دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۱، صفحه ۱۲۴ - ۱۱۷ (فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۴)

ISMJ 2015; 18(1): 117-124

بررسی میزان بیان ژن E- cadherin در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان پستان در منطقه جنوب ایران

سیروس نعیمی [۱]، علی متولی‌زاده اردکانی [۲]، عباس قادری [۳]، نصراله عرفانی [۳*]

[۱] گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه ژنتیک مولکولی، انستیتو ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران
[۳] گروه ایمونولوژی سرطان، مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز

(دریافت مقاله: ۹۳/۶/۳- پذیرش مقاله: ۹۳/۷/۲۳)

چکیده:

زمینه: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان است و به عنوان دومین عامل مرگ ومیر ناشی از سرطان‌ها محسوب می‌شود. مولکول E- cadherin، یک مولکول گلیکوپروتئینی است که از عرض غشا عبور کرده و در اتصال سلول به سلول نقش اساسی را ایفا می‌کند. با توجه به نقش مولکول اشاره شده، به نظر می‌رسد که میزان بیان این مولکول می‌تواند در سرکوب تومور و جلوگیری از متاستاز تومور به دیگر قسمت‌های بدن نقش اساسی را ایفا نماید. هدف از این تحقیق بررسی میزان بیان مولکول E- cadherin در بیماران مبتلا به سرطان پستان در جنوب کشور و مقایسه آن با افراد سالم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: با توجه به مطالعات انجام شده توسط دیگر محققین، در این مطالعه مورد- شاهدی، ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان‌های شیراز و۳۰ نفر به عنوان گروه کنترل شرکت داشتند. افراد کنترل دارای سابقه خانوادگی سرطان یا بیماری‌های خود ایمنی از مطالعه حذف گردیدند. از خون محیطی افراد جهت استخراج mRNA و ساختن cDNA استفاده شد و جهت تعیین میزان بیان ژن E- cadherin از روش Real Time PCR استفاده شد. آنالیز آماری به وسیله برنامه‌های نرم افزاری SPSS ویرایش ۱۸ و آزمون Mannwithny انجام شد.

یافته‌ها: میانه بیان ژن E- cadherin در افراد بیمار مبتلا به سرطان پستان، برابر ۰/۲۹ و در افراد کنترل برابر ۰/۳۳ بود، نتایج حاصل از تست‌های آماری، نشان‌دهنده عدم ارتباط میان میزان بیان ژن E-cadherin و بیماری سرطان پستان بود (P>۰/۰۵). همچنین ارتباطی میان بیان ژن مذکور و فاکتورهای کلنیکی- پاتولوژیکی بیماران مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار، میان میزان بیان ژن E-cadherin در بیماران و افراد گروه کنترل، به نظر می‌رسد که بیان ژن مذکور در افزایش استعداد ابتلا افراد به سرطان پستان در جمعیت جنوب ایران نقشی نداشته باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، بیان ژن، E-cadherin، اتصال سلول به سلول

* شیراز، گروه ایمونولوژی سرطان، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

Email :erfanin@sums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

مقدمه

اتصال سلول به سلول باعث مشخص شدن شارژ الکتریکی و شرکت سلول در تمایز و پایداری هوموستاز بافت می‌گردد. در خلال فرآیند سرطان‌زائی، این اتصال ارگانیزه شده، دچار تخریب می‌گردد که این تخریب در اثر تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی رخ می‌دهد. تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی منجر به تغییر در پیام‌رسانی، از دست رفتن ممانعت اتصالی و اختلالاتی در مهاجرت سلولی و کنش واکنش ماتریکسی[1] می‌گردد (۱). یکی از مهم‌ترین مولکول‌ها دخیل در اتصال سلول به سلول، خانواده E-Cadherinها می‌باشند. E-Cadherinها به‌طور مشخص توانایی سرکوب تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطانی را دارند (۲). اکثر سرطان‌های انسانی از نوع کارسینوما هستند که از بافت‌های اپی‌تلیال مشتق شده‌اند. در این بافت‌ها E-Cadherin یا کادهرین‌ها، پروتوتیپیک هستند.

