌گراد به عنوان دمای Annealing، دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد هر یک به مدت یک دقیقه برای ۳۰ سیکل و دمای نهایی ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۵ دقیقه درنظر گرفته شد. سپس محصول PCR در 3´UTR ژن E-cadherin به طول 172-bp توسط آنزیم محدودالاثر PmacI (Bio lab, New England) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت مورد برش آنزیمی قرار گرفت و بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد بررسی شد.

داده ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-19 تجزیه و تحلیل شدند. توصیف داده‌ها با میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد انجام شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون کای اسکوئر، رگرسیون لجستیک، Odds Ratio و Confidence Interval (CI) در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ استفاده گردید.

یافته‌ها

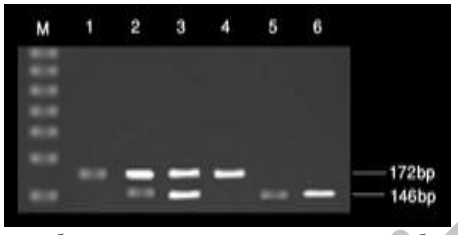
سن گروه مورد ۷۲- ۳۰ سال (۱۳/۰۲±۴۷/۲۵ سال) بود و زنان ۳۷ و ۳۸ ساله بیشترین درصد ابتلا را داشتند. سن گروه شاهد ۸۱- ۳۰ سال (۱۲/۶۶±۴۵/۸۶ سال) بود و زنان ۳۲ و ۳۷ ساله بیشترین درصد افراد مورد مطالعه را تشکیل داده بودند.

۳۸ درصد از بیماران در مرحله یک سرطان تخمدان قرار داشتند و ۳۹ درصد دچار درجه سه بیماری بودند (جدول یک). ارتباط آماری معنی‌داری بین ژنوتیپ بیماران با مرحله و درجه بیماری یافت نشد.

جدول ۱ : اطلاعات مربوط به بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بستری شده در بیمارستان امام‌خمینی تهران طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۹

متغیر		درصد (n=۱۰۰)
مرحله	۱	۳۸
	۲	۱۸
	۳	۳۱
	٤	۱۳
درجه	۱	۲٦
	۲	۳۵
	۳	۳۹

نتایج به دست آمده از آنالیز PCR-RFLP به وسیله آنزیم PmacI بر روی 3´UTR ژن E-cadherin قطعاتی به طول ۱۷۲ و ۱۴۶ جفت باز به عنوان آلل هتروزیگوت (CT) و ۱۴۶ جفت باز به عنوان آلل هموزیگوت (CC) را نشان داد (شکل یک).



شکل ۱ : آنالیز RFLP ژن E-cadherin با استفاده از آنزیم Pmac1 M : مارکر (۱۰۰bp)، ردیف ۱ و ٤ ژنوتیپ TT(۱۷۲bp)، ردیف ۲ و ۳ ژنوتیپCT (۱۷۲bp و ۱٤٦)، ردیف ۵ و ٦ ژنوتیپ CC (۱٤٦bp)

فراوانی حاملین ژنوتیپ CT در بین بیماران ۱۷درصد و در بین افراد سالم ۲۱ درصد بود (P=۰/۱۴، OR=۱/۸۷، ۰/۸۱-۴/۳۱ :95% CI). فراوانی ژنوتیپ TT در بین بیماران ۵۸ درصد و در بیماران افراد سالم ۶۸ درصد بود. رابطه آماری معنی‌داری بین این ژنوتیپ و خطر ابتلا به سرطان تخمدان مشاهده نشد (P=۰/۲۹، OR=۱/۴۴، ۰/۷۳-۲/۳۸ :95% CI).

رابطه مستقیمی بین حاملین ژنوتیپ‌های CT ، TT و خطر ابتلا به سرطان تخمدان یافت نشد (جدول ۲).

