مطالعه پلی مورفیسم تکرار دی نوکلئوتید CT در اینترون ۳ ژن GATA3 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان

زکیه آقاعبداللهیان: کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه اصفهان، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
منوچهر توسلی [1] : دانشیار ژنتیک مولکولی دانشگاه اصفهان، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان
سیمین همتی: استادیار رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بخش رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
فروزان صفری: کارشناس ارشد ژنتیک دانشگاه اصفهان، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

چکیده

مقدمه: GATA3، یک فاکتور رونویسی است که به طور انحصاری در مراحل اولیه سرطان پستان تمایز یافته بیان می شود. تاکنون مطالعه ای بر روی پلی مورفیسم میکروستلایت های ژن GATA3 و ارتباط آن با سرطان پستان انجام نشده است. در این مطالعه وجود پلی مورفیسم در تکرار CT اینترون ۳ ژن GATA3 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در منطقه اصفهان بررسی شده است.

روش بررسی : نمونه های خون از ۲۰۶ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان سیدالشهداء شهر اصفهان و ۲۶۲ زن سالم مراجعه کننده به بیمارستان برای انجام آزمایش های بررسی وضعیت سلامت که هیچ سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان نداشتند جمع آوری شد ;پس از استخراج و تکثیر توالی مورد نظر، نمونه هائی با اندازهای متفاوت تعیین توالی شده و به عنوان مارکر مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته ها: ده طول متفاوت از تکرار CT ژن GATA3 بین ۱۱ تا ۲۷ تکرار و ۲۸ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف در بین بیماران و افراد کنترل مشاهده شد. فراوانی آلل های ۱۷ و ۱۸ تکرار CT در افراد کنترل بیشتر از بیماران بود.

نتیجه گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که آلل های ۱۷ و ۱۸ تکرار CT احتمالا نقش محافظت کنندگی در برابر سرطان پستان دارند.

واژگان کلیدی: GATA3، سرطان پستان، میکروستلایت، تکرار CT.

[1] manoochehr@biol.ui.ac.ir

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

مقدمه

سرطان پستان یک بیماری نا همگن از لحاظ بافت شناسی، پاسخ به درمان و الگوهای انتشار به نقاط دور می باشد(۱). سرطان پستان یکی از متداول ترین بدخیمی های شناخته شده و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان است(۲). سرطان پستان در نتیجه تجمع آسیب های ژنتیکی در سلول های اپی تلیال بافت سازنده شیر و کسب فنوتیپ های بدخیم (تکثیر خارج از کنترل، جلوگیری از مرگ سلولی و متاستاز) توسط این سلول ها بروز می کند(۳). با وجود روش های درمانی و ترکیبات دارویی جدید که تشخیص سرطان پستان را بهتر کرده اما این بیماری همچنان درمان ناپذیر باقی مانده است(۴). مطالعات اخیر نشان می دهد که سرطان پستان با رشد رو به افزایش خود، به یکی از شایع ترین بدخیمی ها در میان زنان ایرانی تبدیل شده و شیوع آن ۱۲۰ نفر در هر۱۰۰۰۰۰ زن می باشد(۵و۶). فعال شدن یا غیر فعال شدن فاکتورهای رونویسی می تواند باعث پیشبرد توسعه سرطان، بقا وتکثیر سلولی و القای رگ زایی تومور شود (۷). فاکتورهای رونویسی می توانند به عنوان انکوژن و یا ژن های سرکوبگر تومور عمل کنند. اخیرا رده سومی از فاکتورهای رونویسی معرفی شده است که فقدان آن ها در تشکیل بدخیمی مشارکت دارد اما جزء سرکوبگر های تومور مرسوم نیستند، این فاکتورها، که شامل برخی از پروتئین های GATA است به طور طبیعی تمایز سلولی را افزایش می دهند. عملکرد ناقص یا بیان کاهش یافته این فاکتور ها به علت عدم تمایز سلول ها و خروج از سیکل سلولی در تشکیل بدخیمی مشارکت دارند (۸). خانواده فاکتورهای رونویسی GATA در پستانداران متشکل از ۶ عضو است (6 تا GATA1). این فاکتور ها محتوی دو انگشت روی از نوع C2H2 بسیار حفاظت شده هستند و نام GATA بدین جهت انتخاب شده که آنها به توالی حفاظت شده '5'-(A/T)GATA(A/G)-3' در DNA هدف متصل می شوند(۱۲و۹).

