Iranian Journal of Breast Diseases. 2022; 14(4):21-30.

Original Article

Evaluation of Salivary Level of Heat Shock Protein 70 in Patients with Breast Cancer

Motahari P[1*], Eghdam Zamiri R[2], Fatemi MR[1]

[1]Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2]Department of Radiation Oncology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Receive: 23/8/2021
Accepted: 5/12/2021

[*]**Corresponding Author:**
Paria.motahari@yahoo.com

Ethics Approval:
IR.TBZMED.REC.1399.349

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer diagnosed among women worldwide. Increased molecular and genetic information about cancer has improved diagnostic, screening, and treatment methods for cancer. Heat shock protein 70 (HSP70) is overexpressed in breast cancer patients and involved in malignant properties of breast cancer. Due to the noninvasive nature of saliva collection and the fact that no study has been performed on salivary HSP70 levels in patients with breast cancer, the aim of this study was to evaluate the diagnostic value of salivary HSP70 in these patients.

Methods: Saliva samples from 45 patients with breast cancer and 45 age-matched healthy subjects were collected. Salivary HSP70 was measured with the enzyme-linked immunosorbent assay method. The results were analyzed using a Mann-Whitney test. The sensitivity, specificity, and diagnostic value of this protein were evaluated through the ROC curve and cutoff point determination. The software used in this study was SPSS 25, and a P value of less than 0.05 was considered significant.

Results: The mean salivary HSP70 level was 15.41 ± 8.82 ng/ml in patients compared with 15.03 ± 6.28 ng/ml in the control group ($P > 0.05$). Also, the area under the ROC curve was 0.497.

Conclusion: The results showed that salivary HSP70 levels were not significantly different between patients with breast cancer and healthy individuals, and according to the ROC curve, the salivary level of this protein has no diagnostic value in these patients.

Keywords: Axillary lymph Node, Breast Cancer, HSP70, Saliva

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

Introduction

Breast cancer is the most common cancer diagnosed among women worldwide (1). Heat shock proteins (HSPs) are produced by cells in stressful conditions. Recent studies have reported increased expression of HSP70 in breast cancer and shown that this protein plays an important role in tumor cell proliferation, differentiation, invasion, and metastasis (2-4). The high prevalence of breast cancer and its high mortality necessitates the identification of tumor-associated molecular markers for early diagnosis and better treatment of this cancer. Because of the easy and noninvasive nature of saliva collection, our aim in this study was to evaluate salivary HSP70 levels and the diagnostic value of this marker in patients with breast cancer. It is also noted that there is no study on the evaluation of salivary HSP70 levels in breast cancer patients.

Materials and Methods

In this study, salivary samples from 45 patients with breast cancer and 45 age-matched healthy subjects were used. Also, the group with breast cancer was divided into two subgroups with and without axillary lymph node involvement. Salivary HSP70 was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay method. The results were analyzed using a Mann-Whitney test. The sensitivity, specificity, and diagnostic value of this protein were evaluated through the ROC curve and cutoff point determination. Data were analyzed with SPSS 25, and a P value of less than 0.05 was considered significant.

Results

In this study, the mean salivary HSP70 level was 15.41 ± 8.82 ng/ml in patients and 15.03 ± 6.28 ng/ml in the control group ($P > 0.05$). There was also no significant difference in the mean HSP70 level between patients with axillary lymph node involvement and patients without axillary lymph node involvement ($P = 0.673$). Figure 1 shows the ROC curve. The optimal cutoff point is shown on the curve with an arrow. Also, the area under the ROC diagram was 0.497, which indicates that salivary HSP70 does not perform well in the correct diagnosis of healthy individuals and patients with breast cancer.

The standard error (P-value) and 95% confidence interval for the cutoff point are reported in Table 1.

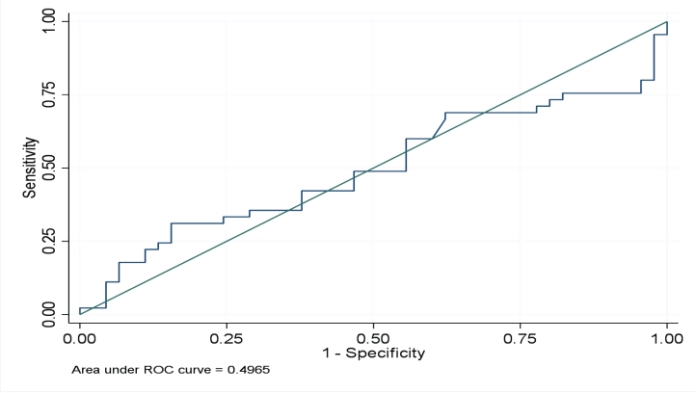


Figure 1: ROC curve to show the salivary diagnostic value of HSP70

Table 1 :Measurement of Diagnostic Value of HSP70 Saliva in the ROC cCurve

Specificity	Sensitivity	The Area Under the Curve	95% Confidence Interval	Standard Error (P-value)
40%	71%	0.497	0.37-0.62	0.063