جدول ۲ : توزیع آلل‌های بیماران مبتلا به سرطان تخمدان بستری شده در بیمارستان امام‌خمینی تهران و گروه سالم طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۹

ژنوتیپ	گروه مورد درصد (n=۱۰۰)	گروه شاهد درصد (n=۱۰۰)	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	p-value
CC	۲۵	۱۱	۱	
CT	۱۷	۲۱	۱/۸۷ (۰/۸۱-٤/۳۱)	۰/۱٤
TT	۵۸	٦۸	۱/٤٤ (۰/۷۳-۲/۸۳)	۰/۲۹

Archive of SID
www.SID.ir

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه ارتباط مستقیم و معنی‌داری بین ژنوتیپ CT و TT در 3´UTR ژن E-cadherin و سرطان تخمدان یافت نشد.

تحقیقات نشان داده تبدیل نوکلئوتید A به G در کدون AGC→GGC در موقعیت ۸۲۸ ژن، منجر به جایگزینی گلایسین با سرین می گردد و این تغییر نوکلئوتیدی با افزایش خطر ابتلا به این نوع سرطان همراه است (۲۳). همچنین دو پلی‌مورفیسمی که با تغییر نوکلئوتیدی همراه است؛ در منطقه پروموتور ژن E-cadherin شناسایی شده است که این SNPها به کرات در تومورهای مختلف انسانی گزارش شده‌اند (۲۴). یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها تبدیل C به A در جایگاه شروع رونویسی ژن E-cadherin است و رونویسی از آلل A کمتر از آلل C صورت می گیرد (۲۴). دومین تغییر نوکلئوتیدی گزارش شده G به A در جایگاه آغاز رونویسی پروموتور ژن E-cadherin است که این نوع پلی‌مورفیسم هیچ اثری روی فعالیت رونویسی نداشته است (۲۵).

در مطالعه انجام شده روی پلی مورفیسم ژن E-cadherin و رابطه آن با سرطان تخمدان نیز هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم در این ژن و سرطان اپی‌تلیال تخمدان گزارش نشد. در این جمعیت نشان داده شد بر اثر ایجاد پلی‌مورفیسم در پروموتور بخش 3´UTR ژن E-cadherin ، خطر ابتلا به بیماری در حاملین ژنوتیپ‌های CC و CT را افزایش نداده است (۲۷). همراستا با این تحقیق، در مطالعه انجام شده روی ۱۵۲ بیمار مبتلا به اندومتریوز در جمعیت چین، رابطه مستقیمی بین خطر ابتلا به این بیماری با حضور پلی‌مورفیسم در ژن E-cadherin وجود نداشت (۱۱). بررسی خطر ابتلا به سرطان گاستریک در اثر پلی‌مورفیسم در پروموتور ژن E-cadherin که در جمعیت چین انجام شده؛ نشان‌دهنده عدم ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم در این ژن و خطر ابتلا به این بیماری است (۲۹). در حالی که حضور این پلی‌مورفیسم در جمعیت تایوانی نشان‌دهنده افزایش خطر ابتلا به سرطان گاستریک در حاملین این نوع ژنوتیپ است (۳۰). در مطالعه انجام شده بر روی ۳۱۴ بیمار مبتلا به سرطان یوروتلیال در جمعیت چین، بین خطر ابتلا افراد به این بیماری و پلی‌مورفیسم در ژن E-cadherin، هیچ ارتباط معنی‌داری گزارش نشد (۳۱). همچنین مطالعه بر روی خطر ابتلا به سرطان اپی‌تلیال تخمدان در اثر پلی‌مورفیسم در این ژن در جمعیت چین نشان داده تفاوت معنی‌داری بین این بیماری و پلی‌مورفسیم در ژنE-cadherin وجود ندارد (۲۶و۳۲). در مطالعه انجام شده روی جمعیت کره، هیچ ارتباط معنی‌داری بین خطر ابتلا به سرطان گاستریک در اثر پلی‌مورفیسم ژن E-cadherin گزارش نشد (۳۰). در حالی که در مطالعه انجام شده روی ۱۹۶ بیمار مبتلا به سرطان معده در جمعیت تایوان، بین خطر ابتلا به این بیماری و پلی‌مورفیسم در ژن E-cadherin رابطه مستقیمی وجود داشت و این خطر با افزایش سن، عفونت هلیکوباکترپیلوری و مصرف الکل و سیگار در این بیماران رو به افزایش بوده است (۳۳و۳۴). همچنین خطر ابتلا به سرطان معده در اثر پلی‌مورفیسم در ژن E-cadherin در مطالعه دیگر انجام شده روی جمعیت چین نیز افزایش نشان داده و این خطر با مصرف الکل، سیگار و عفونت هلیکوباکترپیلوری در این بیماران افزایش نشان داده است (۲۲). در مطالعه دیگری که Wu و همکاران در جستجوی یافتن ارتباط بین ژنوتیپ CT در 3´UTR این ژن انجام دادند؛ ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات در جمعیت مورد مطالعه گزارش شد (۳۵). همچنین در مطالعه دیگری که Tsai و همکاران بر روی بیماران با کلیه سنگ‌ساز از نوع اگزالات کلسیم انجام دادند؛ ارتباط مستقیم این بیماری با حضور این پلی‌مورفیسم گزارش شد (۳۶). در مطالعه دیگری روی تغییرات تک نوکلئوتیدی C→A در پروموتور ژن E-cadherin نیز رابطه مستقیمی در ابتلا افراد به سرطان پروستات گزارش شد (۳۷). نتایج حاصله از تحقیقات بر روی بیماران مبتلا به سرطان معده در چین هم گویای همین نوع رابطه است (۳۳). در حالی که این رابطه معنی دار بر روی بیماران مبتلا به سرطان روده در جمعیت تایوان مشاهده نشد (۳۸). نتیجه مطالعه Qi-Wen بر روی جمعیت آسیایی نیز نمایانگر عدم وجود رابطه مستقیمی با حضور این پلی‌مورفیسم در مبتلایان به سرطان کولورکتال بود (۳۹). در حالی که حضور این پلی‌مورفیسم در بیماران لهستانی باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان گردید (۷).