سرطان‌های اپی‌تلیال اغلب در هنگام شروع تمایز به سمت بدخیمی مولکول E-Cadherin خود را یا کاملاً و یا به‌طور نسبی از دست می‌دهند که این امر در مورد سرطان تخمدان مشهودتر است و به نظر می‌رسد یک نقش اساسی در سرطان‌زائی در این ارگان را دارد (۵-۳). نقش این مولکول در سرطان پستان التهابی که یک فرم مشخص و پیشرفته سرطان پستان است، نیز مشخص شده است در این بیماری، مولکول

E-Cadherin به طور مشخص در سطح سلول‌های بافت‌های سرطانی کاهش یافته است (۶ و ۷).

در مطالعه‌ای که توسط پرل. آ. ک (Perl. AK) و همکاران انجام شده، این محققین به نقش پروتئین E-cadherin در آدنو کارسینو ما پرداختند (۸). همچنین در دیگر مطالعات نقش ضد تهاجمی و ضدمتاستازی مولکول E-Cadherin مورد بررسی قرار گفته و بر اساس آن پیشنهاد گردید که احتمالاً این نقش، با جدائی مولکول بتا کاتنین در کمپلکس اتصالی E-Cadherin– کاتنین می‌باشد که این کمپلکس نقش اصلی را در ارتباطات بین سلولی به عهده داشته و تغییر در ساختار آن می‌تواند منجر به تغییر در اتصالات بین سلولی و نهایتاً مهاجرت سلول‌ها گردد (۱۰-۸).

ژن E-Cadherin بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۶ (۱۶q۱-۲۲) قرار دارد. مطالعات انجام شده توسط محققین، حاکی از یک همراهی از دست رفتن هتروزنسیته در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۶ با سرطان‌های گاستریک، پروستات و هپاتوسلولار می‌باشد (۳). این امر با فرکانس‌های متفاوتی در سرطان پستان دیده شده است بدین‌صورت که در مورد داکتال کارسینوما با ۵۰ درصد همراهی و در مورد سرطان لوبولار این امر حتی با درصد بالاتری دیده شده است (۱۱ و ۱۲).

موتاسیون در E-Cadherin که منجر به غیر فعال شدن عملکرد این مولکول می‌گردد، برای اولین بار در سرطان گاستریک منتشر گزارش شد. در این بیماری، موتاسیون باعث نادیده گرفتن اگزون ۷ یا ۹ می‌گردد که در نتیجه این پرش، منجر به یک حذف درون چارچوبی می‌شود (۱۳). با توجه به اینکه یکی از مشکلات اساسی در سرطان‌ها، دست‌اندازی سلول‌های توموری به دیگر مناطق بدن بوده که این امر با کنش واکنش ماتریکسی بین سلول‌های توموری و ارتباطات بین سلولی در محیط تومور صورت می‌گیرد و همچنین با توجه به نقش مولکول E-

[1] Matrix intraction

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

cadherin در ارتباطات بین سلولی، هدف از این مطالعه بررسی میزان بیان ژن E-cadherin در بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه آن با افراد کنترل سالم و همچنین بررسی میزان بیان این ژن در افراد مبتلا به سرطان پستان که دچار متاستاز شده و افراد بیماری که متاستاز نداده، بوده است.

مواد و روش‌ها

نمونه‌گیری

گروه مورد مطالعه شامل ۳۰ نفر مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی (۸/۶±۴۵/۳) بود که در طی سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۲ به بیمارستان‌های شهید فقیهی و نمازی شیراز مراجعه نموده و ابتلای به سرطان آن‌ها با بررسی‌های پاتولوژیک تأئید شده بود. گروه کنترل شامل ۳۰ نفر با میانگین سنی (۷/۴±۴۷/۶) که از نظر سن با گروه بیمار مطابقت داشتند و فاقد هرگونه سابقه سرطان و بیماری‌های خودایمنی در خود و بستگان درجه‌ی اول خود بودند. در این بررسی، تمامی شرایط اخلاقی پزشکی رعایت گردید و از بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شده است.