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

Discussion

Early detection of breast cancer plays an important role in preventing the progression of this disease. The results showed that the salivary level of HSP70 has no diagnostic value in patients with breast cancer. Jagadish et al. (3) showed that there is an increase in HSP70 expression in 83% of breast cancer patients. They also showed that removing HSP70 from cancer cells significantly reduced cell growth and stopped the cell cycle in the animal model and suggested that decreasing HSP70 reduced oncogenes and increased tumor suppressor genes. Several studies have also shown that increased expression of HSP70 is associated with poor differentiation of breast cancer cells, lymph node metastasis, increased tumor size, p53 mutation, and higher tumor grade (2-6). Gunaldi et al. (4) showed that serum HSP70 levels in breast cancer patients were significantly higher than in the control group, but no significant difference was found between different types of breast cancer. They suggested that HSP70 may be involved in proliferation, cell cycle, migration, and invasion of cancer cells. It has also been suggested that HSP70 induces the expression of oncogenes such as cyclins and mutations in tumor suppressor genes, inhibiting apoptosis and leading to the proliferation of cancer cells. Studies have also shown that 10 to 25 percent of breast cancer patients have anti-p53 antibodies in their blood, and all tumors have the p53-HSP70 complex, indicating that HSP70 is involved in the presenting of the p53 antigen (2-6).

Because salivary HSP70 levels had not been measured in breast cancer, it was not possible to compare this study with previous studies. Regarding the different nature of the serum and saliva, and considering that no association between serum and salivary HSP70 has been shown so far, it is not possible to compare the results of the current study with those measuring HSP70 in patients' serum.

Conclusion

The results of the present study showed that salivary HSP70 levels were not significantly different between breast cancer patients and healthy individuals. The ROC curve showed that the salivary level of this protein has no diagnostic value in these patients.

References

1. Banegas MP, Bird Y, Moraros J, King S, Prapsiri S, Thompson B. Breast cancer knowledge, attitudes, and early detection practices in United States-Mexico border Latinas. J Womens Health (Larchmt). 2012; 21(1): 101-7.
2. Lazaris AC, Chatzigianni EB, Panoussopoulos D, Tzimas GN, Davaris PS, Golematis BC. Proliferating cell nuclear antigen and heat shock protein 70 immunolocalization in invasive ductal breast cancer not otherwise specified. Breast Cancer Res Treat. 1997; 43(1):43-51.
3. Jagadish N, Agarwal S, Gupta N. Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) overexpression in breast cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2016; 35(1):150-63.
4. Gunaldi M, Afsar C, Okuturlar Y, Gedikbasi A. Elevated Serum Levels of Heat Shock Protein 70 Are Associated with Breast Cancer.Tokyo j Exp Med. 2015; 236(2):97-102.
5. Rothammer A, Sage EK, Werner C, Combs SE, Multhoff G. Increased heat shock protein 70 (Hsp70) serum levels and low NK cell counts after radiotherapy- potential markers for predicting breast cancer recurrence? Radiat Oncol. 2019; 14(1):78-86.
6. Daniel R, Ciocca, Gary M. Heat Shock Protein hsp70 in Patients with Axillary Lymph Node-Negative Breast Cancer: Prognostic Implications. JNCI: Journal of the National Cancer. 1993; 85(7): 570–4.

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۳۰-۲۱ :(٤)١٤ ؛١٤٠٠

مقاله پژوهشی

ارزیابی سطح بزاقی پروتئین شوک حرارتی ۷۰ در بیماران مبتلا به سرطان پستان

پریا مطهری[1*]، رضا اقدم ضمیری[2]، محمدرضا فاطمی [1]

[1] گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[2] گروه انکولوژی و رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۰/۶/۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۱۴

* نویسنده مسئول:
Paria.motahari@yahoo.com

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان تشخیص داده شده در بین زنان در سراسر جهان است. افزایش اطلاعات مولکولی و ژنتیکی مربوط به سرطان باعث بهبود روش‌های تشخیصی، غربالگری و درمان در زمینه سرطان شده است. پروتئین شوک حرارتی ۷۰ (HSP70) در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیش از حد بیان می‌شود و در خواص بدخیم سرطان پستان نقش دارد. با توجه به ماهیت غیرتهاجمی جمع‌آوری بزاق و این واقعیت که هیچ مطالعه‌ای در مورد سطح HSP70 بزاق در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام نشده است. هدف از این مطالعه ارزیابی ارزش تشخیصی HSP70 بزاق در این بیماران بود.