تحقیقات انجام شده برای یافتن رابطه بین پلی‌مورفیسم در 3´UTR ژن E-cadherin و ابتلا افراد به انواع سرطان‌ها از جمله سرطان تخمدان در جمعیت‌های مختلف با یکدیگر تفاوت داشته که نشان‌دهنده اهمیت این ژن است. لذا پیشنهاد می گردد در مطالعات بعدی ارتباط این نوع پلی‌مورفیسم با انواع سرطان‌ها با استفاده از تعداد نمونه‌های بیشتر بررسی شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که بین پلی‌مورفیسم +54 C/T (Rs1801026) در ۳´UTR ژن E-cadherin با خطر ابتلا به سرطان تخمدان ارتباطی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای مهران حیدری اشرافی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته زیست‌شناسی گرایش تکوین جانوری از دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند بود. بدین‌وسیله از کارکنان بخش جراحی زنان و زایمان بیمارستان امام‌خمینی تهران به خاطر جمع‌آوری نمونه‌ها صمیمانه سپاسگزاری می‌نماییم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29. doi: 10.3322/caac.20138

2. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin and the risk of ovarian cancer: a case-control analysis. Gynecol Oncol. 2011 Nov;123(2):200-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.06.038

3. Köstner K, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3511-36.

4. Arab M, Khayamzadeh M, Mohit M, Hosseini M, Anbiaee R, Tabatabaeefar M, et al. Survival of ovarian cancer in Iran: 2000-2004. Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Oct-Dec;10(4):555-8.

5. Born HJ, Kühnert E, Halberstadt E. [Diagnosis of fetal ovarian cysts. Follow-up or differential diagnosis?]. Ultraschall Med. 1997 Oct; 18(5):209-13. [Article in German]

6. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and epithelial ovarian cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Dec;16(12):2566-71.

7. Horne HN, Sherman ME, Garcia-Closas M, Pharoah PD, Blows FM, Yang XR, et al. Breast cancer susceptibility risk associations and heterogeneity by E-cadherin tumor tissue expression. Breast Cancer Res Treat. 2014 Jan; 143(1):181-7. doi: 10.1007/s10549-013-2771-z

8. Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. J Can Res Ther. 2007; 3: 225-30. doi: 10.4103/0973-1482.38998

9. Pawlik P, Mostowska A, Lianeri M, Sajdak S, Kędzia H, Jagodzinski PP. Folate and choline metabolism gene variants in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. Mol Biol Rep. 2012 May;39(5):5553-60. doi: 10.1007/s11033-011-1359-0

10. Cook J. Family history of ovarian cancer. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2002; 12(1): 47-51. doi: http://dx.doi.org/10.1054/cuog.2001.0232

11. Li Y, Liang J, Kang S, Dong Z, Wang N, Xing H, et al. E-cadherin gene polymorphisms and haplotype associated with the occurrence of epithelial ovarian cancer in Chinese. Gynecol Oncol. 2008 Feb;108(2):409-14.

