مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۵
صفحه: ۲۸۵-۲۷۷

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.3, Jun 2016
Pages: 277-285

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

مهدیه یونسی[۱]، محمدعلی حسین‌پور فیضی*[۲]، ناصر پولادی[۳]

چکیده

مقدمه: گزارش شده پلی‌مورفیسم شایع4G/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 غیرخویشاوند 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 PAI-1 4G/5G 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 ژنوتیپ 5G/5G بیشتر مستعد ابتلا به توسعه سرطان پستان هستند، در حالی که افراد با ژنوتیپ‌های 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 مدنی آذربایجان، تبریز
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۸۴۱۳۳۳۵۲۱۶۱+ ، پست الکترونیکی: pourfeizi@eastp.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۷/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۵/۱۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

مقدمه

سیستم فعال کننده پلاسمینوژن 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 پلاسمینوژن نوع بافتی(TPA)، فعال کننده پلاسمینوژن نوع اوروکینازی(UPA)، گیرنده اوروکیناز(UPAR) و مهارکننده‌های فعال کننده پلاسمینوژن PAI-1 و PAI-2 است(۱،۳).

PAI-1 یک عنصر کلیدی در مهار فیبرینولیز به وسیله غیرفعال کردن فعال کننده پلاسمینوژن نوع بافتی و نوع اوروکینازی است(۶-۴).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 اینترون 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 پروموتر ژن و نقش احتمالی آن در تنظیم رونویسی اغلب مورد مطالعه بوده است(۱،۹). تا به امروز مطالعات مولکولی متعددی برای بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم PAI-1 4G/5G و خطرات انواع مختلف تومور شامل سرطان پستان، تخمدان، کلورکتال، آندومتر و سایر سرطان‌ها در جمعیت‌های گوناگون صورت گرفته است(۱۰،۱۱). نتایج حاصل از متاآنالیزهای 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 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 ژنوتیپ 5G/5G بود.

روش بررسی

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(۱۳). 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) تکثیرگردید(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، 4G/5G و 5G/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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

جدول ۱: شرایط واکنش PCR

تعداد سیکل	مرحله	درجه 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′

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 مرحله بندی TNM(تومور- گره- متاستاز) کمیته مشترک سرطان آمریکا انجام گرفت (۱۵). بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم با ویژگی‌های بالینی شامل سن، سمت درگیر از پستان، اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی و مرحله تومور از طریق آزمون دقیق فیشر و نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶، با P<۰/۰۵ 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 قرار گرفت. به این صورت که در مورد پلی‌مورفیسم PAI-1 4G/5Gتمام 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 درگیر 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(T1، T3) (به ترتیب P=۰/۰۴۷ و P=۰/۰۰۰)، متاستاز به غدد لنفاوی(N0) (P=۰/۰۰۹) و مرحله تومور (IIA، IIIA و IIIB) (به ترتیب P=۰/۰۳۰، P=۰/۰۴۵ و P=۰/۰۰۵) به طور قابل توجهی بالاتر بود. ژنوتیپ هموزیگوت 5G/5G نیز به طور قابل توجهی با اندازه تومور(T3) (P=۰/۰۰۲)، متاستاز به غدد لنفاوی (N0، N2) (به ترتیب P=۰/۰۰۶، P=۰/۰۱۹) و مرحله تومور (IIA، IIIA و IIIB) (به ترتیب P=۰/۰۱۶، P=۰/۰۲۵ و P=۰/۰۴۳) ارتباط داشت. جدول ۲ توزیع ژنوتیپ و آلل بین بیماران مبتلا به سرطان پستان با / بدون ویژگی‌های خاص را نشان می‌دهد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

