

اهمیت بالینی پلیمورفیسم ژن مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ در مبتلایان سرطان پستان از شمال غرب ایران

مهردیه یونسی^۱، محمدعلی حسین پور فیضی^{۲*}، ناصر پولادی^۳

چکیده

مقدمه: گزارش شده پلیمورفیسم شایع 4G/5G در پروموتر ژن مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) در سطح بیان PAI-1 تأثیر دارد و با توجه به شواهدی که پیشرفت سرطان پستان را با افزایش سطح PAI-1 همراه می‌داند، ارزیابی ارتباط بین این پلیمورفیسم و وضعیت بالینی بیماران مبتلا به سرطان پستان معقول و منطقی به نظر می‌رسد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی- تحلیلی شامل ۱۶۰ بیمار غیرخوشاوند از جمعیت شمال غرب ایران است که بر اساس معیارهای بالینی مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده اند و در طی مطالعه قبلی پلیمورفیسم 4G/5G PAI-1 آنها تعیین شده بود. جهت بررسی ارتباط این پلیمورفیسم با علائم بالینی و آسیب شناختی، از آزمون دقیق فیشر و نرمافزار SPSS با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد.

نتایج: در رابطه با پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G تمام ویژگی‌های اعلام شده از سرطان پستان، که روی شدت بیماری مؤثر هستند مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G با چند عامل مرسوم از جمله اندازه تومور، متاستاز به غدد لنفاوی و مرحله تومور ارتباط مثبت دارد.

نتیجه‌گیری: داده‌های ما نشان می‌دهد که بیماران با ژنتیپ 5G/5G بیشتر مستعد ابتلا به توسعه سرطان پستان هستند، در حالی که افراد با ژنتیپ‌های 4G/4G و 4G/5G حساسیت پایین‌تری به گسترش سرطان پستان دارند؛ بنابراین آلل 4G به احتمال زیاد، دارای یک نقش محافظتی در برابر توسعه سرطان پستان در جمعیت مورد مطالعه ما است.

واژه‌های کلیدی: پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G، سرطان پستان، وضعیت بالینی

۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز

۲- استاد رادیوبیولوژی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز

۳- استادیار زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید صدوقی آذربایجان، تبریز

* (نویسنده مسئول): تلفن: +۹۸۴۱۳۳۳۵۲۱۶۱، پست الکترونیکی: pourfeizi@eastp.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۵/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۲۷

مقدمه

درمانی مناسب، ما را بر آن داشت تا ارتباط این پلیمورفیسم با ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به سرطان پستان از جمعیت شمال غرب ایران را مورد مطالعه و بررسی قرار دهیم که نتایج به دست آمده حاکی از ارتباط پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G با برخی ویژگی‌های بالینی و همچنین افزایش خطر توسعه بیماری در حاملان ژنتیپ 5G بود.

روش بورسی

این مطالعه توصیفی-تحلیلی شامل ۱۶۰ بیمار غیرخویشاوند از جمعیت شمال غرب ایران می‌باشد که بر اساس تست‌های غربالگری و تست‌های تشخیصی مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده بودند(۱۲) و در طی مطالعه قبلی پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G آن‌ها تعیین و مورد بررسی قرار گرفته بود(۱۳). حجم نمونه با توجه به تعداد بیماران مراجعه کننده به متخصصان در طی سال‌های گذشته و سایر مقالات موجود در این زمینه انتخاب گردید. از آنجایی که اطلاعات ۳۵ نفر از بیماران ناقص بود از مطالعه کنار گذاشته شدند و تنها اطلاعات بالینی و آسیب شناختی ۱۲۵ بیمار مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

