مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۰ ، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۱
صفحه: ۴۲۸-۴۲۰

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 20, No. 4, Sep- Oct 2012
Pages: 420-428

مطالعه پلی‌مورفیسم پروموتر ژن Survivin(SNP-31G/C) در مبتلایان به سرطان پستان (در شمال‌غرب کشور)

محمدعلی حسین‌پور فیضی*[۱]، مهدیه رجحان نژاد[۲]، ناصر پولادی[۳]، پروین آذرفام[۴]، وحید منتظری[۵]، منیژه حلیمی[۶]

۱ـ استاد رادیوبیولوژی گروه زیست شناسی، دانشگاه تبریز
۲ـ کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه تبریز
۳ـکارشناسی ارشد علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان
۴ـ کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه تبریز
۵ـ استاد گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۶ـ استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۸/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۴/۸

چکیده

مقدمه: ژن survivin به عنوان مهارکننده آپوپتوز نقش مهمی در رشد و پیشرفت سرطان پستان دارد. بیان متمایز این ژن در سلول‌های توموری برخلاف سلول‌های نرمال بالغ و ارتباط بیان بالای survivin و فرم‌های بدخیم توموری آن را به عنوان مارکرمولکولی در تشخیص و پیش‌آگهی سرطان مطرح نموده است. مکانیسم دقیق بیان بالای آن در بعضی از سرطان‌ها هنوز ناشناخته است. این احتمال وجود دارد که تعدادی از پلی‌مورفیسم‌ها در این ژن منجر به تولید یا فعالیت خارج ازکنترل آن گردند. یک پلی‌مورفیسم معمول که به طور گسترده‌ای مطالعه شده در ناحیه ۳۱- ژن قرار گرفته و طبق گزارشات بر روی بیان survivin و استعداد ابتلا به انواع سرطان‌ها تأثیرگذار است. در این مطالعه همبستگی پلی‌مورفیسم ژنتیکی ۳۱G/C- پروموتر survivin و سرطان پستان در شمال غرب ایران بررسی شده است.

روش بررسی: در این مطالعه مورد ـ شاهدی، پلی‌مورفیسم ۳۱- G/C نمونه‌های خونی ۹۴ زن بیمار همراه با ویژگی‌های پاتولوژیکی آنها و۸۲ زن سالم توسط روش PCR-RFLP و توالی یابی مستقیم مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که فراوانی ژنوتیپی در بیماران مبتلا به سرطان برای ژنوتیپ‌های GG، GC و CC به ترتیب ۵۰٪، ۴۶/۸٪ و ۳/۲٪ و در افراد کنترل ۵۰٪، ۴۵/۱٪ و ۴/۹٪ به دست آمد. همچنین فراوانی آلل C در بیماران ۲۶٪ و در افراد کنترل ۲۷٪ بود. از لحاظ آماری هیچ ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ‌های تغییریافته (CC و CG) و سرطان پستان یافت نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ارتباط قابل توجهی بین پلی‌مورفیسم ۳۱- با خطر ابتلاء به سرطان پستان و شرایط بالینی بیماری در جمعیت مورد مطالعه وجود نداشته باشد.