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

علائم		4G/4G	4G/5G	5G/5G	4G	5G
سایز تومور						
(n=۲۴) T1	دارا	۴(۱۶/۶۶)	۱۴(۵۸/۳۳)	۶(۲۵)	۲۲(۴۵/۸۳)	۲۶(۵۴/۱۶)
	فاقد	۸(۷/۹۲)	۷۲(۷۱/۲۸)	۲۱(۲۰/۷۹)	۸۸(۴۳/۵۶)	۱۱۴(۵۶/۴۳)
	P-value	۰/۰۶۱	*۰/۰۴۷	۰/۵۸۵	۰/۸۱۹	۰/۷۳۲
	OR	۲/۳۲۴	۰/۵۶۴	۱/۲۷۰	۱/۰۹۶	۰/۹۱۲
(n=۷۰) T2	دارا	۶(۸/۵۷)	۴۷(۶۷/۱۴)	۱۷(۲۴/۲۸)	۵۹(۴۲/۱۴)	۸۱(۵۷/۸۵)
	فاقد	۶(۱۰/۹)	۳۹(۷۰/۹)	۱۰(۱۸/۱۸)	۵۱(۴۶/۳۶)	۵۹(۵۳/۶۳)
	P-value	۰/۴۹۳	۰/۶۵۱	۰/۲۴۲	۰/۶۱۸	۰/۵۲۴
	OR	۰/۷۶۶	۰/۸۳۹	۱/۴۴۳	۰/۸۴۳	۱/۱۸۷
(n=۲۴) T3	دارا	۱(۴/۱۶)	۲۱(۸۷/۵)	۲(۸/۳۳)	۲۳(۴۷/۹۱)	۲۵(۵۲/۰۸)
	فاقد	۱۱(۱۰/۸۹)	۶۵(۶۴/۳۵)	۲۵(۲۴/۷۵)	۸۷(۴۳/۰۶)	۱۱۵(۵۶/۹۳)
	P-value	۰/۱۰۲	*۰/۰۰۰	*۰/۰۰۲	۰/۵۶۷	۰/۵۷۱
	OR	۰/۳۵۵	۳/۸۷۸	۰/۲۷۶	۱/۲۱۶	۰/۸۲۲
(n=۷) T4	دارا	۱(۱۴/۲۸)	۴(۵۷/۱۴)	۲(۲۸/۵۷)	۶(۴۲/۸۵)	۸(۵۷/۱۴)
	فاقد	۱۱(۹/۳۲)	۸۲(۶۹/۴۹)	۲۵(۲۱/۱۸)	۱۰۴(۴۴/۰۶)	۱۳۲(۵۵/۹۳)
	P-value	۰/۲۱۱	۰/۰۶۹	۰/۲۳۵	۰/۷۸۵	۰/۷۶۸
	OR	۱/۶۲۱	۰/۵۸۵	۱/۴۸۸	۰/۹۵۲	۱/۰۵۰
متاستاز به غدد لنفاوی						
(n=۴۸) N0	دارا	۵(۱۰/۴۱)	۲۸(۵۸/۳۳)	۱۵(۳۱/۲۵)	۳۸(۳۹/۵۸)	۵۸(۶۰/۴۱)
	فاقد	۷(۹/۰۹)	۵۸(۷۵/۳۲)	۱۲(۱۵/۵۸)	۷۲(۴۶/۷۵)	۸۲(۵۳/۲۴)
	P-value	۰/۶۴۰	*۰/۰۰۹	*۰/۰۰۶	۰/۲۹۵	۰/۳۴۲
	OR	۱/۱۶۲	۰/۴۵۹	۲/۴۶۳	۰/۷۴۶	۱/۳۴۰
(n=۲۵) N1	دارا	۳(۱۲)	۱۸(۷۲)	۴(۱۶)	۲۴(۴۸)	۲۶(۵۲)
	فاقد	۹(۹)	۶۸(۶۸)	۲۳(۲۳)	۸۶(۴۳)	۱۱۴(۵۷)
	P-value	۰/۶۴۵	۰/۶۴۴	۰/۲۸۴	۰/۵۷۰	۰/۵۷۰
	OR	۱/۳۷۹	۱/۲۱۰	۰/۶۳۸	۱/۲۲۴	۰/۸۱۷
(n=۲۷) N2	دارا	۳(۱۱/۱۱)	۲۱(۷۷/۷۷)	۳(۱۱/۱۱)	۲۷(۵۰)	۲۷(۵۰)
	فاقد	۹(۹/۱۸)	۶۵(۶۶/۳۲)	۲۴(۲۴/۴۸)	۸۳(۴۲/۳۴)	۱۱۳(۵۷/۶۵)
	P-value	۰/۴۷۳	۰/۰۸۰	*۰/۰۱۹	۰/۳۴۵	۰/۲۹۷
	OR	۱/۲۳۷	۱/۷۷۷	۰/۳۸۶	۱/۳۶۲	۰/۷۳۵
(n=۲۵) N3	دارا	۱(۴)	۱۹(۷۶)	۵(۲۰)	۲۱(۴۲)	۲۹(۵۸)
	فاقد	۱۱(۱۱)	۶۷(۶۷)	۲۲(۲۲)	۸۹(۴۴/۵)	۱۱۱(۵۵/۵)
	P-value	۰/۱۰۵	۰/۲۱۰	۰/۸۶۲	۰/۸۳۱	۰/۷۲۱
	OR	۰/۳۳۷	۱/۵۶۰	۰/۸۸۶	۰/۹۰۳	۱/۱۰۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