روش بررسی: نمونه بزاق ۴۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۴۵ فرد سالم که از نظر سن همسان‌سازی شده بودند جمع‌آوری شد. سطح بزاقی HSP70 با روش الایزا اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. حساسیت، ویژگی و ارزش تشخیصی این پروتئین از طریق منحنی ROC و تعیین نقطه برش مورد بررسی قرار گرفت. نرم‌افزار مورد استفاده در این مطالعه SPSS 25 بود و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، میانگین سطح HSP70 بزاق در گروه بیماران ۸/۸۲ ± ۱۵/۴۱ ng/ml و در گروه کنترل ۶/۲۸ ± ۱۵/۰۳ ng/ml بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (P>۰/۰۵). همچنین، سطح زیر منحنی نمودار ROC ۰/۴۹۷ بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که سطح HSP70 بزاق بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم تفاوت معنی‌داری ندارد و بر اساس منحنی ROC، سطح بزاقی این پروتئین در این بیماران ارزش تشخیصی ندارد.

واژه‌های کلیدی: غدد لنفاوی زیر بغل، سرطان پستان، HSP70، بزاق

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

مقدمه

در این مطالعه مورد- شاهدی، سطح HSP70 بزاق در ۴۵ زن سالم و ۴۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان که به مرکز غربالگری سرطان پستان بیمارستان الزهرا(س) تبریز مراجعه کرده بودند، ارزیابی شد. برای تعیین حجم نمونه با استفاده از نتایج گونالدی و همکاران (۲۱)، و با در نظر گرفتن ۰/۰۵ =α و ۹۰٪ =β، ۳۸ نمونه در هر گروه به دست آمد. به منظور افزایش اعتبار مطالعه، ۶ نمونه به هر گروه اضافه شد و در نهایت ۴۵ نمونه در هر گروه و در مجموع ۹۰ نمونه در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود برای گروه بیمار شامل سن بین ۴۰-۶۰ سال، شاخص توده بدنی کمتر از ۳۰ کیلوگرم در متر مربع، تمایل به شرکت در تحقیق، بیماران مبتلا به سرطان پستان که اخیراً تشخیص داده شده‌اند و هنوز تحت درمان قرار نگرفته‌اند بود و معیارهای خروج شامل سابقه دیابت، اختلالات قلبی عروقی، نقص ایمنی، بیماری‌های خود ایمنی، عفونت‌های دهان، بیماری‌های پریودنتال، سایر بدخیمی‌ها، سیگار کشیدن و شیردهی یا بارداری فعلی بود.

با توجه به اینکه مطالعات نشان داده‌اند که درگیری غدد لنفاوی زیر بغل نشان‌دهنده رفتار تهاجمی تومورهای پستان است، تقسیم‌بندی بر اساس درگیری غدد لنفاوی زیر بغل نیز صورت گرفت و گروه مبتلا به سرطان پستان به دو زیرگروه با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل (۲۲ نفر) و بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل (۲۳ نفر) تقسیم شدند. همچنین، با توجه به این واقعیت که چندین مطالعه نشان داده‌اند که اندازه تومور بر سطح HSP70 تأثیر می‌گذارد، سعی شد بیماران هر زیرگروه از نظر اندازه تومور در یک محدوده باشند (۱۶، ۱۷).

گروه کنترل به تعداد ۴۵ نفر به طور تصادفی در همان زمان انتخاب و از نظر سن با گروه بیماران همسان شد. همه افراد گروه کنترل، افراد سالم از نظر سیستمیک بودند که مبتلا به بیماری سرطان پستان و سایر بیماری‌ها و شرایطی که در معیارهای خروج اشاره شده است، نبودند. این افراد با انجام آزمایشات موافق بودند و معیارهای خروج در گروه کنترل با گروه بیماران مشابه بود.

