مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دوره نهم، شماره اول، بهار 1389، ص 27-36

ارتباط جابجایی بازی ناحیه تنظیمی 1-AP در زن ماتریکس ماتاپروتئیناز-9 و تشکیل تومور در بافت پستان

مجید متولی‌پاشی، زهرو حجتی، مرتضی صادقی

چکیده
زمینه و هدف: ماتریکس ماتاپروتئیناز-9 از آنزیم‌های پروتئزیکی است که قادر به هضم کلارن و زراتین می‌باشد. یک تغییر تک نوکلئوتیدی سیتوزین به تیمین در ناحیه 1-AP در ناحیه تنظیمی، باعث آفزایش بین‌این زمینه شود. هدف مطالعه حاضر، بررسی نقش باز تیمین در تشکیل تومور در سلول‌های داکت و لوبول (Ducts & Lobules) بافت پستان است.

مواد و روش: در این مطالعه مورد - شاهد 90 بیمار مبتلا به نومور پستان از بیمارستان امید اصفهان بین سال‌های 1384 تا 1386 به همراه 300 نمونه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. زنونی بیمار افراز توسط تکنیک RFLP-PCR تعیین شد. در انتهای باعث تولید زنونی فرآیند افراز مجدد کنترل گردید. همچنین وجود تومور در سلول‌های داکت و لوبول بافت پستان تمامی افراد بیمار توسط ماموگرافی و پرشه مربوط تایید گردید.

یافته‌ها: مقایسه افراد بیمار و گروه کنترل گویای وجود زنون‌پای‌های تیمین/تیمین (TT) و سیتوزین تیمین (CT) (بیانگر افزایش ۲/۷۵٪ در صفر و ۹/۳٪ از نمونه‌های کنترل و ۸/۹٪ و ۲٪ از نمونه‌های سرطانی) بود. بنابراین حس و رشد می‌شود که وجود نوکلئوتید تیمین در منطقه تنظیمی 1-AP می‌تواند تسهیل نکند شروع سرطان پستان در افراد حامل باشد و باعث افزایش خطر ایجاد تومور بافت پستان گردد (p<0.004). (p<0.004).

نتیجه‌گیری: ارتباط مثبت بین وجود نوکلئوتید تیمین در جایگاه 1-AP و ایجاد تومور پستان می‌تواند ناشی از عامل‌کردن پروتئزی آنزیمی و در نتیجه آفزایش حساسیت سلول‌ها برای سرطانی شدن به علت هضم ماهک‌کننده‌های فاکتورهای رشد و افزایش رهایی این فاکتورها باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، ماتریکس ماتاپروتئیناز-9، جابجایی بازی

1- استاد پزشکی گروه آموزشی زیست‌شناسی، بخش زن‌تیک دانشگاه اصفهان
2- استاد پزشکی گروه آموزشی زیست‌شناسی، بخش زن‌تیک دانشگاه اصفهان
3- کارشناس ارشد گروه آموزشی زن‌تیک، بخش زن‌تیک دانشگاه اصفهان

mbashi@sci.ui.ac.ir
مقدمه
سرطان پستان اولین عامل مرگ زنان در جهان است [1]. شناسایی سرطان در مرحله آغازین، اهمیتی اساسی در درمان و بهبود بیماری دارد. در درمان سرطان باعث کاهش ناگهانی و افزایش احتمال مرگ در این بیماران می‌شود [2]. ماتریکس مالتول پروپتئاز-۹ (Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9) یکی از اعضای خانواده آنزيم‌هایی است که در تجزیه اتصالات بین غشاء پایه سلولی و ماتریکس خارج سلولی ایفای نقش می‌کند [3]. نتایج از آزمایشات با انواع مختلف این آنزیم‌ها در بیماری سرطانی و روند سرطانی رشید گویاب این مطالعه بیان کننده سلول‌های بدین در مقایسه با سلول‌های خوش‌خیم آنزیم‌پخشی ترشحی می‌کنند [4]. این کیست از مهم‌ترین اعضا این خانواده است. در این مقاله به مطالعات جدید انجام گرفته بر روی تغییر نک تولکتونتید سیتروزین به تیمین در ناحیه ۱-۹ پروپتئاز-۹ هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط این گاز به سرطان پستان با کمک تکنیک Restriction Fragment Length Polymorphism – (RFLP-PCR) Polymerase Chain Reaction به موارد مطالعات زنبیلی در بیماری بالینی و آزمایشات ماموگرافی توسط متخصص مربوط به بیماران انجام گرفت.