واژه‌های کلیدی: ژن Survivin، پلی مورفیسم، سرطان پستان، آپوپتوز

* (نویسنده مسئول)؛تلفن: ۳۳۶۲۲۸۰ -۰۴۱۱، پست الکترونیکی: pourfeizi@eastp.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در زنان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان بعد از سرطان ریه است(۱). طبق آمار کل کشور، در ایران نیز سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان محسوب شده و سالانه قریب به ۶۱۶۰ مورد جدید یافت می‌شود که ۱۰۶۳ نفر نیز از این بیماری فوت می‌کنند(۱). از جمله ژن‌هایی که در رشد خارج از کنترل تعدادی از سرطان‌ها مانند سرطان پستان دخیل است ژن survivin می‌باشد که کوچکترین عضو از خانواده پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز است که با نام‌های BIRC5, EPR-1, API4 نیز شناخته می‌شود. از لحاظ ساختاری survivin در میان خانواده IAP (که از عمل کاسپازهای فعال ممانعت می‌کنند) یک عضو منحصر به فرد است که تنها یک دامین BIR دارد و فاقد دامین CARD(Caspase Activation Recruitment Domain) می‌باشد. تا کنون در هشت SNP درون DNA ژنومی ۳/۴ کیلو بازی survivin شناسایی شده است. وجود دومین BIR در این ژن به آن خاصیت مهارکنندگی کاسپازها را داده و منجر به مهار آپوپتوز القا شده با Fas و Bax می‌گردد. عمل آنتی‌آپوپتوتیکی survivin با اتصال ویژه آن به کاسپازهای ۳ و ۷ و ۹ می‌باشد. Survivin در طول میتوز با توبولین برهم کنش داده و در دوک میتوزی قرار می‌گیرد. بنابراین گفته می‌شود نقش مهمی در تنظیم میتوز دارد(۲). بیان این ژن توسط چرخه سلولی تنظیم شده و در میتوز به اوج خود (۴۰ برابر) می‌رسد. این ژن دارای چهار اگزون اصلی E1, E2, E3, E4، چهار اگزون مخفی 2B, 2a, 3B, 3a و سه اینترون می‌باشد. به لحاظ ساختار پروتئینی، دارای یک دامین BIR (Baculovirus IAP Repeat) و یک مارپیچ آلفای طویل در انتهای کربوکسیل بوده و در محلول به صورت دیمر موجود است. در اینترفاز این ژن از طریق یوبی کوئیتینه شدن و تخریب وابسته به پروتئازوم از بین می‌رود(۶-۳). پروموتر survivin غنی از GC بوده (CPG island) و مانند سایر ژن‌های بیان شونده در G2/M دارای جعبه‌های متعارف (Cell cycle dependent elements and cell cycle CDE/CHR homology region) می‌باشد که رونویسی دوره‌ای آن را کنترل نموده و به طور بالقوه به عنوان عناصر بازدارنده G1 عمل می‌کنند(۷-۳). ژن Survivin، یک پروتئین درون سلولی ۱۴۲ آمینواسیدی با وزن ۱۶/۵ KDa را رمزدهی می‌کند(۱۰-۸). survivin یک پروتئین متصل شونده به توبولین در محل سانترومر است که جهت تقسیم سلولی ضروری می‌باشد، به طوری که ممانعت از بیان آن توسط SiRNA باعث توقف در تکثیر سلولی می‌گردد. بنابراین اختلال در عملکرد survivin منجر به میتوز سازماندهی نشده و مرگ جنینی می‌شود(۷،۱۱). این پروتئین معمولاً در سیتوپلاسم قرار می‌گیرد و بیان نابه‌جا و یا بالای آن با پیش‌آگهی بد همراه است. survivin با محرک‌های آپوپتوزی القا شده توسط اینترلوکین۳ (IL3)، Fas(CD95)، Bax، تومور نکروزیس فاکتورα، کاسپازها، داروهای ضدسرطان و اشعه ایکس مقابله می‌نماید. survivin هسته‌ای می‌تواند در پیشبرد تکثیر سلول در اکثر موارد دخیل باشد، در حالی که نوع سیتوپلاسمی ممکن است در کنترل بقای سلول شرکت داشته باشد(۳،۱۲).

survivin به عنوان یک پروتئین انکوفتال توصیف می‌شود و بیان بالای آن در بافت‌های جنینی در مقایسه با عدم بیان آن در بافت‌های بالغ تمایز یافته نرمال (به غیر از تیموس، سلول‌های بنیادی Cd34+ مغز استخوان و اپی‌تلیوم پایه‌ای کولون انسان، همچنین غشای مخاطی معده انسان و رت) و بازگشت به سطوح جنینی در بافت‌های توموری نشان داده شده است. این الگوهای بیان اختصاصی پیشنهاد می‌کنند که survivin نقش مهمی در تکوین، تومورزایی و قابلیت زیست سلول توموری بازی می‌کند. اطلاعات کمی درباره مکانیسم‌های تنظیم کننده بیان این ژن وجود دارد(۱۳،۱۴). تعدادی از پلی‌مورفیسم‌ها در پروموتر ژن survivin ممکن است فعالیت این ژن را تحت تأثیر قرار دهند. یک پلی‌مورفیسم معمول که به طور گسترده‌ای مطالعه شده است در ناحیه ۳۱- ژن درموتیف CDE/CHR پروموتر قرار گرفته و طبق گزارشات بر روی بیان survivin در سرطان‌های متعددی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

تأثیرگذار است(۸). مطالعات قبلی نشان داده است که تخریب عملکردی موتیف‌های CDE/CHR به دلیل پلی‌مورفیسم، در ارتباط با فعالیت پروموتور و افزایش بیان survivin در هر دو سطح mRNA و پروتئین می‌باشد. بنابراین پلی‌مورفیسم ژنتیکی در بدخیمی‌های انسانی نقش مهمی دارد(۱۵). در این مطالعه همبستگی پلی‌مورفیسم ژنتیکی ۳۱G/C- پروموتر survivin را که در ناحیه CDE/CHR پروموتر قرار دارد با سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