به طور خلاصه برای بررسی پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G در طی مطالعه قبلی مراحل زیر انجام گرفت(۱۴). ابتدا رضایت نامه کتبی از تمام بیماران اخذ و نمونه‌گیری از خون وریدی صورت گرفت، سپس DNA ژنومی با روش نمک اشباع استخراج شد و هر نمونه برای پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G با استفاده از سیستم تکثیر مقاوم به جهش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (ARMS-PCR) تکثیر گردید(جدول ۱) (۴،۱۴). محصولات PCR در ژل آگارز٪۲ الکتروفورز و با رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید رؤیت شدند. ژنوتیپ افراد با توجه به قطعات تکثیر شده توسط آغازگرها در طی واکنش PCR در سه گروه 4G/4G و 5G/5G و 4G/5G طبقه‌بندی شدند. برای اطمینان از صحت نتایج به دست آمده از کنترل‌های مثبت و منفی برای هر تست استفاده شد، همچنین تعدادی از نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب و با استفاده از روش تعیین توالی مورد بررسی قرار گرفتند.

سیستم فعال کننده پلasmidنوژن شامل عوامل پروتئولیتیکی است که توسط سلول‌های سرطانی منتشر شده و می‌تواند ماتریکس خارج سلولی را کاهش، تهاجم را افزایش و منجر به متاستاز تومور شود(۱،۲). این سیستم شامل فعال کننده پلasmidنوژن نوع بافتی(TPA)، فعال کننده پلasmidنوژن نوع اوروکینازی(UPA)، گیرنده اوروکیناز(UPAR) و مهارکننده‌های فعال کننده پلasmidنوژن PAI-1 و PAI-2 است(۳،۱).

PAI-1 یک عنصر کلیدی در مهار فیبرینولیز به وسیله غیرفعال کردن فعال کننده پلasmidنوژن نوع بافتی و نوع اوروکینازی است(۴-۶). PAI-1 نه تنها مانع از سیستم تجزیه فیبرین می‌شود بلکه در مهاجرت سلول، تهاجم و مدولاسیون از چسبندگی سلول در طول پروسه‌های التهابی نیز نقش دارد (۴،۶). ژن PAI-1 انسانی بر روی بازوی بلند کروموزوم هفت واقع شده و شامل نه اگزون و هشت اینtron است، حدود ۵۰ کیلو دالتون گلیکوپروتئین و متعلق به ابر خانواده بازدارنده پروتئیناز سرین است که بازدارنده فیزیولوژیک اصلی سیستم محسوب می‌گردد(۱،۴،۷). PAI-1 توسط اندوتلیوم عروقی سنتز می‌شود و همچنین در پلاکت‌ها نیز وجود دارد(۴،۸).

در میان واریانتهای ژن PAI-1، پلیمورفیسم 4G/5G به دلیل محل آن در پرومتر ژن و نقش احتمالی آن در تنظیم رونویسی اغلب مورد مطالعه بوده است(۱،۹). تا به امروز مطالعات مولکولی متعددی برای بررسی ارتباط پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G و خطرات انواع مختلف تومور شامل سرطان پستان، تخمدا، کلورکتال، آندومتر و سایر سرطان‌ها در جمعیت‌های گوناگون صورت گرفته است(۱۰،۱۱). نتایج حاصل از متانالیزهای انجام شده نشان می‌دهد که، به احتمال زیاد پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G منجر به استعداد ابتلا به سرطان به ویژه در میان نژاد قفقازی می‌گردد، همچنین ممکن است آلل 4G با افزایش خطر ابتلا به سرطان آندومتر و کلورکتال نیز در ارتباط باشد(۱۰،۱۱). از سوی دیگر نرخ بالای شیوع سرطان پستان در جمعیت مؤنث و عدم وجود نشانگرهای مولکولی مناسب و سریع جهت تشخیص و اتخاذ روش‌های

جدول ۱: شرایط واکنش PCR

تعداد سیکل	مرحله	درجة حرارت (°C)	مدت زمان (دقیقه و ثانیه)
۱ سیکل	Initial Denaturation	۹۵	۳'
	Denaturation	۹۵	۲۰"
۳۰ سیکل	Annealing	۵۵	۲۰"
	Extension	۷۲	۳۰"
۱ سیکل	Final Extension	۷۲	۳'