مواد و روش‌ها
تیپ نمونه‌ها: در این مطالعه ۹۰ نمونه برخوردار قرار داشت، این نمونه‌ها ۶۰ نمونه از سلول‌های سرطان پستان اصلی و ۳۰ نمونه از بیماران سالم (گروه کنترل) مورد مطالعه قرار گرفتند. در نسخه سلولی، هیچ‌کدام از بیماران علائم بهبودی کامل و یا تغییر وضعیت در نوع سرطان نشان ندادند. همکاران نمونه‌ها توجه به مطالعات مشابه انجام مقدار مشابه آن در هضم اتصالات بین سلول و پیشروی سرطان می‌تواند تحت تأثیر تولید آنزیم‌های تنش‌بخش مورد پروپتئاز-۹ باشد. تنش‌بخش انرژی این قرار گرفته در سطح پروپتئاز-۹ می‌تواند موجب تغییر وضعیت در نوع سرطان شود و افزایش رشد و هضم مارک‌کننده‌های سلولی این عامل از طرف دیگر، نقش اساسی در سرطان‌شناسی بیماری‌ها ایفای نقش می‌کند [۷]. میزان بیان این انزیم در نتیجه

فناوری‌های اهلی‌سازی، علم پزشکی رفت‌ر箨

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۹ شماره ۱ سال ۱۳۸۹
در فریزر در دماه ۲۰- سانتی‌گراد تغییر در DNA Zنومی از خو، از روست مکی می‌بایستند شد [۱۸].

 Sequencing و PCR-RFLP تغییرات زنوتیپ و سیل‌های آنها را از الحاق موجودی در برنامه‌های جستجوگر و تراکم‌های مربوط مانند مولتی‌و اسید آنزیمی که دیگر استفاده می‌گردند. سپس محصولات SGD به کمک آنلاین محدود کندند که فقط برای آل PCR حاوی نوکلئوتید تیمین، دارای جایگاه شناسایی است مورد هضم آنزیمی قرار گرفته. برای این منظور ۱۰ میکرولیتر از مهور PCR نمونه به همراه ۵ واحد از آنزیم مورد نظر و ۱۰ میکرولیتر بافر محصولات آنزیمی به مدت یک شب در دما ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکیوره گردید. سپس محصولات هضم آنزیمی با رنگ محصول (Loading dye) به نسبت ۱:۴ مخلوط و حضور ۱۰ میکرولیتر از هرم نمونه در چاه‌های زل اکسیر ۱/۵ با پارکیری شد.

برای مشاهده بهبودهای حاصل، زل اکسیر با ولتاژ Tris-Boric acid EDTA (TBE) الکتروفورز شد و بین صورت نقشه حاصل از برش از یک‌دهه تکیک شدند. نواران آل که واجد نوکلئوتید تیمین در منطقه پلی‌مورفیسم به دو قطعه بریده می‌شوند ولی آل‌های بازی نوکلئوتید سبزترین (در منطقه پلی‌مورفیسم) دست نخورده به باقی می‌مانند. هم‌چنین محصولات PCR، ۱۰ نمونه بیمار به طور تصادفی

گرفته در ایران بررسی ارتباط آماری زنوتیپ با مراحل مختلف سرطان با کمک تکنیک PCR جمعیت‌های ایرانی تبعیض گردید [۱۵]. نمونه‌های سالم به صورت تصادفی از زنان مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون اصفهان جهت انجام تست سلالم در طول سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ انتخاب شدند که در هر یک از این افراد علائم سرطان پستان و یا ساب سرطان‌ها مشاهده نشد و محصول سر به گروه افراد سرطانی بود. نمونه‌های کنترل از لحاظ وضعیت استعمال دخانیات مشابه با نمونه‌های بیماران انتخاب شدند و همچنین فاقد سابقه فاکتور از لحاظ سرطان پستان. نمونه‌های سرطان پستان در طول مدت ارائه‌شده سال ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ از بخش سرطان بیمارستان امید اصفهان که وجود تومور در آنها توسط ماموگرافی به وسیله مختص مربوط به ناحیه بود. انتخاب شدن میانگین طول درمان بیماران ۲ سال بود و بیماران در طول مدت مطالعه هر سه شهر ماه در دوره اولیه درمان و سپس هر ۶ ماه سورد آزمایشات کلینیکی قرار گرفته و هژمونی تغییر در وضعیت بیماران در بقیه اطلاعات آنها ثبت شد.