نمونه‌گیری بزاق

نمونه‌گیری بزاق بر اساس روش NAVAZESH انجام شد (۲۲). دو ساعت قبل از نمونه‌گیری شرکت‌کنندگان نباید چیزی خورده یا آشامیده بودند. ۱۵ دقیقه قبل از نمونه‌گیری، داوطلبان دهان خود را شستشو دادند و سپس حفره دهان آن‌ها با نور کافی و آینه مورد بررسی قرار گرفت تا از عدم وجود مواد در حفره دهان اطمینان حاصل شود. نمونه بزاق بیمار در عرض ۱۶ تا ۲۰ دقیقه با استفاده از ظرف پلاستیکی یک‌بارمصرف استریل جمع‌آوری و بلافاصله به آزمایشگاه منتقل شد. سپس در آزمایشگاه سانتریفیوژ شد و مایع رویی در لوله کوچک ریخته شده و سپس در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای تجزیه و تحلیل نگهداری شد.

روش الایزا برای سنجش سطح بزاقی HSP70

سطح HSP70 بزاقی توسط کیت الایزا (HSP70 ELISA Kit –ESK-715, Assay Designs Inc, Ann Arbor, Michigan) مورد ارزیابی قرار گرفت. قبل از اندازه‌گیری، نمونه‌های بزاق یخ‌زدایی شده و در سرعت ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱ دقیقه سانتریفیوژ شدند. کیت الایزا بر اساس تکنولوژی دابل ساندویچ الایزا بود. کف چاهک‌های کیت با آنتی‌بادی‌های منوکلونال HSP70 پوشانده شده بود. با اضافه کردن بزاق حاوی HSP70، این پروتئین‌ها به آنتی‌بادی منوکلونال مذکور متصل شده و بعد از اضافه کردن آنتی‌بادی‌های HSP70 نشان‌دار شده با بیوتین استرپتاویدین- HRP تشکیل کمپلکسی را می‌دادند. در مرحله بعدی با شستشوی آنزیم‌های اضافی، سوبسترای A و B اضافه شد که این سوبسترا در حضور کمپلکس باعث ظاهر شدن رنگ آبی شد. سپس با متوقف کردن واکنش با محلول اسیدی ضعیف رنگ آبی به رنگ زرد تبدیل شد. شدت رنگ حاصله ارتباط مستقیمی با غلظت بزاقی HSP70 داشت. برای اندازه‌گیری شدت، جذب نوری نمونه‌ها را در طول

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری کرده و بر اساس جذب نوری استانداردها منحنی استاندارد رسم کرده و از روی آن غلظت HSP70 نمونه‌ها را اندازه‌گیری کردیم. دامنه اندازه‌گیری این کیت ng/ml ۰/۹ -۰/۳ بوده و حساسیت آن ۰/۱۵ng/ml بود.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

در این مطالعه سطح HSP70 بزاق در دو گروه با روش الایزا اندازه‌گیری شد. پارامترهای تجزیه و تحلیل با استفاده از آمار توصیفی (میانگین ± انحراف معیار) گزارش شد. برای ارزیابی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف[1] استفاده شد. نرم‌افزار مورد استفاده در این مطالعه SPSS نسخه ۲۵ بود و تفاوت آماری معنی‌دار در آنالیز P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. حساسیت، ویژگی و ارزش تشخیصی این پروتئین نیز از طریق منحنی مشخصه عملکرد گیرنده[2] (منحنیROC) و تعیین نقطه برش مورد ارزیابی قرار گرفت. در منحنی ROC، نقطه‌ای که در آن مجموع حساسیت و ویژگی عدد بیشتری بود (در روی منحنی به سمت بالا و چپ نزدیک‌تر بود) به عنوان نقطه برش بهینه انتخاب گردید و حساسیت و ویژگی تعیین شد.

ملاحظات اخلاقی

شرکت‌کنندگان در این مطالعه رضایت داشتند و هیچ مداخله غیرضروری انجام نشد. بنابراین، این مطالعه هیچ اثر منفی بر روی بیماران و روند درمانی آن‌ها نداشت. لازم به ذکر است که رضایت کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز نیز توسط کد اخلاق R.TBZMED.REC.1399.349 اخذ شده بود.

یافته‌ها

در این مطالعه از داده‌های ۴۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان (گروه آزمون) و ۴۵ فرد سالم (گروه کنترل) استفاده شد. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این مطالعه ۶/۵۶ ± ۵۲/۱۳ در گروه آزمون و ۸/۴۰ ± ۵۳/۶۲ در گروه کنترل بود. شاخص توده بدنی در دو گروه آزمون و شاهد اندازه‌گیری شد که میانگین آن در گروه آزمون ۱/۸۳±۲۵/۸۷ و در گروه کنترل ۱/۷۴±۲۵/۹۳ بود.