قرار گرفت. به این صورت که در مورد پلی‌مورفیسم PAI-1 4G/5G تمام ویژگی‌های اعلام شده از سرطان پستان را که روی شدت بیماری مؤثر است مورد مطالعه و بررسی قرار دادیم. برای این منظور، فرکانس‌های ژنوتیپی و آللی بیماران با / بدون ویژگی‌های بالینی خاص مورد مقایسه قرار گرفتند. بررسی‌های انجام گرفته در رابطه با سن و سمت در گیر از پستان هیچ‌گونه ارتباط آماری معنی‌داری را در جمعیت مورد مطالعه ما به همراه نداشت. همچنین نتایج نشان داد که ژنوتیپ هتروزیگوت 4G/5G در بیماران با اندازه تومور (T3, T1) (به ترتیب $P=0.047$ و $P=0.000$)، متاستاز به غدد لنفاوی (N0) ($P=0.009$) و مرحله تومور (IIA, IIIA و IIIB) (به ترتیب $P=0.030$, $P=0.045$ و $P=0.005$) به طور قابل توجهی بالاتر بود. ژنوتیپ هموزیگوت 5G/5G نیز به طور قابل توجهی با اندازه تومور (T3) ($P=0.002$)، متاستاز به غدد لنفاوی (N2, N0) (به ترتیب $P=0.019$, $P=0.006$) و مرحله تومور (IIA, IIIA و IIIB) (به ترتیب $P=0.016$, $P=0.025$ و $P=0.043$) ارتباط داشت. جدول ۲ توزیع ژنوتیپ و آلل بین بیماران مبتلا به سرطان پستان با / بدون ویژگی‌های خاص را نشان می‌دهد.

از سوی دیگر، ویژگی‌های بالینی و آسیب شناختی تومورها توسط یک پاتولوژیست تعیین و برای تحقیقات بیشتر ثبت گردید. مرحله‌بندی تومور با توجه به سیستم مرحله‌بندی TNM(تومور- گره- متاستاز) کمیته مشترک سرطان آمریکا انجام گرفت (۱۵). بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم با ویژگی‌های بالینی شامل سن، سمت در گیر از پستان، اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و مرحله تومور از طریق آزمون دقیق فیشر و نرمافزار SPSS نسخه ۱۶، با $P<0.05$ به لحاظ آماری معنی‌دار مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. نسبت شانس OR و فاصله اطمینان CI در سطح اطمینان ۹۵٪ برای تمام داده‌ها محاسبه شد. همچنین از آزمون کای دو جهت بررسی تعادل هاردی واینبرگ استفاده گردید.

نتایج

از ۱۶۰ بیمار واجد شرایط شناخته شده تنها اطلاعات ۱۲۵ بیمار کامل بود و در مطالعه بکار گرفته شد. از دلایل اصلی عدم مشارکت برخی نمونه‌ها می‌توان به ناقص بودن پرونده پاتولوژی بیمار اشاره کرد. در طی مطالعه قبلی ژنوتیپ نمونه‌ها تعیین گردید و در مطالعه حاضر ارتباط این ژنوتیپ‌ها با علائم پاتولوژی بیماران مورد مطالعه و بررسی

جدول ۲: توزیع ژنتیپ و آلل بین بیماران مبتلا به سرطان پستان با / بدون ویژگی های خاص