مرحله تومور						
Stage IA (n=۱۵)	دارا	۲(۱۳/۳۳)	۹(۶۰)	۴(۲۶/۶۶)	۱۳(۴۳/۳۳)	۱۷(۵۶/۶۶)
	فاقد	۱۰(۹/۰۹)	۷۷(۷۰)	۲۳(۲۰/۹)	۹۷(۴۴/۰۹)	۱۲۳(۵۵/۹)
	P-value	۰/۲۷۰	۰/۱۸۲	۰/۳۶۴	۰/۹۵۲	۰/۸۲۴
	OR	۱/۵۳۸	۰/۶۴۳	۱/۳۷۶	۰/۹۷۰	۱/۰۳۱
Stage IIA (n=۳۱)	دارا	۳(۹/۶۷)	۱۸(۵۸/۰۶)	۱۰(۳۲/۲۵)	۲۴(۳۸/۷)	۳۸(۶۱/۲۹)
	فاقد	۹(۹/۵۷)	۶۸(۷۲/۳۴)	۱۷(۱۸/۰۸)	۸۶(۴۵/۷۴)	۱۲۰(۶۳/۸۲)
	P-value	۰/۸۶۷	*۰/۰۳۰	*۰/۰۱۶	۰/۲۸۷	۰/۷۸۳
	OR	۱/۰۱۲	۰/۵۲۹	۲/۱۵۷	۰/۷۴۹	۰/۸۹۸
Stage IIB (n=۱۶)	دارا	۲(۱۲/۵)	۱۲(۷۵)	۲(۱۲/۵)	۱۶(۵۰)	۱۶(۵۰)
	فاقد	۱۰(۹/۱۷)	۷۴(۶۷/۸۸)	۲۵(۲۲/۹۳)	۹۴(۴۳/۱۱)	۱۲۴(۵۶/۸۸)
	P-value	۰/۴۰۶	۰/۲۱۷	۰/۰۵۲	۰/۴۰۴	۰/۳۸۶
	OR	۱/۴۱۵	۱/۴۲۰	۰/۴۸۰	۱/۳۲۰	۰/۷۵۸
Stage IIIA (n=۳۲)	دارا	۳(۹/۳۷)	۲۵(۷۸/۱۲)	۴(۱۲/۵)	۳۴(۵۳/۳۳)	۳۳(۵۱/۵۶)
	فاقد	۹(۹/۶۷)	۶۱(۶۵/۵۹)	۲۳(۲۴/۷۳)	۷۹(۴۲/۴۷)	۱۰۷(۵۷/۵۲)
	P-value	۰/۹۷۱	*۰/۰۴۵	*۰/۰۲۵	۰/۱۱۳	۰/۴۰۱
	OR	۰/۹۶۶	۱/۸۷۳	۰/۴۳۵	۱/۵۴۸	۰/۷۸۶
Stage IIIB (n=۶)	دارا	۱(۱۶/۶۶)	۳(۵۰)	۲(۳۳/۳۳)	۵(۴۱/۶۶)	۷(۵۸/۳۳)
	فاقد	۱۱(۹/۲۴)	۸۳(۶۹/۷۴)	۲۵(۲۱)	۱۰۵(۴۴/۱۱)	۱۳۳(۵۵/۸۸)
	P-value	۰/۱۲۹	*۰/۰۰۵	*۰/۰۴۳	۰/۶۹۲	۰/۶۴۷
	OR	۱/۹۶۴	۰/۴۳۴	۱/۸۸۱	۰/۹۰۵	۱/۱۰۵
Stage IIIC (n=۲۵)	دارا	۱(۴)	۱۹(۷۶)	۵(۲۰)	۲۱(۴۲)	۲۹(۵۸)
	فاقد	۱۱(۱۱)	۶۷(۶۷)	۲۲(۲۲)	۸۹(۴۴/۵)	۱۱۱(۵۵/۵)
	P-value	۰/۱۰۵	۰/۲۱۰	۰/۸۶۲	۰/۸۳۱	۰/۷۲۱
	OR	۰/۳۳۷	۱/۵۶۰	۰/۸۸۶	۰/۹۰۳	۱/۱۰۷