GATA3 ، یک فاکتور رونویسی است که به طور انحصاری در مراحل اولیه سرطان پستان تمایز یافته بیان می شود . GATA3 باعث بازگشت انتقال اپی تلیال به مزانشیمال سلول های سرطان پستان تهاجمی می شود که منجر به مهار متاستاز سرطان می گردد (۱۳). GATA3 به عنوان فراوان ترین فاکتور رونویسی در اپی تلیوم پستان شناخته شده است و به ویژه برای بلوغ غده پستانی لازم است و از دست دادن آن در توسعه سرطان پستان دخیل است (۲و۱۴). GATA3 در نمو و هومئوستازی غده پستانی و تغییر بدخیمی سرطان پستان نقش دارد. در مدل موشی سرطان پستان نشان داده شده که از دست دادن GATA3 یک واقعه اساسی در طول پیشرفت بدخیمی و نشانه ای از انتقال آدنوما به کارسینوما و شروع انتشار تومور به مکان های دور است. معرفی دوباره GATA3 در آدنوکارسینوماهای متاستاتیک برای القای تمایز تومور و به طور قابل توجهی مهار انتشار تومور کافی است (۱۵). ژن GATA3 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۰ (10p14) قرار دارد (۱۲و۱۶).این ژن دارای ۶ اگزون است و اغلب جهش های مشاهده شده در این ژن که سبب تشکیل تومور پستان می شوند مربوط به اگزون های ۴، ۵ و۶، مخصوصا ۵ و ۶ است که این اگزون ها در حقیقت جایگاه های کد کننده موتیف انگشت روی هستند (۱۷). نتایج تجربی نشان می دهند که GATA3 ممکن است در مسیر های متفاوت در انواع بافت های مختلف درگیر باشد. برای مثال در مطالعات سرطان پستان ERα ژنی است که بالاترین بیان همراه با GATA3 را دارد در حالی که در سرطان های دیگر این سطح بالای بیان هم زمان مشاهده نشده است و نشان می دهد که مسیر ERα لزوما یک نقش قابل توجه برای GATA3 در هر موقعیتی بازی نمی کند. اینکه چگونه GATA3 می تواند به روش خاص بافتی عمل کند مشخص نیست اما احتمالا شرکای یگانه ای که در هر نوع بافتی هستند و تغییرات پس ترجمه ای عملکرد های این فاکتور رونویسی را کنترل می کنند (۱۸).

بیان بالای GATA3 مارکری است برای تومورهایی که به خوبی تمایز یافته اند در حالی که بیان کم آن به شدت با نشانگر های پیش آگهی ضعیف بیماران مثل وضعیت منفی رسپتور استروژن و پروژسترون، درجه بافتی بالا و بیان بیش از حد ErbB2 مرتبط است (۱۹و۲۰). اطلاعات تجربی نشان می دهد که پلی مورفیسم های متفاوت ژن GATA3 ممکن است با استعداد متفاوت افراد به سرطان پستان مرتبط باشد (۹). تکرارهای دو نوکلئوتیدی رایج ترین تکرارهای ساده پراکنده در ژنوم