۵G	4G	5G/5G	4G/5G	4G/4G	علائم
سایز تومور					
۲۶(۵۴/۱۶)	۲۲(۴۵/۸۳)	۶(۲۵)	۱۴(۵۸/۳۳)	۴(۱۶/۶۶)	دارا
۱۱۴(۵۶/۴۳)	۸۸(۴۳/۵۶)	۲۱(۲۰/۷۹)	۷۲(۷۱/۲۸)	۸(۷/۹۲)	فاقد
۰/۷۳۲	۰/۸۱۹	۰/۵۸۵	*۰/۰۴۷	۰/۰۶۱	P-value
۰/۹۱۲	۱/۰۹۶	۱/۲۷۰	۰/۵۶۴	۲/۳۲۴	OR
۸۱(۵۷/۸۵)	۵۹(۴۲/۱۴)	۱۷(۲۴/۲۸)	۴۷(۶۷/۱۴)	۶(۸/۵۷)	دارا
۵۹(۵۳/۶۳)	۵۱(۴۶/۳۶)	۱۰(۱۸/۱۸)	۳۹(۷۰/۹)	۶(۱۰/۹)	فاقد
۰/۵۲۴	۰/۶۱۸	۰/۲۴۲	۰/۶۵۱	۰/۴۹۳	P-value
۱/۱۸۷	۰/۸۴۳	۱/۴۴۳	۰/۸۳۹	۰/۷۶۶	OR
۲۵(۵۲/۰۸)	۲۳(۴۷/۹۱)	۲(۸/۳۳)	۲۱(۸۷/۵)	۱(۴/۱۶)	دارا
۱۱۵(۵۶/۹۳)	۸۷(۴۳/۰۶)	۲۵(۲۴/۷۵)	۶۵(۶۴/۳۵)	۱۱(۱۰/۸۹)	فاقد
۰/۵۷۱	۰/۵۶۷	*۰/۰۰۲	*۰/۰۰۰	۰/۱۰۲	P-value
۰/۸۲۲	۱/۲۱۶	۰/۲۷۶	۳/۸۷۸	۰/۳۵۵	OR
۸(۵۷/۱۴)	۶(۴۲/۸۵)	۲(۲۸/۵۷)	۴(۵۷/۱۴)	۱(۱۴/۲۸)	دارا
۱۳۲(۵۵/۹۳)	۱۰۴(۴۴/۰۶)	۲۵(۲۱/۱۸)	۸۲(۶۹/۴۹)	۱۱(۹/۳۲)	فاقد
۰/۷۶۸	۰/۷۸۵	۰/۲۳۵	۰/۰۶۹	۰/۲۱۱	P-value
۱/۰۵۰	۰/۹۵۲	۱/۴۸۸	۰/۵۸۵	۱/۶۲۱	OR
متاستاز به غدد لنفاوی					
۵۸(۸۰/۴۱)	۳۸(۳۹/۵۸)	۱۵(۳۱/۲۵)	۲۸(۵۸/۳۳)	۵(۱۰/۴۱)	دارا
۸۲(۵۳/۲۴)	۷۲(۴۶/۷۵)	۱۲(۱۵/۵۸)	۵۸(۷۵/۳۲)	۷(۹/۰۹)	فاقد
۰/۳۴۲	۰/۲۹۵	*۰/۰۰۶	*۰/۰۰۹	۰/۶۴۰	P-value
۱/۳۴۰	۰/۷۴۶	۲/۴۶۳	۰/۴۵۹	۱/۱۶۲	OR
۲۶(۵۲)	۲۴(۴۸)	۴(۱۶)	۱۸(۷۲)	۳(۱۲)	دارا
۱۱۴(۵۷)	۸۶(۴۳)	۲۳(۲۳)	۶۸(۶۸)	۹(۹)	فاقد
۰/۵۷۰	۰/۵۷۰	۰/۲۸۴	۰/۶۴۴	۰/۶۴۵	P-value
۰/۸۱۷	۱/۲۲۴	۰/۶۳۸	۱/۲۱۰	۱/۳۷۹	OR
۲۷(۵۰)	۲۷(۵۰)	۳(۱۱/۱۱)	۲۱(۷۷/۷۷)	۳(۱۱/۱۱)	دارا
۱۱۳(۵۷/۶۵)	۸۳(۴۲/۳۴)	۲۴(۲۴/۴۸)	۶۵(۶۶/۳۲)	۹(۹/۱۸)	فاقد
۰/۲۹۷	۰/۳۴۵	*۰/۰۱۹	۰/۰۸۰	۰/۴۷۳	P-value
۰/۷۳۵	۱/۳۶۲	۰/۳۸۶	۱/۷۷۷	۱/۲۳۷	OR
۲۹(۵۸)	۲۱(۴۲)	۵(۲۰)	۱۹(۷۶)	۱(۴)	دارا
۱۱۱(۵۵/۵)	۸۹(۴۴/۵)	۲۲(۲۲)	۶۷(۶۷)	۱۱(۱۱)	فاقد
۰/۷۲۱	۰/۸۳۱	۰/۸۶۲	۰/۲۱۰	۰/۱۰۵	P-value
۱/۱۰۷	۰/۹۰۳	۰/۸۸۶	۱/۵۶۰	۰/۳۳۷	OR