*P-values < ۰/۰۵

T1: تومور ۲ سانتیمتر یا کمتر، T2: تومور بین ۲ تا ۵ سانتیمتر، T3: تومور بیشتر از ۵ سانتیمتر، T4: 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

در حال حاضر شناخته شده که PAI-1 توسط انواع متعددی از سلول‌ها سنتز می‌شود، دارای فعل و انفعالات مولکولی متعددی است و تأثیر کلی آن فراتر از یک مهارکننده 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 سلول‌های سرطانی لازم است اعمال می‌نماید(۹).

سطح پلاسمایی این پروتئین مربوط به حذف / درج در پلی‌مورفیسم 4G/5G ژن PAI-1 است(۴). این پلی‌مورفیسم به اتصال پروتئین‌های تنظیم کننده رونویسی از ژن PAI-1 تأثیر می‌گذارد(۱،۱۷). هر دو آلل 4G و 5G می‌توانند 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 پایین‌تری از ژن PAI-1 را ارائه می‌دهد

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

(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 ژنوتیپ در پیش آگهی سرطان، بررسی ارتباط بین ژنوتیپ 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 4Gمشاهده شد که این ارتباط در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته 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 ژنوتیپ 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 ژنوتیپ 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 ژنوتیپ 5G/5G در مقایسه با 4G/4G کمی افزایش یافته بود(۵).

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 ژنوتیپی و آللی بیماران با / بدون ویژگی‌های بالینی خاص مقایسه شدند. نتایج نشان داد که ژنوتیپ 4G/5G به طور قابل توجهی در بیماران با اندازه تومور(T1، T3)، متاستاز به غدد لنفاوی(N0) و مرحله تومور(IIA، IIIA، IIIB) بالاتر است. ژنوتیپ 5G/5G نیز به طور قابل توجهی با اندازه تومور(T3)، متاستاز به غدد لنفاوی(N0، N2) و مرحله تومور(IIA، IIIA، IIIB) در ارتباط است.

نتیجه گیری

داده‌های ما نشان می‌دهد که بیماران با ژنوتیپ 5G/5G بیشتر مستعد ابتلا به توسعه سرطان پستان هستند، در حالی که افراد با ژنوتیپ های 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 روشن شدن 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

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 PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

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.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

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 paitients 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 paitients 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

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]