در این مطالعه مورد ـ شاهدی جهت بررسی توزیع پلی‌مورفیسم ۳۱- در ناحیه پروموتری ژن survivin از خون وریدی ۸۲ فرد کنترل سالم (بدون پیشینه خانوادگی هر نوع سرطان در خویشاوندان درجه ۱ و ۲ و در محدوده سنی ۶۷-۲۱ سال) و ۹۴ بیمار نمونه‌گیری صورت گرفت. از هر فرد مقدار 5cc خون گرفته شد و در فالکون‌های حاوی EDTA، به عنوان ماده ضدانعقادکننده، ریخته شد و سپس فالکون‌ها به آرامی تکان داده شدند تا مخلوط شوند و از تشکیل لخته‌های خونی جلوگیری شود. نهایتاً نمونه‌ها در فریزر نگهداری شدند. استخراج DNA از نمونه‌های خون کامل با روش نمک اشباع انجام گرفت. جهت بررسی پلی‌مورفیسم ۳۱G/C- ابتدا قسمتی از پروموتر ژن BIRC5 به طول ۳۲۹ جفت باز با استفاده از پرایمرهای مخصوص تکثیر داده شد. غلظت آغازگرهای مورد نیاز برای واکنش PCR (Lab cycler، آلمان) ۱میکروگرم در میکرولیتر می‌باشد که پس از تهیه این غلظت در آزمایشگاه در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. هر واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۲ میکرولیتر ۱۰x بافر، ۰/۸ میکرولیتر mgcl2، ۰/۲ میکرولیتر dNTP، ۰/۱۸ میکرولیتر DNA پلیمراز Tag (کیمیا شیمی، آلمان)، ۱ میکرولیتر از هر کدام از آغازگرها (OD=۱۰)، ۵۰ نانوگرم DNA ژنومی انجام شد. شرایط بهینه دمایی جهت انجام عمل PCR به صورت ذیل می‌باشد: ۱ـ مرحله واسرشت‌سازی اولیه در دمای ۹۵°c به مدت ۲ دقیقه انجام گرفت. ۲ـ به دنبال آن هر کدام از مراحل واسرشت‌سازی ثانویه، هم سرشتی و گسترش به ترتیب در دمای ۹۵°c به مدت ۲۰ ثانیه، ۵۸°c به مدت ۱۰ ثانیه و ۷۲°c به مدت ۲۰ ثانیه در ۳۲ سیکل تکرار شدند. ۳ـ مرحله گسترش نهایی در ۷۲°c به مدت ۳ دقیقه انجام شد.

پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR (Fazabiotech، آلمان)(۱۶):

پرایمر رفت: ۵′-GTTCTTTGAAAGCAGTCGAG-۳′

پرایمر برگشت: ۵′- TGTAGAGATGCGGTGGTCCT-۳′

پس از انجام واکنش PCR، محصولات بر روی ژل آگارز ۲ درصد (ژن فناوران، ایران) الکتروفورز شدند و بعد از تأیید واکنش PCR، این محصولات با استفاده از آنزیم MSPI مورد برش قرار گرفتند. در این مطالعه۱۰-۸ میکرولیتر از محصولات PCR توسط آنزیم محدودگر 5U MSPI (۰/۱ میکرولیتر) و ۲ میکرولیتر NEBuffer ۴ (New England Biolabs, USA) در ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت یک شبانه روز هضم و بعد از الکتروفورز روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪ با نیترات نقره (Merck, Germany) رنگ آمیزی شدند. جایگاه شناسایی آنزیم 5'…CCGG…3' می‌باشد. در اثر شناسایی و برش جایگاه مذکور دو قطعه ۱۱۵bp و ۲۱۴bp به طور نرمال حاصل می‌شود. با توجه به طول باندهای ایجاد شده به سهولت ژنوتیپ نمونه‌های مورد بررسی تعیین گردیدند. به این صورت که اگر جایگاه پلی‌مورف در ناحیه ۳۱- در هر دو کروموزوم موجود باشد فرد دارای ژنوتیپ CC خواهد بود و پس از الکتروفورز محصولات حاصل از برش قطعات ۱۲۰، ۱۱۵، ۹۴ جفت بازی را روی ژل نشان خواهند داد(شکل ۱).

همچنین جهت بررسی صحت آنالیز ژنوتیپی، مقدار ۲۵۰-۲۰۰ میکرولیتر محصول PCR از ۱۱ نمونه جمع‌آوری شد و جهت انجام توالی‌یابی به شرکت فزاپژوه تهران(Fazabiotech.com) ارسال گردید (شکل ۲). با انجام توالی‌یابی و مقایسه توالی‌ها با توالی مرجع، پلی‌مورف A/G نیز در بعضی از نمونه‌ها مشاهده شد.