برای بررسی توزیع متغیرهای HSP70 از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. نتایج آزمایش نشان داد که توزیع HSP70 در هر دو گروه آزمون و شاهد از توزیع نرمال پیروی نمی‌کند. بنابراین برای انجام آزمون‌های آماری از آزمون ناپارامتری من ویتنی[3] استفاده شد. میانگین متغیر HSP70 در دو گروه آزمون و شاهد محاسبه شد. میانگین HSP70 در گروه آزمون ۸/۸۲ ± ۱۵/۴۱ و در گروه کنترل ۶/۲۸ ± ۱۵/۰۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که نتایج آزمایش در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱: سطح بزاقی HSP70 در گروه آزمون و شاهد

گروه‌های مطالعه	میانگین ±انحراف معیار (نانوگرم / میلی‌لیتر)	P-value
گروه بیماران	۱۵/۴۱±۸/۸۲	۰/۹۵۵
گروه کنترل	۱۵/۰۳±۶/۲۸	

جدول ۲ مقایسه مقادیر HSP70 را در بیماران با و بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری در میانگین HSP70 در بیماران با و بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل وجود ندارد (P-۰/۶۷۳ value =).

شکل ۱ منحنی ROC را نشان می‌دهد. نقطه برش بهینه بر روی منحنی با فلش نشان داده شده است. سطح زیر منحنی[4] AUC=۰/۴۹۷ است که نشان می‌دهد HSP70 بزاق در تشخیص صحیح افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان پستان عملکرد خوبی ندارد.

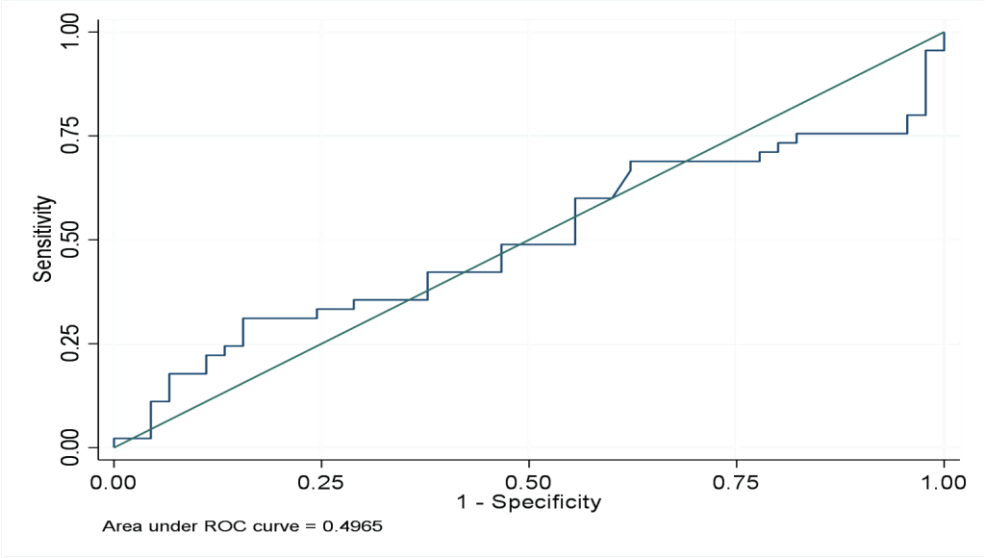
خطای استاندارد (مقدار P) و فاصله اطمینان ۹۵٪ برای نقطه قطع در جدول ۳ گزارش شده است.

[1] Klomogorov-Smironov
[2] Operating Characteristic Curve
[3] Mann-Whitney Test
[4] Area Under The Curve

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

جدول ۲: سطح بزاقی HSP70 در بیماران با و بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل

درگیری لنف نود زیربغل	میانگین ±انحراف معیار (نانوگرم / میلی‌لیتر)	P-value
وجود درگیری لنف نود	۱۵/۰۱±۹/۳۶	۰/۶۷۳
عدم درگیری لنف نود	۱۵/۹۳±۸/۲۸	



شکل ۱: منحنی ROC جهت نشان دادن ارزش تشخیصی بزاقیHSP70

جدول ۳: اندازه‌گیری ارزش تشخیصی بزاق HSP70 در منحنیROC

خطای استاندارد (P-Value)	فاصله اطمینان ۹۵٪	سطح زیر منحنی (AUC)	حساسیت	اختصاصیت
۰/۰۶۳	۰/۳۷-۰/۶۲	۰/۴۹۷	٪۷۱	٪۴۰