معیار ورود برای مطالعه تشخیص وجود تومور فاقد

مانستند در بوف پستان توسط ماموگرافی و معیار خروج، رد وجود تومر سرطانی توسط پزشک مربوط به یا پی‌شروع و بودن سرطان و درک‌کردن بودن بیمار اطراف علائم بر بافت پستان بود. مهربان سایر ای مناطق به صورت گروهی

صورت گرفته که کل افراد بر اساس علائم و تشخیص مختصات انکولوژی در دو گروه کنترل (سالم) و گروه بیماران سرطانی بررسی شدند. برای بررسی زنوتیپ افراد حدود ۳ میلی لیتر خون وریدی از هر فرد گرفته شد و در Ethylene-Di-amin-Tetra

لوله‌های مختصات حاوی
نتایج
میانگین سنی افراد مبتلا به سرطان پستان 47±7 سال و افراد گروه کنترل 45±1 سال بود. در این مطالعه زنوتیپ افراد در دو گروه بیماری و یک گروه کنترل، واریانس تکنیکی شناسایی گردید (شکل 1).

نمونه ۱

نمونه ۲

گروه بیماری و گروه کنترل از نظر زنوتیپ‌های تیمین/نتیمین (CT) (CT/CT، CT/TT و TT/TT) مورد مقایسه قرار گرفتند که نتایج در جدول ۱ آورده شده است. عکس‌های ماموگرافی بیماران گروه مقایسه با شودون اندام تومور بین ۵ میلی‌متر تا ۴ سانتی‌متر بود. بررسی مقایسه آنانژیوآتی از نظر فیزیکی نشان داد که پیش‌بینی بین نتایج این دو از افراد و دخالت داشتن آلل واحد نوکلئوتید تیمین در سرطان شدن نشان داشت که به طوری که

روند ۱۰۵/۰۰ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

در اثر تومور نزول پیشنهادی سرطانی، به عنوان تولید و تحلیل آماری نشان داده‌ها با کار عملی، از نرم‌افزار SPSS ۱۲ نسخه سطح به عنوان تیمین و رابطه‌ی اختلاف فراوانی توزیع زنوتیپ‌های موجود در گروه‌های مختلف مطالعه، از RFLP-PCR یک آزمون تکمیلی استفاده شد.

شکل ۱- نتایج حاصل از RFLP-PCR و تعبیه توالی در یک فرد سالم (شماره ۱) و یک فرد سرطانی (شماره ۲) ۴ زنوتیپ‌های مختلف.
جدول 1- توزیع فراوانی زنوبیتهای بیماران سرطانی و افراد سالم

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>زنوبیتهای بیماران سرطانی (%)</th>
<th>افراد سالم (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>(OR\textsuperscript{+} 95% CI)</td>
<td>100=تعداد</td>
<td>90=تعداد</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CC</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CT</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TT</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>CT+TT</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>


بحث

طبق بافت‌های این مطالعه، فرآیند آتیلهای تیمین و سیتوژن‌های آن در افراد سالم و سرطانی دارای اختلاف معنی‌داری است به طوری که افراد سرطانی دارای نکلتوپوب تیمین در این ناحیه، بیش از سه برابر بیشتر از افراد فقط نکلتوپوب تیمین در معرض خطر ایجاد نیستند.

مشاهدات بسیاری حاکی از این است که میزان رگ‌ریزی به عنوان یک فاکتور کلیدی در سرطانی شدن سلول‌ها و همچنین رشد و گسترش تومورهای جانب ای فیش می‌کند\[19\]؛ از عملکرد دهای مهم ماتریکس ماتانو با مولکول‌های مشابه به سرطان پستان می‌باشد. با توجه به سلول‌ها و رهایی‌فکتورهای رشد سلولی، رگ‌ریزی می‌باشد\[20\]؛ افزایش بیان این زن ناکام در افزایش ای سرطان‌ها شامل سرطان سینه و سرطان پستان مشاهده شده است\[14-16\].