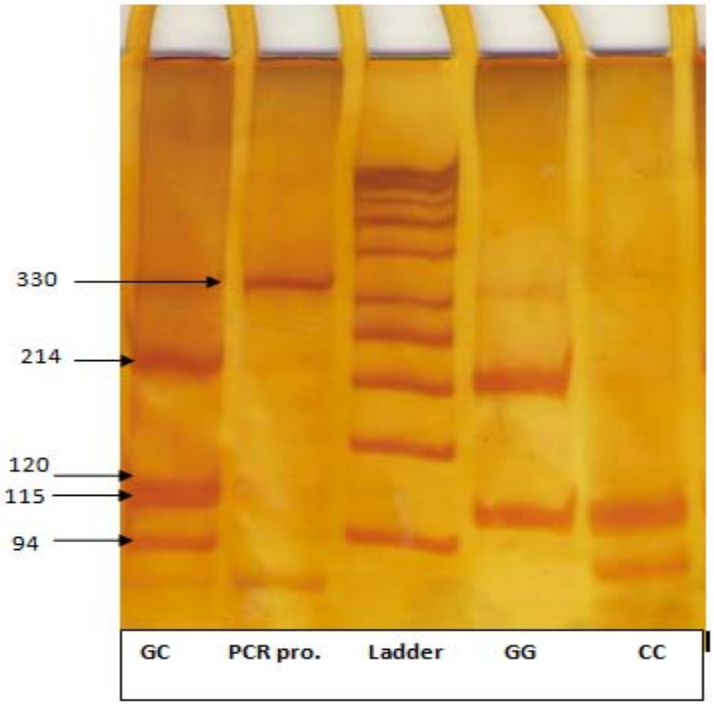
نتایج آزمایشات با کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۵و

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

تست Fisher مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه سطح معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۹۴ بیمار مطالعه شده، ۴۷ بیمار ژنوتیپ GG، ۴۴ بیمار ژنوتیپ CG و ۳ بیمار ژنوتیپ CC را نشان دادند. همچنین از ۸۲ فرد گروه کنترل، ۴۰ نفر ژنوتیپ GG، ۳۶ نفر ژنوتیپ CG و ۴ نفر ژنوتیپ CC را دارا بودند. فراونی ژنوتیپی در دو گروه کنترل و بیمار برای ژنوتیپ‌های G/G، G/C و C/C به ترتیب ۵۰٪، ۴۵/۱٪ و ۴/۹٪ و در افراد سرطانی به ترتیب ۵۰٪، ۴۶/۸٪ و۳/۲٪ می‌باشد. فراوانی آللی نیز در گروه کنترل برای آلل‌های C و G به ترتیب ۲۷٪، ۷۲٪ و در افراد بیمار ۲۶٪ و۷۳٪ برآورده شده است (Pvalue=۰/۸۶). فراوانی آلل C در دو گروه کنترل و بیمار تفاوت چندانی نداشت.