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

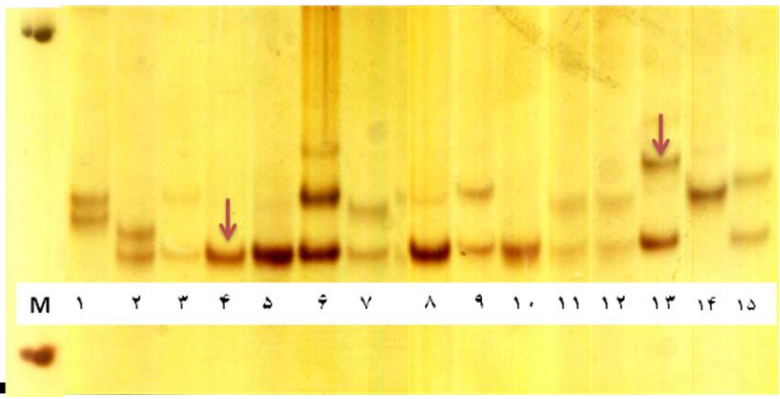
می باشند و اغلب توالی های تکراری طو ل های متفاوتی نشان می دهند. تحقیقات نشان داده است که تکرارهای دو نوکلئو تیدی می توانند در کاهش یا افزایش بیان ژن و همچنین در پیرایش جایگزین (alternative splicing) موثر باشند (۲۳-۲۱).
در این مطالعه پلی مورفیسم تکرار CT در اینترون ۳ ژن GATA3 و ارتباط آن با خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت اصفهان مورد بررسی قرار می گیرد.

روش بررسی

خون تام ۲۰۶ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان با گستردگی سنی ۸۷-۲۶ سال که تحت شیمی درمانی و رادیو درمانی قرار داشتند، با رضایت بیماران از بیمارستان سید الشهداء اصفهان تهیه شد. گروه شاهد متناسب نیز به طور تصادفی از بین مراجعین کنترل سلامتی به بیمارستان انتخاب شدند. DNA خون این افراد به روش رسوب دهی نمکی استخراج گردید (۲۴).
ناحیه تکراری اینترون شماره 3 ژن GATA3 توسط پرایمرهای طراحی شده پیشرو 5'GAGGTGGTGGGAATTCTTCAG3' و پیرو 5'CCTCCTTCAGCAAATGCATTTG3' تکثیر شد .واکنش زنجیر پلیمراز در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر حاوی ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۲۰۰ میکرومولار dNTPs، ۲۰۰ نانو مولار از هر یک از پرایمرهای پیشرو و پیرو، ۰/۵ میلی مولار $MgCl_2$، ۲/۵ میکرولیتر از 10x بافر PCR و ۰/۲ میکرولیتر آنزیم SmarTaq DNA polymerase (شرکت سیناژن تهران) در دستگاه ترموسایکلر شرکت اپندورف انجام شد. پس از واسرشت شدن اولیه در دمای ۹۴ درجه سلسیوس به مدت ۵ دقیقه، ۳۳ سیکل PCR با دمای ۹۴ درجه به مدت ۱ دقیقه برای واسرشت شدن رشته ها، ۵۹ درجه به مدت ۱ دقیقه جهت اتصال پرایمرها و ۷۲ درجه به مدت ۱ دقیقه برای گسترش پرایمرها انجام شد. یک سیکل انتهایی نیز جهت تکثیر توالی های ناقص به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه در نظر گرفته شد. محصولات حاصل از واکنش زنجیر پلیمراز توسط ژل آگارز ۱٪ تایید و جهت بررسی پلی مورفیسم ژن GATA3 از الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪ غیرواسرشت (non-Denaturing PAGE) استفاده شد. ژل توسط روش نیترات نقره رنگ آمیزی و نتایج توسط اسکنر ثبت شد. بعد از مشاهده پلی مورفیسم، پنج آلل در اندازه های مختلف PCR شده و جهت تعیین توالی به شرکت تکاپوزیست ارسال تا به عنوان مارکر آللی مورد استفاده قرار گیرند. به کمک این مارکرها طول تکرار آلل های بیمار وشاهد تعیین شد و فراوانی آللی ژن GATA3 محاسبه گردید.
بررسی های آماری به کمک نرم افزار اینترنتی SISA انجام شد. ابتدا فراوانی ترکیبات آللی و آلل های ژن GATA3 در جمعیت مورد مطالعه، تعیین شد. در نهایت ارتباط این تکرارها با بروز سرطان در جمعیت به کمک آزمون مربع کای پیرسون (χ^2) و نسبت افزاینده (OR[۲]) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (95% CI[۳]) محاسبه گردید. سطح معنی داری (*P* value) کوچکتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری قابل قبول فرض شده است.

یافته ها

با توجه به توانایی کم ژل آگارز در جداسازی قطعات DNA با اختلاف طول نزدیک به هم، برای اندازه گیری دقیق تعداد تکرارهای توالی CT واقع در اینترون ۳ ژن GATA3، بررسی های بعدی محصول PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪ انجام شد (شکل ۱).