استخراج RNA و سنتز cDNA

از داوطلبان حدود ۲۰۰ میکرولیتر خون سیاهرگی همراه با ماده ضد انعقاد EDTA (محلول ۱۰ درصد) گرفته شده، و با استفاده از کیت (Invisorb RNA kit II) ساخت شرکت و کشور (Germany، Trademarks) مبادرت به استخراج mRNA و برای سنتز cDNA از کیت (RevertAid H Minus (Fermentase (Thermo scientific USA) استفاده گردید در این روش از مقدار ۱۰ میکرولیتر RNA با غلظت ۵ میکروگرم استفاده شد.

واکنش Real Time PCR

جهت بررسی میزان بیان ژن E-cadherin در افراد مورد مطالعه از روش Real Time PCR و با استفاده از Syber Green PCR Master Mix استفاده شد. در این روش از زوج پرایمر اختصاصی که توسط گروه تحقیقاتی و با استفاده از سایت NCBI طراحی گردیده، استفاده شد. همچنین جهت بررسی میزان بیان ژن S18 به عنوان کنترل داخلی (Gene Housekeeping) از زوج پرایمرهای اختصاصی استفاده گردید (جدول ۱).

جدول ۱) پرایمرهای اختصاصی جهت واکنش Real Time PCR

E.Cadherin Forward	TGCAGACCTTCCTCCCAATA
E.Cadherin Reverse	GATTCTTGGGTTGGGTCGTT
S18 Forward	GTTGATTAAGTCCCTGCCCT
S18 Reverse	TCCGAGGGCCTCACTAAACC

واکنش Real Time PCR، ژن‌های مذکور طبق روش زیر و با استفاده از دستگاه ترمال سایکلر بیو- راد انجام گرفت. میانگین CTها، با استفاده از ۲-ΔΔCT، محاسبه شد. جهت انجام واکنش، به هر تیوپ۱۰۰ میکرولیتری، مقدار ۱۰میکرولیتر ماسترمیکس سایبرگرین با غلظت ۲ایکس، ۰/۳میکرولیتراز پرایمرهای Reverse و Forward با غلظت ۱۰ پیکو مولار (که با استفاده از نرم‌افزار Primer 3 طراحی شده‌اند) ۷/۴ میکرولیتر آب DEPC و ۲ میکرولیتر cDNA استفاده شد. تکثیر PCR در ۵۰ سیکل، با استفاده از برنامه زیر، انجام شد: ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۵۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و مرحله Dissociation، ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و ۹۵ درجه سانتی‌گراد به

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

مدت ۱۵ ثانیه انجام شد. در همه موارد، داده‌ها با ژن S18 به‌عنوان Gene Housekeeping مقایسه شد.