بحث

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان در سراسر جهان است و یکی از علل اصلی مرگ و میر در زنان است (۱). تشخیص زودهنگام این سرطان نقش مهمی در جلوگیری از پیشرفت این بیماری دارد. در این مطالعه، ارزش تشخیصی پروتئین بزاق HSP70 در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که اگرچه میانگین بزاق HSP70 در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر از گروه کنترل بود، اما از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. نتایج منحنی ROC همچنین نشان داد که سطح بزاق این پروتئین در تشخیص افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان پستان عملکرد مناسبی ندارد.

HSPها خانواده بزرگی از پروتئین‌ها با ساختار بسیار محافظت شده هستند که نقش اصلی را در فرایندهای اصلی سلول ایفا می‌کنند (۶، ۷). HSPها دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی هستند و از هسته و غشای سلول‌ها در برابر تخریب محافظت می‌کنند و مانع از آپوپتوز سلول‌ها می‌شود (۸). خانواده HSP70 حساس‌ترین گروه این پروتئین‌ها نسبت به دما هستند (۹-۱۱). افزایش بیان HSPها در سرطان‌های مختلف بسیاری نشان داده شده است. به عنوان مثال افزایش بیان

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

HSP70 به عنوان یک نشانگر برای هپاتوکارسینوما و سرطان‌های ریه، لوزالمعده، تخمدان و کولورکتال گزارش شده است (۱۸، ۱۹، ۲۲-۲۵).

افزایش بیان HSP70 به‌عنوان یک نشانگر در ایمونوهیستوشیمی سرطان پیشرفته پستان نیز مشاهده شده است. جاگادیش و همکاران، (۱۷) نشان دادند که افزایش بیان HSP70 در ۸۳٪ از بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود دارد. آن‌ها همچنین نشان دادند که حذف HSP70 از سلول‌های سرطانی به طور قابل توجهی رشد سلول‌ها را کاهش داده و چرخه سلولی را در مدل حیوانی متوقف می‌کند و پیشنهاد کردند که کاهش HSP70 باعث کاهش انکوژن‌ها و افزایش ژن‌های مهارکننده تومور و مولکول‌های افزایش دهنده آپوپتوز می‌شود.

چندین مطالعه همچنین نشان داده‌اند که افزایش بیان HSP70 با درجه ضعیف تمایز سرطان پستان، افزایش تکثیر، متاستاز غدد لنفاوی، افزایش اندازه تومور، جهش p53 و مرحله بالاتر همراه است (۲۷-۳۰). گونالدی و همکاران (۲۱) نشان دادند که سطح HSP70 سرم در بیماران مبتلا به سرطان پستان به طور قابل توجهی بیشتر از گروه شاهد بود اما تفاوت معنی‌داری بین انواع مختلف سرطان پستان یافت نشد. آن‌ها پیشنهاد کردند که HSP70 ممکن است در سیگنال‌دهی، تکثیر، چرخه سلولی، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی نقش داشته باشد. همچنین پیشنهاد کردند که HSP70 باعث بیان انکوژن‌هایی مانند سیکلین و جهش در ژن‌های سرکوب کننده تومور می‌شود و آپوپتوز را مهار می‌کند و منجر به تکثیر بی رویه سلول‌های سرطانی می‌شود.

مطالعات همچنین نشان داده است که ۱۰ تا ۲۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان آنتی‌بادی‌های ضد p53 در خون خود دارند و همه تومورها دارای کمپلکس p53-HSP70 هستند که نشان می‌دهد HSP70 در ارائه آنتی‌ژن p53 نقش دارد (۲۶-۳۰).

از آنجایی که سلول‌های سرطانی دهان در محیط بزاقی غوطه ور هستند، تجزیه و تحلیل پروتئوم‌های بزاقی از بیماران سرطان دهان یک رویکرد امیدوارکننده برای یافتن نشانگرهای زیستی بالقوه برای این بیماری است. بزاق مایعی است که در مقایسه با نمونه‌برداری بافتی به راحتی قابل دسترس است. بنابراین، تعداد زیادی نمونه بزاق را می‌توان جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل کرد که یک مطالعه قوی با قدرت آماری کافی برای آشکار کردن علائم واقعی و مشخصه بیماری را فراهم می‌آورد. به‌علاوه، بیومارکرهای پروتئینی شناسایی شده را می‌توان در تشخیص یا پایش بیماری در مایع غیرتهاجمی بدن بررسی کرد. آنتی‌ژن ۲ کارسینوم سلول سنگفرشی، کالسیکلین، HSP70، انکسین I، کاتپسین G، پروکسی ردوکسین II، تیو ردوکسین از جمله پروتئین‌هایی هستند که سطح بزاقی آن‌ها در سرطان دهان افزایش داشته است (۳۱).