شکل ۱: بررسی پلی مورفیسم تکرار CT ژن GATA3 بوسیله ژل پلی آکریل آمید ۱۰٪. اندازه های متفاوت اللها نشان دهنده اختلاف در تعداد تکرار دی نوکلئوتیدCT در افراد مختلف می باشد. فلش ها کوچکترین (۱۱ تکرار) و بزرگترین (۲۷ تکرار) آلل را

[2] Odds Ratio
[3] Confidence Interval

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

نشان می دهند. همچنین افراد هموزیگوت و هتروزیگوت بخوبی قابل تشخیص می باشند. مارکر 100 bp DNA Ladder (M).

تغییرات آللی ژن GATA3 در جمعیت اصفهان بین ۲۷-۱۱ تکرار CT متغیر است. از بین این آلل ها، آلل ۱۱ تکرار بیشترین فراوانی را در بین بیماران (۶۱/۶٪) و افراد کنترل (۵۹/۷٪) به خود اختصاص داده است. به این ترتیب در میان کل افراد مورد بررسی آلل ۱۱ تکرار شایع ترین آلل (۶۰/۶٪) می‌باشد.

در افراد مورد مطالعه ۲۸ ترکیب آللی (ژنوتیپ) مختلف مشاهده شد. در این میان ترکیب آللی ۱۱/۱۱ بیشترین فراوانی را هم در بیماران (۳۶/۴٪) و هم در افراد کنترل (۳۴/۷٪) به خود اختصاص داده است (جدول ۲).

جدول ۲- فراوانی و در صد ژنوتیپ های مختلف در بیماران و افراد کنترل

ژنوتیپ	بیمار (درصد)	کنترل (درصد)
۱۱/۱۱	۷۵ (۳۶/۴)	۹۱ (۳۴/۷)
۱۵/۱۱	۳ (۱/۵)	۵ (۱/۹)
۱۶/۱۱	۲۲ (۱۰/۷)	۲۱ (۸/۰)
۱۷/۱۱	۲۱ (۱۰/۲)	۳۹ (۱۴/۹)
۱۸/۱۱	۶ (۲/۹)	۲۱ (۸/۰)
۱۹/۱۱	۴۰ (۱۹/۴)	۳۶ (۱۳/۷)
۲۰/۱۱	۸ (۳/۹)	۵ (۱/۹)
۲۲/۱۱	۲ (۱/۰)	۲ (۰/۸)
۲۵/۱۱	۱ (۰/۵)	۱ (۰/۴)
۲۷/۱۱	۱ (۰/۵)	۱ (۰/۴)
۱۵/۱۵	۰(۰)	۱ (۰/۴)
۱۸/۱۵	۱ (۰/۵)	(۰)
۱۹/۱۵	۴ (۱/۹۴)	۲ (۰/۷۶)
۲۰/۱۵	۲ (۱/۰)	۱ (۰/۴)
۲۵/۱۵	۰(۰)	۱ (۰/۴)
۱۷/۱۶	۰(۰)	۳ (۱/۱)
۱۸/۱۶	۰(۰)	۱ (۰/۴)
۱۹/۱۶	۳(۱/۵)	۱ (۰/۴)
۲۰/۱۶	۲ (۱/۰)	(۰)
۲۲/۱۶	۲ (۱/۰)	(۰)
۱۷/۱۷	۱ (۰/۵)	۷ (۲/۷)
۱۸/۱۷	۲ (۱/۰	۴ (۱/۵)
۱۹/۱۷	۱ (۰/۵)	۳ (۱/۱)
۲۰/۱۷	۲ (۱/۰)	۳ (۱/۱)
۱۸/۱۸	۰ (۰)	۱ (۰/۴)
۱۹/۱۸	۲ (۱/.)	۳ (۱/۱)
۲۰/۱۸	۰(۰)	۲ (۰/۸)
۱۹/۱۹	۵ (۲/۴)	۷ (۲/۷)
جمع کل	۲۰۶ (۱۰۰)	۲۶۲ (۱۰۰)

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

فراوانی آلل ها با ۱۷ و ۱۸ تکرار CT در افراد کنترل و بیمار اختلاف قابل توجهی را نشان می دهد (جدول ۱). فراوانی آلل های ۱۷ و ۱۸ تکرار در افراد سالم به ترتیب ۱۲/۴٪ و ۶/۵٪ و در افراد مبتلا به سرطان پستان ۶/۸٪ و ۲/۷٪ می باشد.