مرحله تومور					
۱۷(۵۶/۶۶)	۱۳(۴۳/۳۳)	۴(۲۶/۶۶)	۹(۶۰)	۲(۱۳/۳۳)	دارا
۱۲۳(۵۵/۹)	۹۷(۴۴/۰۹)	۲۳(۲۰/۹)	۷۷(۷۰)	۱۰(۹/۰۹)	فاقد
۰/۸۲۴	۰/۹۵۲	۰/۳۶۴	۰/۱۸۲	۰/۲۷۰	P-value
۱/۰۳۱	۰/۹۷۰	۱/۳۷۶	۰/۶۴۳	۱/۵۳۸	OR
۳۸(۶۱/۲۹)	۲۴(۳۸/۷)	۱۰(۳۲/۲۵)	۱۸(۵۸/۰۶)	۳(۹/۶۷)	دارا
۱۲۰(۶۳/۸۲)	۸۶(۴۵/۷۴)	۱۷(۱۸/۰۸)	۶۸(۷۲/۳۴)	۹(۹/۵۷)	فاقد
۰/۷۸۳	۰/۲۸۷	*۰/۰۱۶	*۰/۰۳۰	۰/۸۶۷	P-value
۰/۸۹۸	۰/۷۴۹	۲/۱۵۷	۰/۵۲۹	۱/۰۱۲	OR
۱۶(۵۰)	۱۶(۵۰)	۲(۱۲/۵)	۱۲(۷۵)	۲(۱۲/۵)	دارا
۱۲۴(۵۶/۸۸)	۹۴(۴۳/۱۱)	۲۵(۲۲/۹۳)	۷۴(۶۷/۸۸)	۱۰(۹/۱۷)	فاقد
۰/۳۸۶	۰/۴۰۴	۰/۰۵۲	۰/۲۱۷	۰/۴۰۶	P-value
۰/۷۵۸	۱/۳۲۰	۰/۴۸۰	۱/۴۲۰	۱/۴۱۵	OR
۳۳(۵۱/۵۶)	۳۴(۵۳/۳۳)	۴(۱۲/۵)	۲۵(۷۸/۱۲)	۳(۹/۳۷)	دارا
۱۰۷(۵۷/۵۲)	۷۹(۴۲/۴۷)	۲۳(۲۴/۷۳)	۶۱(۶۵/۵۹)	۹(۹/۶۷)	فاقد
۰/۴۰۱	۰/۱۱۳	*۰/۰۲۵	*۰/۰۴۵	۰/۹۷۱	P-value
۰/۷۸۶	۱/۵۴۸	۰/۴۳۵	۱/۸۷۳	۰/۹۶۶	OR
۷(۵۸/۳۳)	۵(۴۱/۶۶)	۲(۳۳/۳۳)	۳(۵۰)	۱(۱۶/۶۶)	دارا
۱۳۳(۵۵/۸۸)	۱۰۵(۴۴/۱۱)	۲۵(۲۱)	۸۳(۶۹/۷۴)	۱۱(۹/۲۴)	فاقد
۰/۶۴۷	۰/۶۹۲	*۰/۰۴۳	*۰/۰۰۵	۰/۱۲۹	P-value
۱/۱۰۵	۰/۹۰۵	۱/۸۸۱	۰/۴۳۴	۱/۹۶۴	OR
۲۹(۵۸)	۲۱(۴۲)	۵(۲۰)	۱۹(۷۶)	۱(۴)	دارا
۱۱۱(۵۵/۵)	۸۹(۴۴/۵)	۲۲(۲۲)	۶۷(۶۷)	۱۱(۱۱)	فاقد
۰/۷۲۱	۰/۸۳۱	۰/۸۶۲	۰/۲۱۰	۰/۱۰۵	P-value
۱/۱۰۷	۰/۹۰۳	۰/۸۸۶	۱/۵۶۰	۰/۳۳۷	OR