12. Gallin WJ, Sorkin BC, Edelman GM, Cunningham BA. Sequence analysis of a cDNA clone encoding the liver cell adhesion molecule, L-CAM. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 May; 84(9):2808-12.

13. Deng QW, He BS, Pan YQ, Sun HL, Xu YQ, Gao TY, et al. Roles of E-cadherin (CDH1) genetic variations in cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(8):3705-13.

14. Cook LS, Kamb ML, Weiss NS. Perineal powder exposure and the risk of ovarian cancer. Am J Epidemiol. 1997 Mar; 145(5): 459-65.

15. Bukholm IK, Nesland JM, Børessen-Dale AL. Re-expression of E-cadherin, α-catenin and β-catenin, but not of γ-catenin, in metastatic tissue from breast cancer patients. The Journal of Pathology. 2000; 190(1): 15-19. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200001)190:1<15::AID-PATH489>3.0.CO;2-L

16. Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherins as modulators of cellular phenotype. Annu Rev Cell Dev Biol. 2003;19:207-35.

17. Berx G, Staes K, van Hengel J, Molemans F, Bussemakers MJ, van Bokhoven A, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). Genomics. 1995 Mar; 26(2): 281-9.

18. Rietmacher D, Brinkmann V, Birchmeier CA. A targeted mutation in the mouse E-cadherin gene results in defective preimplantation development. Proc Natl Acad Sci USA. 1995; 92(3):855-59.

19. Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Aug; 91(17):8263-7.

20. Donna A, Crosignani P, Robutti F, Betta PG, Bocca R, Mariani N, et al. Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms. Scand J Work Environ Health. 1989 Feb;15(1):47-53.

21. Fleming TP, Javed Q, Hay M. Epithelial differentiation and intercellular junction formation in the mouse early embryo. Dev Suppl. 1992:105-12.

22. Barth AI, Näthke IS, Nelson WJ. Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes and signaling pathways. Curr Opin Cell Biol. 1997 Oct;9(5):683-90.

23. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. Science. 1997 Mar; 275(5307):1787-90.

24. Peifer M, Polakis P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis--a look outside the nucleus. Science. 2000 Mar; 287(5458):1606-9.

25. Efstathiou JA, Liu D, Wheeler JM, Kim HC, Beck NE, Ilyas M, et al. Mutated epithelial cadherin is associated with increased tumorigenicity and loss of adhesion and of responsiveness to the motogenic trefoil factor 2 in colon carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Mar; 96(5):2316-21.

26. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Boyd J. Mutations of the E-cadherin gene in human gynecologic cancers. Nat Genet. 1994 May; 7(1):98-102.

27. Lin HJ, Tsai FJ, Hung P, Chen WC, Chen HY, Fan SS, et al. Association of E-cadherin gene 3'-UTR C/T polymorphism with primary open angle glaucoma. Ophthalmic Res. 2006;38(1):44-8.

28. Keirsebilck A, Van Hoorde L, Gao Y, De Bruyne G, Bruyneel E, Vermassen P, et al. Mechanisms of downregulation of transfected E-cadherin cDNA during formation of invasive tumors in syngeneic mice. Invasion Metastasis. 1998;18(1):44-56.

29. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am J Pathol. 2004 May; 164(5):1511-8.

30. Wu M, Huang Sh, Chang Y, Lin M, Shun CT, Chang M, et al. Association of the -160 C→A promoter polymorphism of E-cadherin gene with gastric carcinoma risk. American Cancer Society. 2002; 94(5): 1443-8.