جدول ۱- فراوانی آلل‌های مختلف تکرار CT اینترون ۳ ژن GATA3 در بین بیماران، افراد کنترل.

تعداد تکرار CT	فراوانی آللی در بیماران (درصد)	فراوانی آللی در افراد کنترل (درصد)	OR (95% CI)	*p*-Value
۱۱	۲۵۴ (۶۱/۶)	۳۱۳ (۵۹/۷)	۱/۱(۰/۸۳۲-۱/۴۱۲)	۰/۵
۱۵	۱۰ (۲/۴)	۱۱ (۲/۱)	۱/۱(۰/۴۸۸-۲/۷۵۹)	۰/۷
۱۶	۲۹ (۷/۰)	۲۶ (۴/۹)	۱/۴ (۰/۸۴-۲/۵۰۳)	۰/۱
۱۷	۲۸ (۶/۸)	۶۶ (۱۲/۴)	۰/۵۰(۰/۳۱۹-۰/۸۰۳)	۰/۰۰۳
۱۸	۱۱ (۲/۷)	۳۳ (۶/۵)	۰/۴۱ (۰/۲۰۴-۰/۸۱۸)	۰/۰۰۹
۱۹	۶۰ (۱۴/۵)	۵۹ (۱۱/۲)	۱/۳۴ (۰/۹۱۴-۱/۹۷۵)	۰/۱
۲۰	۱۴ (۴/۳)	۱۱ (۲/۲۹)	۱/۶ (۰/۷۳۷-۳/۶۵۳)	۰/۲
۲۲	۴ (۱/۰۰)	۲ (۰/۴)	۲/۵ (۰/۴۶۶-۱۴/۰۳۹)	۰/۲
۲۵	۱ (۰/۲)	۲ (۰/۳۸)	۰/۶۳ (۰/۰۵۷-۷/۰۲۸)	۰/۷
۲۷	۱ (۰/۲)	۱ (۰/۱۹)	۱/۳ (۰/۰۷۹-۲۰/۴۰۶)	۰/۸
جمع	۴۱۲ (۱۰۰)	۵۲۴ (۱۰۰)		

محاسبات آماری نیز نشان می دهد که ارتباط معنی داری بین این تکرارها و سرطان پستان وجود دارد (جدول ۳). نسبت افزاینده برای آلل های ۱۷ و ۱۸ تکرار به ترتیب ۰/۵ (p=0.003) و ۰/۴۱ (p=0.009) و برای مجموع آلل های ۱۷ و۱۸ تکرار ۰/۴۵ (p=0.000) می باشد.

جدول ۳- نسبت افزاینده (OR) و فاصله اطمینان (CI) برای آلل ۱۷ و مجموع آلل های ۱۷ و ۱۸ تکرار CT ژن GATA3

تعداد تکرار CT	تعداد آلل ها (٪)		OR (95% CI)	*p*-Value
	بیمار (٪)	کنترل (٪)		
$(CT)_{17}$	۲۸ (۶/۸)	۶۶ (۱۲/۶)	۰/۵۰ (۰/۳۱۹ -۰/۸۰۳)	۰/۰۰۳
$(CT)_{18}$	۱۱ (۲/۷)	۳۳ (۶/۵)	۰/۴۱ (۰/۲۰۴ -۰/۸۱۸)	۰/۰۰۹
$(CT)_{17+18}$	۳۹ (۹/۵)	۹۹ (۱۹/۱)	۰/۴۵ (۰/۳۰۲ -۰/۶۶۷)	۰/۰۰۰