*P-values < 0.05

T1: تومور ۲ سانتیمتر یا کمتر، T2: تومور بین ۲ تا ۵ سانتیمتر، T3: تومور با هر سایز در دیواره قفسه سینه و پوست N0: عدم درگیری گره های لنفاوی، N1: درگیری ۱ تا ۳ گره لنفاوی، N2: درگیری ۴ تا ۹ گره لنفاوی، N3: درگیری ۱۰ گره لنفاوی یا بیشتر

بحث

سطح پلاسمایی این پروتئین مربوط به حذف / درج در پلیمورفیسم 4G/5G زن PAI-1 است(۴). این پلیمورفیسم به اتصال پروتئین های تنظیم کننده رونویسی از زن PAI-1 تأثیر می گذارد(۱۷). هر دو آلل 4G و 5G می توانند به یک فعال کننده رونویسی متصل شوند، در حالی که آلل 5G توانایی اتصال به یک پروتئین رپرسور در این محل را نیز دارد، در نتیجه رونویسی پایین تری از زن PAI-1 را ارائه می دهد

در حال حاضر شناخته شده که PAI-1 توسط انواع متعددی از سلول ها سنتز می شود، دارای فعل و انفعالات مولکولی متعددی است و تأثیر کلی آن فراتر از یک مهار کننده پروتئاز ساده است(۱۶). PAI-1 اثر خود را با تنظیم عملکرد بین سلولی سیستم فعال کننده پلاسمینوژن در طول مهاجرت و یا با حفاظت از ماتریکس خارج سلولی که در طول مهاجرت برای سلول های سرطانی لازم است اعمال می نماید(۹).

ما نیز در مورد پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G تمام ویژگی‌های اعلام شده از سرطان پستان را که روی شدت بیماری مؤثر است مورد مطالعه و بررسی قرار دادیم. برای این منظور، فرکانس‌های ژنتیکی و آلی بیماران با / بدون ویژگی‌های بالینی خاص مقایسه شدند. نتایج نشان داد که ژنتیپ 4G/5G به طور قابل توجهی در بیماران با اندازه تومور(T1)، متاستاز به غدد لنفاوی(N0) و مرحله تومور(IIA، IIIA، IIIB) بالاتر است. ژنتیپ 5G/5G نیز به طور قابل توجهی با اندازه تومور(T3)، متاستاز به غدد لنفاوی(N2) و مرحله تومور(IIA، IIIA، IIIB) در ارتباط است.

نتیجه گیری

داده‌های ما نشان می‌دهد که بیماران با ژنتیپ 5G/5G بیشتر مستعد ابتلا به توسعه سرطان پستان هستند، در حالی که افراد با ژنتیپ‌های 4G/4G و 4G/5G حساسیت کمتری به گسترش سرطان پستان دارند؛ بنابراین آلل 4G به احتمال زیاد دارای یک نقش محافظتی در برابر توسعه سرطان پستان در جمعیت مورد مطالعه ما است. با این حال انجام مطالعات وسیع‌تر، با تعداد نمونه‌های بیشتر و در جمعیت‌های متفاوت برای روش‌شن دن نقش دقیق این پلیمورفیسم در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌تواند مفید و مؤثر باشد. امید است با یافتن ژن‌های دخیل در ابتلای جمعیت ایران به سرطان پستان، بتوان به تشخیص زودرس و درمان مؤثر این بیماری نائل آمد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از تمامی مسئولین و کارکنان محترم اتاق‌های عمل بیمارستان‌های امام رضا(ع) و نور نجات تبریز که در تهیه نمونه‌ها همکاری داشتند و نیز کارکنان محترم آزمایشگاه رادیوبیولوژی دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز تشکر و قدردانی می‌گردد.