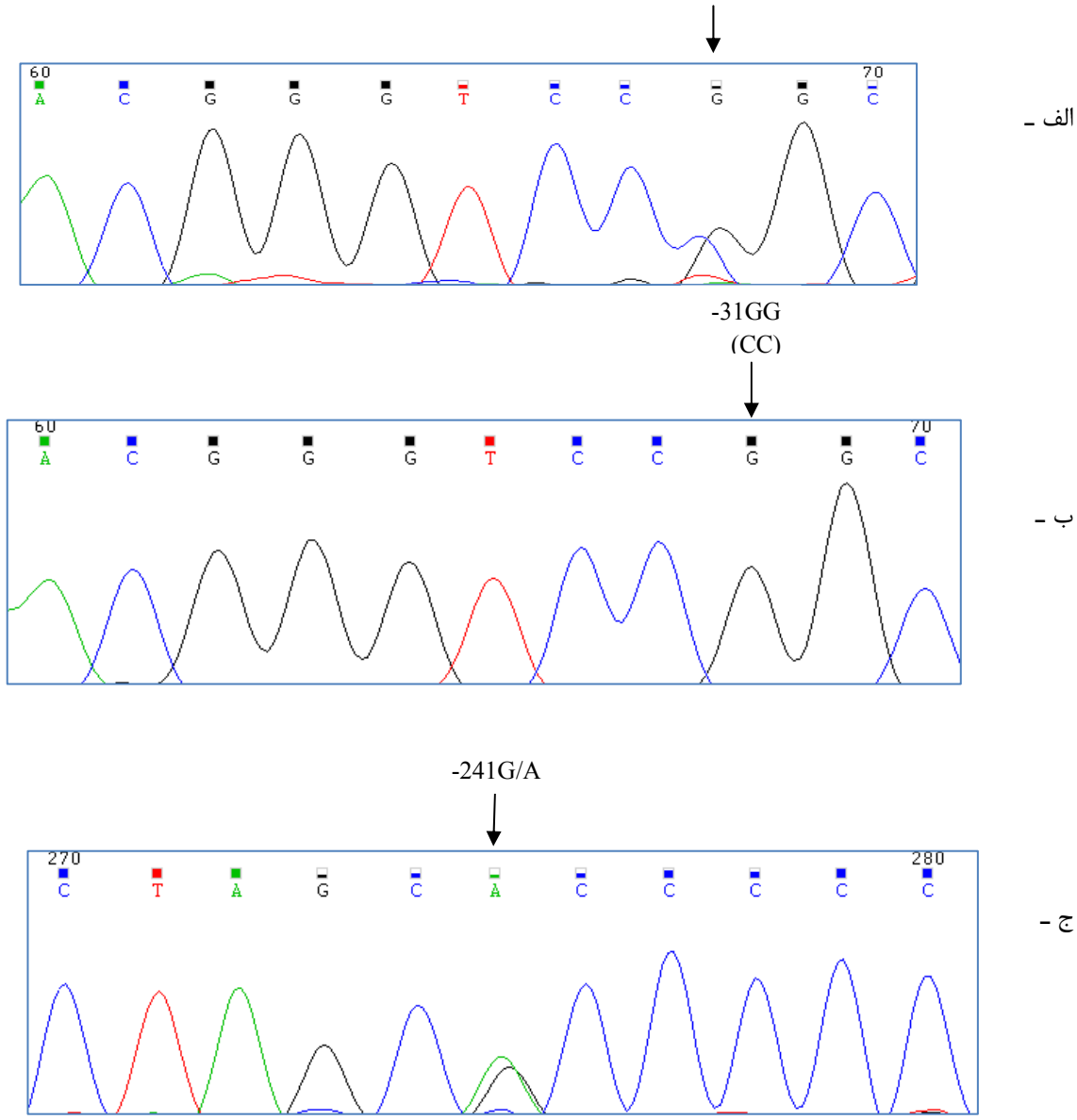


شکل ۱: الکتروفورز محصولات حاصل از برش آنزیم MSPI بر روی ژل آکریل آمید ۱۰٪ در سه فرد بیمار. از چپ به راست: چاهک اول: ژنوتیپ CG با چهار جایگاه برشی ؛ چاهک دوم محصول PCR؛ چاهک سوم: Ladder که مارکر اندازه ۵۰ جفت بازی می باشد؛ چاهک چهارم: ژنوتیپ GG با دو جایگاه برشی در یک فرد شامل باندهای ۲۱۴ و ۱۱۵؛ چاهک پنجم: ژنوتیپ CC با سه جایگاه برشی با باندهای ۱۲۰ و ۱۱۵ و ۹۴

ارتباط معنی‌داری بین توزیع ژنوتیپی و پلی‌مورفیسم در هر دو گروه دیده نشد (CI=٪۹۵ و Pvalue =۰/۸۴) فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم در حالتی که هر دو آلل جهش یافته است (C/C) در گروه بیمار ۳/۲٪ به دست آمد که تفاوت چندانی با گروه کنترل نداشت (۴/۹٪). در کل جمعیت مورد مطالعه نیز فراوانی ژنوتیپیC/C، ۸/۱٪ جمعیت را تشکیل داد. ژنوتیپ C/C در ۳/۲٪ بیماران مشاهده و در مقایسه با دو ژنوتیپ دیگر در هر دو گروه به ندرت دیده شد. بین گزارش پاتولوژی و فراوانی ژنوتیپی و آللی با پلی‌مورفیسم ۳۱- ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد و تنها بین درجه تومور و nodal involvement ارتباط قابل توجهی مشاهده گردید (Pvalue=۰/۰۳). به عبارت دیگر درجه خاصی از تومور تمایل به متاستاز در غده‌های لنفاوی داشت.

علاوه بر پلی‌مورفیسم G/C در موقعیت ۳۱- (نسبت به کدون شروع ATG)، پلی‌مورفیسم A/G نیز در ناحیه ۲۴۱- پروموتر بعد از توالی یابی محصولات PCR و مقایسه توالی‌ها در دو نمونه مشاهده گردید(شکل ۲).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]



شکل ۲: توالی‌های(sequencing) سه نمونه (از ناحیه ۲۶۶ـ تا ۶۳+ پروموتر survivin) الف) فردی سالم با ژنوتیپ هتروزیگوت GC ب) فرد بیمار با ژنوتیپ هموزیگوت CC (پرایمرF) و دارای پلی مورفیسم ج) یک فرد سالم با پلی مورفیسم G/A ۲۴۱ـ

بحث

ژن survivin انسانی به طول ۱۴۷۹۶ جفت باز در ناحیه تلومری کروموزوم ۱۷بر روی باند q25 قرار داشته و پروتئینی با وزن مولکولی ۱۶/۵ کیلو دالتون و طول ۱۴۲ اسید آمینه کد می‌کند. survivin یک مهارکننده آپوپتوتیک می‌باشد، که نقش مهمی در تنظیم چرخه سلولی ایفا می‌کند و احتمالاً در پیشرفت سرطان هم نقش دارد. یک پلی‌مورفیسم معمول در پروموتر ژن survivin(-31GC) می‌باشد که بر اساس یافته‌های قبلی در بیان این ژن تأثیرگذار است و خطری جهت ابتلا به سرطان به شمار می‌آید(۱۷).