Javier cotignola. [21]. در مطالعه‌ای بر روی جمعیت آمریکا نشان داد که وجود آلل تیمین در این قسمت از پروپوتوک-9 با ایجاد تومورهای ملانوما در افراد در ارتباط است\[22\].

Karolina مورفیسم ناحیه-1 پروپوتوک-9 نشان داد که وجود آلل T در این جایگاه می‌تواند حدود 1/4 برای پدیده سرطان پستان و مناطق به گذشته لنفاوی در این جمعیت در ارتباط باشد\[23\]؛ در میان افراد مبتلا به سرطان پستان در مطالعه حاضر نیز کمترین میزان گلفت‌های پلاسما-9 مربوط به افراد دارای زنوبیتهای نزدیک‌تر به کد این امر تأییدکننده نشانی T و نشان‌دهنده نقش قابل توجه آل T در Karolina مطالعه و نشان داده که باید قابل توجه است. بیان این اثر تأثیر می‌باشد\[24\]. افزایش بیان این زن ناکام در افزایش ای سرطان‌ها شامل سرطان سینه و سرطان پستان مشاهده شده است\[14-16\].

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره 9، شماره 1، سال 1389
نتیجه‌گیری
بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، زنان دارای MMP-9 زن تیوبسیتی و CT در ناحیه 1 زن تیوبسیتی CT در ناحیه 1 و جزء افراد مستعد برای ابتلا به سرطان پستان و تشکیل تومور پستان معرفی می‌گردد و شاید بتوان از این آزمایش زن‌یابی برای تشخیص زنان مستعد ابتلا به تومور بافت پستان استفاده کرد.

 تشکر و قدردانی
این مطالعه با همکاری و مساعدت بخش سرطان بیمارستان امید، سازمان انتقال خون و هم‌چنین حمایت نهاده تکمیلی دانشکده ایمنی شد. از این پس، اقدامات بیمارستان امید ایمنی و همکاری در تاپید نمونه‌های سرطانی و مساعدت در بررسی وضعیت بیماران و نهایتاً نمونه خون تشرک می‌شود.

References


Association between a Single Base Substitution at AP-1 Regulating Region in MMP-9 gene and Tumor Creation in Breast Tissue

M. Motovali-Bashi1, Z. Hojati2, M. Sadeghi3

Received: 14/04/08 Sent for Revision: 20/12/08 Received Revised Manuscript: 01/02/10 Accepted: 25/02/10

Background and Objectives: Matrix metalloproteinase-9 is one of the proteolytic enzymes that serves in the digestion of collagen and gelatin. A single cytosine to thymidine substitution in AP-1 site in the promoter causes over-expression in the thymidine allele. The aim of this study was the detection of thymidine base function on ducts and lobules cells of breast tissue for entering the cancer step.

Materials and Methods: This research is a case-control study involving 90 breast cancer patients without metastasis to other tissues from Omid hospital between 2006-2008; and 100 healthy controls. Sample genotypes were detected by RFLP-PCR technique. At the end genotype of samples was detected by direct sequencing. Also the existence of tumor in ducts and, lobules cells of breast tissues in all the respondents was determined by mammography and expert physicians.

Results: Comparison of the case and control groups showed T/T genotype and C/T genotype in 0% and 9% of the control groups, and 2.3% and 22.2% of the patients. Therefore, thymine nucleotide at AP-1 region of MMP-9 gene could be a facilitated factor for initiation of breast cancer, and could increase the risk of initiation and development of breast tumor (p= 0.004), (CI=1.438-7.423; OR=3.27).

Conclusions: The positive association between the thymine nucleotide at AP-1 site and creation of tumor in breast tissue can arise from enzyme protease activity and result in the digestion of growth factor inhibitors and release of these factors.

Key words: Breast Cancer, Matrix metalloproteinase-9, Base substitution

Funding: This study was funded by Graduate Studies Office of Isfahan University.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Isfahan University approved the study.

1- Assistant Prof., Dept. of Biology, Genetic Division, Isfahan University, Isfahan, Iran (Corresponding Author) Tel: (0311) 7932490, Fax: (0311) 7932456, E-mail: mhashi@sci.ui.ac.ir
2- Assistant Prof., Dept. of Biology, Genetic Division, Isfahan University, Isfahan Iran
3- Master of Science, Dept. of Biology, Genetic Division, Isfahan University, Isfahan Iran