ژنوتیپ های هموزیگوت ۱۷ و ژنوتیپ های هتروزیگوت ۱۷ که دارای یک آلل نزدیک به ۱۷ (۱۶ یا ۱۸) باشند بیشترین اثر محافظت کنندگی را در برابر سرطان پستان در خانم ها ایجاد می کنند (جدول ۴). این اثر محافظت کنندگی برای ژنوتیپ های $(CT)_{17}/(CT)_{16,17}$ معادل ۸ مرتبه (OR=0.12, p= 0.02) و برای ژنوتیپ های $(CT)_{17}/(CT)_{16\text{-}18}$ برابر ۴ مرتبه (OR=0.24, p=0.02) می باشد. هر چقدر اختلاف آلل دیگر از ۱۷ بیشتر شود اثر محافظت کنندگی آن نیز کاهش پیدا می کند برای مثال نسبت افزاینده برای ژنوتیپ های ۱۷که آلل دیگر مساوی یا بزرگتر از ۱۷ [(CT)17/(CT)≥17] و یا کوچکتر از ۱۷ [(CT)17/(CT)≤17] باشد (جدول ۴).

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

جدول۴- نسبت افزاینده (OR) و فاصله اطمینان (CI) برای ژنوتیپ های ۱۷ تکرار CT ژن GATA3

ژنوتیپ	تعداد ژنوتیپ ها (٪)		OR (95% CI)	*p*-Value
	بیمار (٪)	کنترل (٪)		
$(CT)_{17}/(CT)_{17}$	۱ (۰/۵)	۷ (۲/۷)	۰/۱۸ (۰/۰۲۲-۱/۴۵۶)	۰/۰۷
$(CT)_{17}/(CT)_{16,17}$	۱ (۰/۵)	۱۰ (۳/۸)	۰/۱۲ (۰/۰۱۶-۰/۹۶۸)	۰/۰۲
$(CT)_{17}/(CT)_{17,18}$	۳ (۱/۴)	۱۲ (۴/۶)	۰/۳۱ (۰/۰۸۶ -۰/۱۰۶)	۰/۰۵
$(CT)_{17}/(CT)_{16\text{-}18}$	۳ (۱/۴)	۱۵ (۵/۷)	۰/۲۴ (۰/۰۶۹-۰/۸۵۲)	۰/۰۲
$(CT)_{17}/(CT)_{\leq 17}$	۲۲ (۱۰/۷)	۴۹(۱۷/۹)	۰/۵۲ (۰/۳۰۳ -۰/۸۹۲)	۰/۰۱
$(CT)_{17}/(CT)_{\geq 17}$	۶ (۲/۹)	۱۷ (۶/۹)	۰/۴۳ (۰/۱۶۷ -۱/۱۱۷)	۰/۰۷

بحث و نتیجه گیری

تاکنون مطالعه ای بر روی پلی مورفیسم این میکروستلایت ژن GATA3 و ارتباط آن با سرطان پستان انجام نشده است .این پژوهش که برای اولین بار انجام شده، الگوی پراکندگی و فراوانی آلل ها و ژنوتیپ های مختلف میکروستلایت اینترون شماره ۳ ژن GATA3 را در منطقه اصفهان نشان می دهد. در تحقیق حاضر، برای بررسی اثر پلی مورفیسم تعداد تکرار ریز ماهواره CT ژن GATA3 بر سرطان پستان، یک مطالعه اپیدمیولوژیک از نوع بیمار- کنترل بر روی جمعیت منطقه اصفهان انجام شده است.

در این مطالعه ۱۰ آلل مختلف (در محدوده ۲۷-۱۱ تکرار) برای تعداد CT در اینترون شماره ۳ ژن GATA3 تعیین شد. از بین این آلل ها، آلل ۱۱ تکرار بیشترین فراوانی را در بین بیماران و افراد کنترل به خود اختصاص داده است. همچنین ۲۸ نوع ترکیب آللی (ژنوتیپ) بین افراد ببمار و کنترل مشاهده شد. ترکیب آللی ۱۱/۱۱ بیشترین فراوانی را هم در بیماران و افراد کنترل به خود اختصاص داده است.