با توجه به نرخ بالای شیوع سرطان سینه در جنس مؤنث و عدم وجود تومور مارکر مناسب، نیاز به یک مارکر ملکولی ایده‌آل و سریع وجود دارد که بتواند در تصمیم‌گیری‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

تشخیصی و اتخاذ درمان مناسب در کنار سایر روش‌های پاتولوژیکی کاربرد داشته باشد. طی مطالعات اخیر بر روی بیان و پلی‌مورفیسم ژن survivin ارتباط بین این ژن و انواعی از سرطان‌ها شامل: سرطان تخمدان، لوسمی میلوئید مزمن، سرطان ریه، سرطان کولورکتال اسپورادیک، سرطان مری، کارسینومای دهانه رحم و درجه پیشرفتگی تومورها تشخیص داده شده است. از سوی دیگر ارتباط این ژن با مقاومت به درمان‌های مختلف نیز بررسی شده است. survivin یک تومور مارکر پذیرفته شده است، اما نقش‌های متفاوت پلی‌مورفیسم در آن توضیح داده نشده است. شاید پلی‌مورفیسم در این ژن به تفاوت‌های موجود در مسیرهای کارسینوژنز انواع مختلف سرطان‌های انسانی نسبت داده شود(۷). ژن survivin در بعضی از بافت‌های نرمال انسان بیان می‌شود و نقش ویژه‌ای در روندهای فیزیولوژیکی تعداد زیادی از ارگان‌ها و سلول‌های انسانی دارد. به عنوان مثال در بافت‌های نرمال معده (Gastric)، در حفظ یکپارچگی موکوس معده نقش دارد و کاهش موکوس آن باعث ایجاد زخم‌های شدید معدوی می‌گردد(۱۵). این ژن به فراوانی در بافت‌های جنینی بیان می‌شود، ولی بیان آن در بافت‌های بالغ نرمال به استثنای چند بافت بالغ نظیر تیموس و جفت قابل ردیابی نمی‌باشد. همچنین بیان این ژن برای تومور بسیار اختصاصی بوده و محصول آن به فراوانی در عمده تومورها یافت می‌شود(۵،۱۳،۱۸،۱۹). با به کارگیری هضم آنزیمی توسط آنزیم MSPI با جایگاه شناسایی CCGG جهش در منطقه ۳۱- پروموتر survivin در رده‌های سلولی سرطانی مختلف و گروه کنترل مشاهده شد. این جهش در موتیف CDE/CHR قرار گرفته است و باعث تغییر در بر هم کنش پروتئین DNA در ناحیه DNAای CDE و تخریب عملکرد این موتیف شده است که با افزایش فعالیت پروموتر در بعضی از سرطان‌ها در ارتباط است(۷،۲۰). لذا در این مطالعه با بررسی پلی‌مورفیسم ۳۱- ژن survivin و زمینه ژنتیکی افراد، همراهی این پلی‌مورفیسم با تومورهای سینه با استفاده از RFLP_PCR و سکانسینگ محصولات PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. برخلاف نتایج به دست آمده در شمال‌غرب کشور، Xu و همکاران پلی‌مورفیسم G/C را در سلول‌های نرمال اپی‌تلیال سینه مشاهده نکردند(۲۱). بر طبق گزارشات این گروه و Wagner و همکاران G/C ۳۱- یک پلی‌مورفیسم عملکردی در پروموتر survivin است(۱۶).

همچنین بر خلاف نتایج حاصل از این پژوهش در گزارشات Qin Chao و همکاران که بر روی یک جمعیت چینی انجام شده تفاوت معنی‌داری بین فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی بین دو گروه کنترل و بیمار، قابل مشاهده بود و افرادی که ژنوتیپ C/C داشتند در مقایسه با افرادی که ژنوتیپ‌های G/C و G/G را دارا بودند، حساسیت بیشتری به سرطان کلیه نشان دادند. بر طبق گزارش این گروه عدم تعادل پیوستگی پلی‌مورفیسم ۳۱G/C- در ژن survivin با rs ۳۷۶۴۳۸۴ (برطبق اطلاعات HapMap) در هر دو جمعیت چینی و قفقازی یافت شد(۲۲). این نتایج مشابه با نتایج به دست آمده از گزارش Rohit Upadhyay می‌باشد. این گروه ارتباط قابل توجهی بین پلی‌مورفیسم ۳۱G/C- و حساسیت به سرطان مری در جمعیت شمال هند مشاهده نمودند، گر چه ارتباطی بین پیش بینی و پیش آگهی این بیماری با پلی‌مورفیسم یافت نشد(۲۳).