(۱۰، ۱۱، ۱۸). لذا با توجه به شواهدی که پیشرفت سرطان پستان را با افزایش سطح PAI-1 همراه می‌داند، ارزیابی ارتباط بین این پلیمورفیسم و وضعیت بالینی بیماران مبتلا به سرطان پستان معقول و منطقی به نظر می‌رسد. برای درک بهتر اثرات ژنتیپ در پیش آگهی سرطان، بررسی ارتباط بین ژنتیپ و ویژگی‌هایی از تومور که ارزش پیش آگهی دارند مانند اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی و مرحله تومور مطلوب خواهد بود. مطالعات متعددی نقش پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G در سرطان پستان را مورد مطالعه و بررسی قرار داده‌اند، اما نتایج حاصل از این مطالعات متناقض بوده است(۹، ۱۰). به عنوان مثال در تحقیقات سرطان پستان شانگهای بقای عاری از بیماری و بقای کلی کمتری در بیماران هموزیگوت برای آلل 4G مشاهده شد که این ارتباط در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفت‌هه مشهودتر بود(۱۶). در تحقیقات دیگری که در اسپانیا صورت گرفت، فرکانس بالاتری از آلل 4G در بیماران مبتلا به سرطان پستان با تومورهای درجه بالاتر مشاهده شد، همچنین سطوح PAI-1 در بافت توموری بیماران با ژنتیپ 4G/4G در مقایسه با هموزیگوت 5G/5G به طور قابل توجهی بالاتر بود(۹).

از سوی دیگر، Yagmurdur و همکاران در طی مطالعات خود گزارش کردند که آلل 4G تأثیر منفی بر عود موضعی و بقای عاری از بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان تهاجمی داکتال دارند(۱۹). در تحقیقات دیگری در سوئد، نشان داده شد که ژنتیپ 5G/5G با متاستاز به غدد لنفاوی و بقای ضعیف مرتبط است(۳). در مطالعه سرطان پستان بریتانیا نیز هیچ ارتباطی با استعداد ابتلا به سرطان پستان مشاهده نگردید و هیچ اثر قابل توجهی از پلیمورفیسم PAI-1 4G/5G در میزان مرگ و میر یافت نشد، اگر چه میزان خطر برای حاملان ژنتیپ 5G/5G در مقایسه با 4G/4G کمی افزایش یافته بود(۵).

References:

- 1- Blasiak J, Smolarz B. *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G promoter polymorphism is not associated with breast cancer.* Acta Biochim Pol 2000; 47(1): 191-99.
- 2- Eroglu A, Ulu A, Cam R, Akar N. *Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in patients with breast cancer.* J BUON 2005; 11(4): 481-84.
- 3- Lei H, Hemminki K, Johansson R, Altieri A, Enquist K, Henriksson R, et al. *PAI-1 -675 4G/5G polymorphism as a prognostic biomarker in breast cancer.* Breast Cancer Res Treat 2008; 109(1): 165-75.
- 4- Shaghaghi Z, Bonyadi M, Somi MH, Khoshbaten M. *Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism with inflammatory bowel disease in Iranian Azari Turkish patients.* Saudi J Gastroenterol 2014; 20(1): 54-8.
- 5- Sternlicht MD, Dunning AM, Moore DH, Pharoah PD, Ginzinger DG, Chin K, et al. *Prognostic value of PAII in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAII expression.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(11): 2107-14.
- 6- Yasar Yildiz S, Kuru P, Toksoy Oner E, Agirbasli M. *Functional stability of plasminogen activator inhibitor-1.* SciWorld J 2014; 2014: 858293.
- 7- Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. *Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism in breast cancer: a meta-analysis.* Arch Med Res 2013; 44(1): 39-45.
- 8- Parpugga TK, Tatarunas V, Skipskis V, Kupstyte N, Zaliaduonyte-Peksiene D, Lesauskaite V. *The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction.* Dis Markers 2015; 2015: 260101.
- 9- Castello R, Espana F, Vazquez C, Fuster C, Almenar SM, Aznar J, et al. *Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in breast cancer patients and its association with tissue PAI-1 levels and tumor severity.* Thromb Res 2006; 117(5): 487-92.
- 10- Xu X, Xie Y, Lin Y, Xu X, Zhu Y, Mao Y, et al. *PAI-1 promoter 4G/5G polymorphism (rs1799768) contributes to tumor susceptibility: evidence from meta-analysis.* Exp Ther Med 2012; 4(6): 1127-33.
- 11- Wang S, Cao Q, Wang X, Li B, Tang M, Yuan W, et al. *PAI-1 4G/5G polymorphism contributes to cancer susceptibility: evidence from meta-analysis.* PLoS One 2013; 8(2): e56797.
- 12- Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010: 347-76.
- 13- Younesi M, Hosseinpour Feizi MA, Pouladi N. *Study of PAI-1 -675 4G/5G polymorphism in breast cancer patients from North West of Iran.* Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services 2016; in press. (Persian)
- 14- Shaghaghi Z, Bonyadi M, Somi MH, Khoshbaten M. *Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism with inflammatory bowel disease in Iranian Azeri Turkish patients.* Saudi J Gastroenterol 2014; 20(1): 54-8.