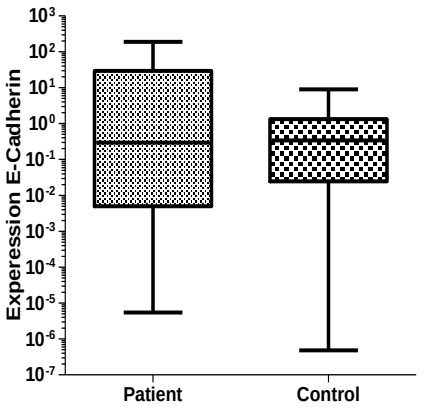
اصول کاربرد آمار زیستی

مطالعه آماری با استفاده از برنامه‌های آماری SPSS ویرایش ۱۸ (SPSS Inc، Chicago، Il، USA) و با آزمون Mannwithny استفاده شد. برای بررسی ارتباط میان میزان بیان ژن E-cadherin با فاکتورهای کلینیکال – پاتولوژیک بیماری از آزمون Kruskal-Wallis H استفاده شد و تمامی نمودارهای ارائه شده، با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 5 (GraphPad Software، Inc. La Jolla، CA، USA)، تهیه گردید شد در این مطالعه (P<۰/۰۵) معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این بررسی میزان بیان ژن دخیل در مهاجرت سلولی یعنی ژن، E-cadherin در ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۳۰ نفر به عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند نمونه‌های خونی بیماران یک روز قبل از عمل جراحی گرفته شد و نهایتاً افرادی که بیماری آن‌ها توسط آزمایشات پاتولوژیکی مورد تأیید قرار گرفت در این بررسی شرکت داده شدند. اطلاعات کلینیکال- پاتولوژیکی تومور در بیماران در جدول ۲، نشان داده شده است. نتایج حاصل از بررسی‌ها نشان می‌دهد که میانگین میزان بیان ژن E-cadherin، در گروه بیماران برابر ۰/۲۹ می‌باشد. این میزان در مورد افراد کنترل ۰/۳۳ به دست آمد. نتایج حاصل با استفاده از آزمون Mann-Whitney نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان بیان ژن E-cadherin در بیماران و افراد سالم مشاهده نگردید (P=۰/۸۳)(نمودار ۱)..

در این تحقیق ۴۴ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان در ناحیه چپ و ۵۶ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان در ناحیه راست بودند. همچنین ۷۳/۴ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان از نوع (IDC) (Infilterative Ductal Carcinoma) و ۲۲/۶ درصد مبتلا به MC (Medulary Carcinoma) بودند.



نمودار ۱) میزان بیان E-cadherin در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل

علاوه‌بر این ۱۸/۲ درصد از بیماران از نظر تمایز سلولی در مرحله تمایز خوب، ۵۴/۵ درصد در تمایز متوسط و ۲۷/۳ درصد نیز تمایز ناشناخته داشتند. در ۵۵ درصد از بیماران، گره لنفاوی درگیر شده بود در حالی که در ۴۵ درصد از موارد، درگیری گره لنفاوی وجود نداشت. همچنین در ۵۸/۸ درصد از موارد تهاجم به سایر مناطق مشاهده گردید درحالی که در ۴۱/۲ درصد از افراد تهاجم مشاهده نگردید. نتایج حاصله از بررسی میزان بیان ژن E-cadherin و فاکتورهای پیش آگهی دهنده تومور شامل ناحیه درگیر شده در بیماری، نوع تومور، مرحله بیماری (Stage)، وضعیت تهاجم تومور، مورد بررسی قرار گرفتند که تفاوت معنی‌داری از نظر آماری را نشان ندادند (P>۰/۰۵)(جدول ۲).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

جدول ۲) اطلاعات کلینیکال – پاتولوژیک بیماران مبتلا به بیماری سرطان پستان و ارتباط آن با میزان بیان ژن E-cadherin در بیماران مبتلا به سرطان پستان

خصوصیات کلینیک- پاتولوژیکی	تعداد	آمار		P
سن (سال)	۳۰	میانگین±انحراف معیار	۴۵/۳±۸/۶	۰/۱۲
نوع تومور	۳۰	داکتال کارسینوما	(٪۷۳/۴)	۰/۳۳
		مدولاری کارسینوما	(٪۲۲/۶)	
درگیری با گره لنفاوی	۳۰	درگیری	٪۵۵	۰/۴۶
		عدم درگیری	٪۴۵	
اندازه تومور (سانتی‌متر)	۳۰	کوچک‌تر و مساوی ۲	٪۳۲/۲	۰/۰۹
		بین ۲ تا ۵ سانتی متر	٪۵۹/۴	
		بزرگ‌تر تز ۵ سانتی متر	٪۸/۴	
درجه‌بندی بافت شناسی	۳۰	درجه ۱ (درجه تمایز خوب)	٪۱۸/۲	۰/۳۸
		درجه ۲ (درجه تمایز متوسط)	٪۵۴/۴	
		درجه ۳ (عدم تمایز)	٪۲۷/۳	
دست‌اندازی به دیگر بافت‌ها	۳۰	منفی	٪۴۱/۲	۰/۱۱
		مثبت	٪۵۲/۸	