پلی مورفیسم ژنتیکی در بدخیمی‌های انسانی نقش مهمی را داراست. بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر پلی‌مورفیسم G/C در ناحیه ۳۱- پروموتور survivin از اهمیت اندکی در تومورزایی برخوردار است. یافته‌های Borbely و همکاران نیز عدم ارتباط این پلی‌مورفیسم و پیشرفت سرطان Cervical را نشان می‌دهد. این نتایج متفاوت و گاهی ضد و نقیض، احتمالاً به نوع تومورها و تفاوت‌های قومی و قبیله‌ای بستگی دارد(۲۰،۲۴،۲۵). به دلیل محدودیت‌هایی از قبیل تعداد نمونه‌ها و نبود امکان دسترسی مجدد به نمونه‌های تخریب شده و یا پرونده بعضی از بیماران، مطالعات وسیع‌تری با تعداد نمونه‌های بیشتر در جمعیت‌های متفاوت مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد ژنوتیپ‌های C/C و G/C و همچنین آلل جهش یافته C در پروموتر survivin همراهی قابل توجهی با

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

سرطان پستان حداقل در جمعیت مطالعه حاضر نداشته باشد. شاید مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دیگری در فعالیت مجدد و از تنظیم خارج شده پروموتر survivin نقش داشته باشند. همچنین نباید تفاوت پلی‌مورفیسم‌ها را در بین نژادهای مختلف نادیده گرفت.

Referencse:

1- Akbari ME, Mirzaei HR, Soori H. ***5 year survival of breast cancer in Shohada_e_ Tajrish and Jorjani hospitals.*** Hakim Res J 2006; 9(2): 39-44. [Persian]

2- Vergran F, Boidot R, Oudin C, Defrain C, Rebucci M, Lizard_Nacol S. ***Association of P53 gene alterations with the expression of antiapoptotic surviving splice variants in breast cancer.*** Ocongene 2007; 26(2): 290-7.

3- Quhtit A, Matrouguni K, Bengrine A, Koochekpour S, Zerfaoui M, Yousief Z. ***Survivin is not only a death encounter but also a survivial protein for invading tumor Cells.*** Front Bio Sci 2007; 12: 1260-70.

4- Vietri MT, Cioffi M, Sessa M, Sica V, Molinari AM. ***Identification of the novel survivin splicing variant 3alpha in acute myeloid leukemia***. Submitted(Sep-2005) to the EMBL/ Gen Bank/DDBJ data bases.

5- Altieri DC. ***Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer***. Prog Cell Cycle Res 2003; 5: 447-52.

6- Pennati M, Folini M, Zaffaroni N. ***Targeting survivin in cancer therapy: fullfileed promises and open questions***. Carcinogenesis 2007; 28(6): 1133-9.

7- Jang JS, Kim KM, Kang KH, Choi JE, Lee WK, Kim CH, et al. ***Polymorphisms in the survivin gene and the risk of lung cancer.*** Lung Cancer 2008; 60(1): 31-9.

8- Altieri DC. ***Validating surivivin as a cancer therapeutic target***. Nat Rev Cancer 2003; 3(1): 46-54.

9- Li F. ***Role of surivivin***. ***versatile modulation of cell division and opoptosis in cancer***. Oncogence 2005; 22: 8581-9.

10- Verdicia MA, Huang H, Dutil E, Kiaser DA, Hunter T, Noel JP. ***Structur of the human antiopoptosis protein surivivin reveales a dimeric arrangement***. Nat Struct Biol 2000; 7(7): 602-8.

11- Altieri DC. ***The case for surviving as a regulator of microtubule dynamics and cell_death decisions***. Curr Opin Cell Biol 2006; 18: 609-15.

12- Sah NK, Khan Z, Khan GJ, Bisen PS. ***Structural, functional and therapeutic biology of surviving***. Cancer lett 2006; 244(2): 164-71.

13- Mahmoodabadi A. ***Breast cancer with simple language***. Mashhad: Kerdgari; 2008.p. 5-63. [Persian]

14- Mahtani RL. ***Colorectal cancer and tumor markers***. Caring 4 Cancer.[Cited 2007 Dec 10]. Available from:www: caring 4 cancer. Com/go/colorectal/treatments/colorectal_cancer_and_tumor_markers.htm.

15- Yang L, Zhu H, Zhou B, Gu H, Yan H, Tang N, et al. ***The association between the survivin C_31G***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

polymorphism and gastric cancer risk in a chinese population. Dig Dis Sci 2009; 54(5): 1021-8.

16- Wagner M, Schmelz K, Dörken B, Tamm I. ***Epigenetic and genetic analysis of the survivin promoter in acute myeloid leukemia***. Leuk Res 2008; 32(7): 1054-60.