31. Chu CM, Chen CJ, Chan DC, Wu HS, Liu YC, Shen CY, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer a case-control study based on direct sequencing analysis. World J Surg Oncol. 2014; 12: 80. doi: 10.1186/1477-7819-12-80

32. Tsukino H, Kuroda Y, Nakao H, Imai H, Inatomi H, Kohshi K, et al. E-cadherin gene polymorphism and risk of urothelial cancer. Cancer Lett. 2003 May; 195(1):53-8.

33. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. Lab Invest. 1999 Apr;79(4):459-65.

34. Suzuki H, Komiya A, Emi M, Kuramochi H, Shiraishi T, Yatani R, et al. Three distinct commonly deleted regions of

Archive of SID

www.SID.ir

chromosome arm 16q in human primary and metastatic prostate cancers. Genes Chromosomes Cancer. 1996 Dec;17(4):225-33.

35. Wu HC, Lai MT, Wu CI, Chen HY, Wan L, Tsai FJ, et al. E-cadherin gene 3'-UTR C/T polymorphism is associated with prostate cancer. Urol Int. 2005;75(4):350-3.

36. Tsai FJ, Wu HC, Chen HY, Lu HF, Hsu CD, Chen WC. Association of E-cadherin gene 3'-UTR C/T polymorphism with calcium oxalate stone disease. Urol Int. 2003;70(4):278-81.

37. Chang Z, Zhou H, Liu Y. Promoter methylation and polymorphism of E-cadherin gene may confer a risk to prostate cancer: a meta-analysis based on 22 studies. Tumour Biol. 2014 Oct; 35(10):10503-13. doi: 10.1007/s13277-014-2323-0

38. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole TR, Evans DG, Jankowski JA, et al. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. Hum Mol Genet. 1999 Apr;8(4):607-10.

39. Deng QW, He BS, Pan YQ, Sun HL, Xu YQ, Gao TY, et al. Roles of E-cadherin (CDH1) genetic variations in cancer risk: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(8):3705-13.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Paper

Association of C/T polymorphism in 3´UTR of E-cadherin gene with ovarian cancer risk

Heydari Ashrafi M (M.Sc)[1], Onsory Kh (Ph.D)*[2], Naseh V (Ph.D)[3]

[1]M.Sc in Developmental Biology, Biology Department, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran. [2]Assistant Professor, Ph.D in Molecular Genetics, Biology Department, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran. [3]Assistant Professor, Ph.D in Veterinary Physiology, Biology Department, Parand Branch, Islamic Azad University, Parand, Iran.

Abstract

Background and Objective: Ovarian cancer is the second most common gynecological malignancy. One of the most important genes in Wnt signaling pathway is E-cadherin (CDH1), which is involved in epithelial cell-cell interaction and plays an important role in the establishment and maintenance of intercellular adhesion, cell polarity and tissue architecture. E-cadherin codes a group of connector proteins which caused to intercellular adhesion. It has an important role in adhesion of blastomere and ability to bind fetal tissues. Nucleotide change in the coding region of this gene may lead to develop ovarian cancer. This study was conducted to evaluate the association of +54C/T (Rs1801026) 3´UTR of E-cadherin gene polymorphism with ovarian cancer risk.

Methods: This case-control study was done on 100 tissue samples of patients with ovarian cancer as cases and 100 age-matched healthy women as control in Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran. The E-cadherin gene polymorphism was determined by using the PCR-RFLP method.

Results: There was no association between CT (95% CI: 0.81-4.31; OR=1.87; P<0.14) and TT (95% CI: 0.73-2.38; OR=1.44; P<0.29) genotypes and ovarian cancer. No association was found between genotypes with grade and stage of cancer.

Conclusion: There is no correlation between +54C/T (Rs1801026) 3´UTR of E-cadherin gene polymorphism with ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer, E-cadherin gene, Polymorphism, PCR

*** Corresponding Author: Onsory Kh (Ph.D), E-mail: onsory@gmail.com**

Received 6 Dec 2014 **Revised** 5 Jan 2015 **Accepted** 11 Jan 2015

Archive of SID

Cite this article as: Heydari Ashrafi M, Onsory Kh, Naseh V. [Association of C/T polymorphism in 3´UTR of E-cadherin gene with ovarian cancer risk]. J Gorgan Uni Med Sci. Spring 2016; 18(1): 94-100. [Article in Persian]

www.SID.ir