با توجه به اینکه سطح HSP70 بزاق تاکنون در سرطان پستان اندازه‌گیری نشده بود، مقایسه این مطالعه با مطالعات قبلی امکان‌پذیر نبود. با توجه به متفاوت بودن ماهیت سرم و بزاق و با در نظرگرفتن این نکته که تاکنون ارتباطی بین HSP70 سرمی و بزاقی نشان داده نشده است، مقایسه این مطالعه با مطالعاتی که HSP70 را در سرم بیماران اندازه‌گیری کرده‌اند امکان‌پذیر نمی‌باشد. سطوح بزاقی این پروتئین نمی‌تواند منشا سرطان را به طور دقیق مشخص کند و آزمایش آنتی‌بادی علیه HSP70های خاص می‌تواند اختصاصی‌تر باشد و مطالعات بیشتری برای آشکار شدن این امر پیشنهاد می‌شود. همچنین توصیه می‌شود مطالعات بیشتری در انواع مختلف سرطان پستان، سطوح HSP70 را قبل، حین و بعد از درمان سرطان پستان مقایسه کنند. در این مطالعه، سطح HSP70 بزاق در بیماران مبتلا به سرطان پستان تفاوت قابل توجهی با افراد سالم نداشت. همچنین سطح HSP70 بزاق در بیماران مبتلا و بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل تفاوت معنی‌داری نداشت و آزمایش

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

بزاق HSP70 در تشخیص بیماران سالم از سرطان پستان از ارزش تشخیصی خوبی برخوردار نبود.

نتیجه‌گیری

این مطالعه برای اولین بار به مقایسه سطح بزاقی HSP70 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم پرداخته است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح بزاقی HSP70 بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم تفاوت معنی‌داری ندارد. همچنین تفاوت معنی‌داری در سطح بزاقی این پروتئین بین دو زیرگروه دارای درگیری و بدون درگیری لنف نود زیربغل وجود نداشت. منحنی ROC نیز نشان داد که سطح بزاقی این پروتئین در این بیماران ارزش تشخیصی ندارد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از نتایج پایان نامه دکترای حرفه‌ای به شماره ۶۴۰۰۲ است و نویسندگان مراتب قدردانی و سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ابراز می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Banegas MP, Bird Y, Moraros J, King S, Prapsiri S, Thompson B. Breast cancer knowledge, attitudes, and early detection practices in United States-Mexico border Latinas. J Womens Health (Larchmt). 2012; 21(1): 101-7.
2. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. Mol Oncol. 2012; 6(2):140-6.
3. Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. Transl Cancer Res. 2015; 4(3):256-69.
4. Tainsky MA. Genomic and proteomic biomarkers for cancer: a multitude of opportunities. Biochim Biophys Acta. 2009; 1796(2):176-93.
5. Diamandis EP. Present and future of cancer biomarkers. Clin Chem Lab Med. 2014; 52(6):791-4.
6. Whitley D, Goldberg SP, Jordan WD. Heat shock proteins: A review of the molecular chaperones. J Vasc Surg. 1999; 29(4):748-51.
7. Tutar L, Tutar Y. Heat shock proteins; an overview. Curr Pharm Biotechnol. 2010; 11(2): 216-22.
8. Gusev NB, Bogatcheva NV and Marston SB. Structure and properties of small heat shock proteins (sHsp) and their interaction with cytoskeleton proteins. Biochemistry (Mosc). 2002; 67(5): 511-9.
9. Asea A, Rehli M, Kabingu E. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. J Biol Chem. 2002; 277(17):15028-34.
10. Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance. Methods. 2007; 43(3):229-37.
11. Kayama M, Nakazawa T, Thanos A, Morizane Y, Murakami Y, Theodoropoulou S, et al. Heat shock protein 70 (HSP70) is critical for the photoreceptor stress response after retinal detachment via modulating anti-apoptotic Akt kinase. Am J Pathol. 2011; 178(3):1080-91.
12. Kumar S, Stokes J 3rd, Singh UP, Scissum Gunn K, Acharya A, Manne U, Mishra M. Targeting Hsp70: A possible therapy for cancer. Cancer Lett. 2016; 374(1):156-66.
13. Guzhova IV, Shevtsov MA, Abkin SV, Pankratova KM, Margulis BA. Intracellular and extracellular Hsp70 chaperone as a target for cancer therapy. Int J Hyperthermia. 2013; 29(5):399-408.
14. Jagadish N, Parashar D, Gupta N, Agarwal S, Suri V, Kumar R, et al. Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) is a novel therapeutic target for colorectal cancer and is associated with tumor growth. BMC Cancer. 2016; 16(1):561-73.
15. Goloudina AR, Demidov ON, Garrido C. Inhibition of HSP70: a challenging anti-cancer strategy. Cancer Lett. 2012; 325(2):117-24.