17- Gazouli M, Tzanakis N, Rallis G, Poulos GT. ***Survivin_31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer***. Int J Coloerctal Dis 2009; 24(2): 145-50.

18- Altieri DC. ***Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer***. Oncogene 2003; 22(53): 8581-9.

19- Ito Y, Yoshida H, Uruno T, Nakano K, Miya A, Kobayashi K. ***Survivin expression is significantly linked to the dedifferentiation of thyroid carcinoma***. Oncol Rep 2003; 10(5): 1337-40.

20- Zhang M, Yang J, Li F. ***Transcriptional and post_ transcriptional controls of survivin in cancer cells: novel approaches for cancer treatment***. J Exp Clin Cancer Res 2006; 25(3): 391-402.

21- Xu Y, Fang F, Ludewig G, Jones G, Jones D. ***A mutation found in the promoter region of the human survivin gene is correlated to over expression of survivin in cancer cells***. DNA Cell Biol 2004; 23(7): 527-37.

22- Qin C, Cao Q, Li P, Ju X, Wang M, Chen J, et al. ***Functional promoter_ 31G>C variant in survivin gene is associated with risk and progression of renal cell cancer in a chinese population.*** Plos one 2012; 7(1): e28829.

23- Upadhyay R, Khurana R, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B. ***Role of survivin gene promoter polymorphism (−31G>c) in susceptibility and survival of esophageal cancer in northern India***. Ann Surg Oncol 2011; 18(3): 880-7.

24- Yang X,·Xiong G, Chen X, Xu X, Wang K, Fu Y, et al. ***Polymorphisms of survivin promoter are associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma***. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135(10): 1341-9.

25- Borbély AA, Murvai M, Szarka K, Kónya J, Gergely L, Hernádi Z, Veress G. ***Survivin promoter polymorphism and cervical carcinogenesis.*** J Clin Pathol 2007; 60(3): 303-6.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

The Study of Survivin Gene Promoter Polymorphism (-31G/C) in Breast Cancer in North West of Iran

Hossein Pour Feizi MA(PhD)*[1], Rojhan Nejad M(MSc)[2], Pouladi N(MSc)[3], Azarfam P(MSc)[4], Montazeri V(MD)[5], Halimi M(MD)[6]

[1,2]*Department of Biology, Tabriz University, Tabriz, Iran*
[3]*Department of Biology, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran*
[4]*Department of Medical Physics, Tabriz University, Tabriz, Iran*
[5]*Department of General Surgery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[6]*Department of Pathology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

Received: 2 Nov 2011 ***Accepted:*** 29 Jun 2012

Abstract

Introduction: Survivin gene, as an apoptosis inhibitor, plays an important role in development of breast cancer. The differential expression of survivin in cancer versus normal adult cells as well as an association between high expression of survivin and aggressive tumors has led to use of survivin as a molecular marker for diagnosis and prognosis of tumors. The underlying mechanism of survivin over expression in cancers is not recognized yet. There is a probability that some polymorphisms in this gene can result in uncontrolled manner of this gene. The C-31G, a widely studied polymorphism in the survivin promoter, could de-repress the cell cycle- dependent transcription of survivin gene, resulting in over expression of survivin. In this hospital- based, case- control study, we aimed to investigate the correlation between the genetic polymorphism of -31G/C, surviving promoter, and breast cancer (BC) in North West of Iran.

Methods: In this case–control study, the -31G/C single nucleotide polymorphism (SNP) of survivin promoter in peripheral blood samples was collected from 94 breast cancer patients with pathologically confirmed BC and 82 healthy subjects. The data were analyzed by polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and gene sequencing.

Results: Statistical analysis showed that within breast cancer patients, genotype frequencies were 50%, 46.8% and 3.2% for -31G/G, -31G/C and -31C/C genotypes respectively, whereas they were 50%, 45.1% and 4.9 % for -31G/G, -31G/C and -31C/C genotypes in healthy individuals. Also the frequencies for -31 C allele were 26% and 27% in the cases and controls respectively. No statistically significant association was found between breast cancer and the variant genotypes (CC and CG).

Conclusion: It seems that there was no significant association between -31G/C polymorphism, BC, and clinicopathological characteristics in the population of our study.

Keywords: Survivin Gene, Genetic Polymorphism, Breast Cancer, Apoptosis

This paper should be cited as:
Hossein Pour Feizi MA, Rojhan Nejad M, Pouladi N, Azarfam P, Montazeri V, Halimi M. ***The study of survivin gene promoter polymorphism (-31G/C) in breast cancer in north west of Iran***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012; 20(3): 420-28.

Corresponding author: Tel: +98 4113362280, Email: pourfeizi@eastp.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]