بحث

سرطان پستان یکی از سرطان‌های شایع است. در سال‌های اخیر مطالعات متعددی به منظور تشخیص و ارزیابی شاخص‌های ژنتیکی درگیر در سرطان‌ها انجام شده که منجر به شناسایی ژن‌های مستعد کننده متعددی در بروز آن‌ها شده است. در بین این ژن‌ها، ژن‌های مربوط به تنظیم سیکل سلولی و ارتباط سلول با سلول، دارای اهمیت ویژه‌ای می‌باشند. مولکول E-cadherin CDH1 یک مولکول چسبنده می‌باشد که در متاستاز و تهاجم تومور نقش دارد (۱۴ و ۱۵). ژن کد کننده این پروتئین دارای ۱۶ اگزون بوده و اندازه آن حدود ۱۰۰ کیلو باز می‌باشد. نقش این ژن در سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای که توسط کانو (Cano) و همکاران انجام شد، آن‌ها به این نتیجه رسیدند که نسخه‌برداری این ژن تحت تأثیر فاکتور نسخه‌برداری Snail می‌باشد همچنین آن‌ها متوجه شدند که میزان بیان این ژن در رده‌های سلولی که تهاجم و متاستاز را نشان می‌دهند، کاهش یافته است (۱۶).

در مطالعه دیگری که توسط بلچس چمیدت (Blechschmidt) بر روی سرطان تخمدان انجام دادند، ارتباط معنی‌داری بین افزایش بیان Snail و کاهش بیان E-cadherin مشاهده نمودند. آن‌ها همچنین تفاوت معنی‌داری در بیان ژن مذکور در تومور اولیه و متاستاز مشاهده نکردند (۱۷).

کاشیواگی (Kashiwagi) و همکاران با مطالعه بر روی سرطان‌های پستان فاقد علامت سه گانه[2] به این نتیجه رسیدند که بیان این مولکول بر روی بافت‌های سرطانی به شدت کاهش یافته و از آن می‌توان به‌عنوان یک مارکر پیش آگهی برای کلاس‌بندی زیر گروه‌های سرطان‌های پستان فاقد علامت سه‌گانه[3] استفاده نمود (۱۸).

مطالعات انجام شده در بیماری سرطان پستان تهاجمی توسط محققین به این نکته اشاره دارد که، کاهش یا عدم بیان این مولکول ممکن است یک همراهی با متاستاز به گره‌های لنفاوی مجاور داشته باشد (۲۲-۱۹). از طرف دیگر عدم تشابه در بیان ژن

[2] Triple-negative breast cancer (TNBC)
[3] subgroups of TNBC

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

E-cadherin، مخصوصاً در کارسینومای لوبولار و داکتال پستان، قبلاً توسط برکس و آ.ک.س (Acs & Brax) و همکاران گزارش شده است (۲۳ و ۲۴). با این حال بعضی از مطالعات نشان‌دهنده عدم همراهی بیان این مولکول و درگیری گره لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد (۲۵ و ۲۶). در مطالعه دیگری که انجام گرفته، مکدیسی (FB.A. Makdissi) و همکاران ارتباط معنی‌داری بین میزان بیان این مولکول و سرطان پستان مشاهده ننمودند (۲۷).