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]

16. Lazaris AC, Chatzigianni EB, Panoussopoulos D, Tzimas GN, Davaris PS, Golematis BC. Proliferating cell nuclear antigen and heat shock protein 70 immunolocalization in invasive ductal breast cancer not otherwise specified. Breast Cancer Res Treat. 1997; 43(1):43-51.
17. Jagadish N, Agarwal S, Gupta N. Heat shock protein 70-2 (HSP70-2) overexpression in breast cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2016; 35(1):150-63.
18. Dutta SK, Girotra M, Singla M, Dutta A, Otis Stephen F, Nair PP, et al. Serum HSP70: a novel biomarker for early detection of pancreatic cancer. Pancreas 2012; 41(5):530-4.
19. Suzuki K, Ito Y, Wakai K, Kawado M, Hashimoto S, Seki N, et al. Serum heat shock protein 70 levels and lung cancer risk: a case-control study nested in a large cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15(9): 1733-7.
20. Bhavana VS, Madhura MG, Kumar BV, Suma S, Sarita Y. Detection of salivary heat shock protein 27 by enzyme-linked immunosorbent assay and its correlation with histopathology of oral leukoplakia. J Oral Maxillofac Pathol. 2018; 22(3):307-13.
21. Gunaldi M, Afsar C, Okuturlar Y, Gedikbasi A. Elevated Serum Levels of Heat Shock Protein 70 Are Associated with Breast Cancer.Tokyo j Exp Med. 2015; 236(2):97-102.
22. Navazesh M. Methods for collecting saliva. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993; 694(1):72-7.
23. Hwang TS, Han HS, Choi HK, Lee YJ, Kim YJ, Han MY, et al. Differential, stage-dependent expression of Hsp70, Hsp110 and Bcl-2 in colorectal cancer. J Gastroenterol. Hepatol. 2003; 18(6):690-700.
24. Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, Ohta T, Ohki M, Asaka M,et al. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of earlyhepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore Md). 2003; 37(1):198-207.
25. Athanassiadou P, Petrakakou E, Sakelariou V, Zerva C, Liossi A, Michalas S, et al. Expression of p53, bcl-2 and heat shock protein (hsp72) in malignant and benign ovarian tumours. Eur J Cancer Prev. 1998; 7(3): 225-31.
26. Dimas DT, Perlepe CD, Sergentanis TN, Misitzis I, Kontzoglou K, Patsouris E, et al. The Prognostic Significance of Hsp70/Hsp90 Expression in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. 2018; 38(3):1551-62.
27. Rothammer A, Sage EK, Werner C, Combs SE, Multhoff G. Increased heat shock protein 70 (Hsp70) serum levels and low NK cell counts after radiotherapy - potential markers for predicting breast cancer recurrence? Radiat Oncol. 2019;14(1):78-86.
28. Daniel R, Ciocca, Gary M. Heat Shock Protein hsp70 in Patients with Axillary Lymph Node-Negative Breast Cancer: Prognostic Implications. JNCI: Journal of the National Cancer. 1993; 85(7): 570–4.
29. Lianos GD, Alexiou GA, Mangano A, Mangano A, Rausei S, Boni L, et al. The role of heat shock proteins in cancer. Cancer Lett. 2015; 360(2): 114-8.
30. Murphy ME. The HSP70 family and cancer. Carcinogenesis 2013; 34(6): 1181-8.
31. Hu S, Arellano M, Boontheung P, Wang J, Zhou H, Jiang J, Elashoff D, Wei R, Loo JA, Wong DT. Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. Clin Cancer Res. 2008;14(19):6246-52.

[Downloaded from ijbd.ir on 2022-12-26]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.4.4.7]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.4.21]