- 15- Palmirotta R, Ferroni P, Savonarola A, Martini F, Ciatti F, Laudisi A, et al. *Prognostic value of pre-surgical plasma PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) levels in breast cancer*. Thromb Res 2009; 124(4): 403-08.
- 16- Zhang X, Shu XO, Cai Q, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. *Functional plasminogen activator inhibitor-1 gene variants and breast cancer survival*. Clin Cancer Res 2006; 12(20): 6037-42.
- 17- Zhang H, Dong P, Yang X, Liu Z. *Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis*. Int J Clin Exp Med 2014; 7(10): 3777-88.
- 18- Ozen F, Erdis E, Sik E, Silan F, Uludag A, Ozdemir O. *Germ-line MTHFR C677T, FV H1299R and PAI-1 5G/4G variations in breast carcinoma*. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14(5): 2903-08.
- 19- Yagmurdur MC, Atac FB, Tutar NU, Verdi H, Isiklar I, Ozdemir BH, et al. *Prognostic value of the PAI-1 4G/5G polymorphism in invasive ductal carcinoma of the breast*. Int Surg 2008; 93(3): 163-68.

Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in breast cancer patients from North West of Iran

Mahdieh Younesi (MSc) ¹, Mohammadali Hosseinpour Feizi (PhD) *², Nasser Pouladi (PhD) ³

^{1,2} Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

³ Department of Biology, Faculty of Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Received: 19 Oct 2015

Accepted: 9 Aug 2016

Abstract

Introduction: A common polymorphism 4G/5G in the promoter region of the Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene has been reported to influence the expression levels of PAI-1. According to the evidence, progression of breast cancer can be associated with elevated levels of PAI-1, it seems that evaluation of a possible correlation between the polymorphism and clinical status of breast cancer patients is reasonable.

Methods: This descriptive-analytical study included 160 unrelated patients from North West of Iran. According to established clinical criteria, these patients were diagnosed with breast cancer. Based on previous study, PAI-1 4G/5G had been determined. In order to investigate the association of this polymorphism with clinicopathological features Fisher's exact tests and SPSS software was used with a significance level of 0.05.

Results: All declared features of breast cancer regarding PAI-1 4G/5G polymorphism were investigated. Results indicated that PAI-1 4G/5G polymorphism positive correlation with several traditional prognostic factors, including tumor size, lymph node metastases and tumor stage.

Conclusion: Data showed that the patients with 5G/5G genotype are more susceptible to the development of breast cancer, while the patients with 4G/4G and 4G/5G genotypes show lower sensitivity to the breast cancer. Therefore, the 4G allele likely has a protective role against the development of breast cancer in this cohort.

Keywords: PAI-1 4G/5G polymorphism; Breast Cancer; Clinical Status

This paper should be cited as:

Mahdieh Younesi, Mohammadali Hosseinpour Feizi, Nasser Pouladi. ***Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in breast cancer patients from north west of iran.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(3): 277-85.

*Corresponding author: Tel: +984133352161, email: pourfeizi@eastp.ir