در این تحقیق، میان بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد گروه کنترل تفاوت معنی‌داری از لحاظ میزان بیان ژن E-cadherin که نقش مهمی در اتصال سلولی و متاستاز سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند مشاهده نگردید. از طرف دیگر ما به بررسی ارتباط میزان بیان ژن مذکور و فاکتورهای متعددی از قبیل ناحیه درگیر شده با تومور، نوع تومور، درجه تومور، میزان تمایز تومور، تهاجم تومور و سایر فاکتورها پرداختیم که نتایج نشان‌دهنده عدم ارتباط بیان ژن E-cadherin و عوامل اشاره شده بود نتایج این تحقیق با نتایج بعضی از مطالعات قبلی متفاوت بوده و در عین حال نتایج بعضی دیگر از مطالعات را تأیید می‌نماید. با این حال این تفاوت در نتیجه‌گیری‌ها ممکن است به دلیل عوامل متعددی باشد از جمله این موضوع که اطلاعات به‌دست آمده در مطالعات قبلی در مواردی که بر روی رده‌های سلولی سرطانی بوده، به دلیل تفاوت‌های انکارناپذیری که در طبیعت سلول‌های سرطانی در بدن و محیط کشت به دلیل Micro environment و تقابل و تأثیرات سلول‌های سرطانی و محیط اطراف آن بر روی یکدیگر که غیر قابل انکار است، وجود دارد. بنابراین ممکن است نتایج حاصله با همدیگر متفاوت باشد همچنین با توجه به تأثیرگذاری فاکتورهای تنظیمی نسخه‌برداری متعددی مانند Snail بایستی به نقش عملکردی این فاکتورها در مکانیسم عملکرد ژن E-cadherin پرداخت.

در نهایت، نتایج حاصله نشاندهنده عدم تفاوت معنی‌دار میان میزان بیان ژن مولکول E-cadherin در خون محیطی بیماران نسبت به گروه کنترل بود. از طرفی این عدم ارتباط معنی‌دار در میزان بیان ژن مذکور و فاکتورهای کلینیکال – پاتولوژیکال بیماری فوق نیز مشاهده شد که با بعضی از گزارشات هیستوپاتولوژیکی در مطالعات قبلی همخوانی دارد با این وجود برای اینکه بتوان در مورد این مولکول و ارتباط آن با بیماری سرطان پستان به‌طور قطعی اظهارنظر نمود، نیاز به دیگر تحقیقات می‌باشد.

References:

1.Van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. Cell Mol Life Sci 2008; 65: 3756-88.
2.Hulpiau P, Van Roy F. Molecular evolution of the cadherin superfamily. The international journal of biochemistry & cell biology 2009; 41: 349-69.
3.Strumane K, Berx G, Van Roy F. Cadherins in cancer. Cell adhesion: Springer; 2004: 69-103.
4.Sundfeldt K. Cell-cell adhesion in the normal ovary and ovarian tumors of epithelial origin; an exception to the rule. Mol Cell Endocrinol 2003; 202: 89-96.
5.Naora H, Montell DJ. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. Nat Rev Cancer 2005; 5: 355-66.
6.Kleer CG, van Golen KL, Braun T, et al. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. Mod Pathol 2001; 14: 458-64.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

7.Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, et al. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. Cancer Res 1999; 59: 5079-84.
8.Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, et al. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. Nature 1998; 392: 190-3.
9.Vleminckx K, Vakaet L, Mareel M, et al. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. Cell 1991; 66: 107-19.
10.Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? Oncogene 2008; 27: 6920-9.
11.Cleton-Jansen AM, Callen DF, Seshadri R, et al. Loss of heterozygosity mapping at chromosome arm 16q in 712 breast tumors reveals factors that influence delineation of candidate regions. Cancer Res 2001; 61: 1171-7.
12.Berx G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, et al. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. Oncogene 1996; 13: 1919-25.
13.Berx G, Becker KF, Hofler H, et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. Hum mutat 1998; 12: 226-37.
14.Chan AO, Lam SK, Wong BC, et al. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with Helicobacter pylori infection and in gastric cancer. Gut 2003; 52: 502-6.
15.Waki T ,Tamura G, Sato M, et al. Promoter methylation status of DAP-kinase and RUNX3 genes in neoplastic and non-neoplastic gastric epithelia. Cancer Sci 2003; 94: 360-4.
16.Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. Nat Cell Biol 2000; 2: 76-83.
17.Blechschmidt K, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. The E-cadherin repressor Snail is associated with lower overall survival of ovarian cancer patients. Br J Cancer 2008;98:489-95.
18.Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, et al. Significance of E-cadherin expression in triple-negative breast cancer. Br J Cancer 2010; 103: 249-55.
19.Qureshi HS, Linden MD, Divine G, et al. E-cadherin status in breast cancer correlates with histologic type but does not correlate with established prognostic parameters. Am J Clin Pathol 2006; 125: 377-85.
20.YoshidaR, Kimura N, Harada Y, et al. The loss of E-cadherin, alpha- and beta-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer. Int J Oncol 2001; 18: 513-20.
21.Ramesh S, Nash J, McCulloch PG. Reduction in membranous expression of beta-catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. Br J Cancer 1999; 81: 1392-7.
22.Koseki S, Aoki T, Ansai S, et al. An immunohistochemical study of E-cadherin expression in human squamous cell carcinoma of the skin: relationship between decreased expression of E-cadherin in the primary lesion and regional lymph node metastasis. J Dermatol 1999; 26: 416-22.
23.Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, et al. E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. EMBO J 1995;14:6107-15.
24.Acs G, Lawton TJ, Rebbeck TR, et al. Differential expression of E-cadherin in lobular and ductal neoplasms of the breast and its biologic and diagnostic implications. Am J Clin Pathol 2001; 115: 85-98.
25.Gong Y, Sun X, Huo L, et al. Expression of cell adhesion molecules, CD44s and E-cadherin, and microvessel density in invasive micropapillary carcinoma of the breast. Histopathology 2005; 46: 24-30.
26.De la Cruz C, Moriya T, Endoh M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. Pathol Int 2004; 54: 90-6.
27.Makdissi FB, Machado LV, Oliveira AG, et al. Expression of E-cadherin, Snail and Hakai in epithelial cells isolated from the primary tumor and from peritumoral tissue of invasive ductal breast carcinomas. Braz J Med Biol Res 2009; 42: 1128-37.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]

ISMJ 2015; 18(1): 117-124

Orginal Article

Investigation of E-cadherin expression in Peripheral Blood of patients with breast cancer in a population from southern Iran

S. Naeimi [1], A. M.Ardekani [2], A.Ghaderi [3], N.Erfani [3*]

[1] Department of biology, Collage of Science, Tehran Science and Research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Molecular Genetic, National Institute of Genetic engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran
[3] Department of Cancer Immunology, Shiraz Institute for Cancer Research , School of medicine, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran

(Received 25 Aug, 2014 Accepted 15 Oct, 2014)

Abstract

Background: Breast cancer is the most common malignancy in women, and is considered as the second causative factor in cancer mortality. E – Cadherin is a transmember glycoprotein and play a essential role in cell-cell adhesion .It seems that E-cadherin Gene expression can plays a role in suppressor of invasion and metastasistumor . The aim of this study was to evaluate the correlation of E-cadherin Gene expression with breast cancer in the women population of southern Iran.

Materials and Methods: 30 patients and 30 healthy individuals as control participated in this case-control study. mRNA extracted from peripheral blood. Real Time PCR technique was used to determine the Gene expression. The statistical analysis was performed by the software SPSS and Mannwithny test .

Results: The results indicated that there is no significant difference in level of E- cadherin Gene expression in patients with breast cancer and the control group (Pv>0.05). Furthermore, we found no significant correlation between the E- cadherin Gene expression with the clinicopathological factors in the patients.

Conclusion: it seems that E- cadherin Gene expression, plays no important role in increasing the susceptibility of women to breast cancer in the population of southern Iran.

Key words: Breast cancer, Gene expression, E- cadherin, Cell –cell adhesion

**Address for correspondence:* Cancer immunology group, Shiraz Institute for Cancer Research, School of medicine, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, IRAN. Email: erfanin@sums.ac.ir

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2024-07-15]