نتایج نشان می دهد آلل ۱۷ و ۱۸ تکرار نقش محافظت کنندگی در ایجاد سرطان پستان دارد. صحت این مطلب با توجه به آزمون های آماری یعنی نسبت افزاینده ۰/۵ و سطح معنی داری ۰/۰۰۳ برای آلل ۱۷ و نسبت افزاینده ۰/۴۱ و سطح معنی داری ۰/۰۰۹ برای آلل ۱۸ تکرار تائید می شود. به عبارت دیگر خانم هائی که حامل یک آلل ۱۷ تکرار CT ژن GATA3 باشند احتمال ابتلای آن ها به سرطان پستان، ۲ برابر کمتر از زنان دیگر می باشد.. بیشترین اثر محافظت کنندگی در مقابل سرطان پستان خانم ها بوسیله ژنوتیپ های ۱۷/۱۶ و ۱۷/۱۷ ایجاد می شود و خانم هائی که حامل یکی از این ژنوتیپ ها باشند احتمال ابتلا به سرطان پستان ۸ مرتبه کمتر از خانم های هست که فاقد ژنوتیپ های ۱۷ می باشند. اثر محافظت کنندگی ژنوتیپ های ۱۷ با افزایش طول تکرار یکی از آلل ها کاهش پیدا می کند.

با توجه به اینکه ژن GATA3 به عنوان یک سرکوبگر تومور فرضی در سرطان پستان عمل می نماید و بیان آن با پیش آگهی و بقای بهتر بیماران سرطان پستان مرتبط است ، این احتمال وجود دارد که وجود آلل های ۱۷ و ۱۸ یا ژنوتیپ ها با یک آلل ۱۷ و یک آلل نزدیک به ۱۷سبب افزایش بیان آن شوند. DNA های ماهواره ای ریز یا STR ها با قرار گرفتن در توالی افزایش دهنده ها و یا حتی خارج از توالی آن ها و احتمالا با تغییر ساختمان ایجاد شده می توانند بر روی بیان ژن ها تاثیر بگذارند. STR ها همچنین با قرار گرفتن در اینترون ها و تغییر ساختمان ایجاد شده می توانند در سرعت جدا شدن اینترون ها و در نتیجه بر بیان ژن ها تاثیر گذارند.

تجقیقات بیشتر در مورد ارتباط بین نوع ژنوتیپ و میزان بیان ژن های PR,ER,GATA3 و Her2 جهت درک بهتر موضوع نیاز می باشد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

تقدیر و تشکر: ازحمایت مالی مدیریت پژوهشی دانشگاه اصفهان جهت انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می شود.

References

1. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Molecular Oncology 2010; 5(1):5-23.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J and Thun M J. Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians 2009; 59(4)**:**225-249.
3. Melville S, Heycock L. Breast cancer: an overview. The Pharmaceutical Journal 2007; 279:299-302.
4. Ãlvarez RH. Present and future evolution of advanced breast cancer therapy. Breast Cancer Research 2010; 12(Suppl 2):S1.
5. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B and Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2005; 6(3):370-375.

6. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M and Ebrahimi M. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. Breast Journal. 2007; 13(4):383-391.

7. Libermann T A, Zerbini L F. Targeting transcription factors for cancer gene therapy. Current Gene Therapy 2006; 6(1):17.

8. Zheng R, Blobel GA. GATA transcription factor and cancer. Genes and Cancer 2010; 1(12):1178-1188.
9. Bong PN, Zakaria Z, Muhammad R, Abdullah N, Ibrahim N, Emran NA, Syed Hussain SN. Expression and mutational analysis of GATA3 in Malaysian breast carcinomas. Malaysian Journal of Pathology. 2010; 32(2):117-122

10. Chou J, Provot S, Werb Z. GATA3 in development and cancer differentiation: cells GATA have it! Journal of Cellular Physiology 2010; 222:42- 49.
11. Song H, Suehiro J, Kanki Y, Kawai Y, Inoue K, Daida H, Yano K, Ohhashi T, Oettgen P, Aird WC, Kodama T, Minami T. Critical Role for GATA3 in Mediating Tie2 Expression and Function in Large Vessel Endothelial Cells. Journal of Biological Chemistry 2009; 284(42):29109-29124.
12. Zahirieh A, Nesbit M A, Ali A, Wang K, He N, Stangou M, Bamichs G, Sombolos K, Thakker, RV, Pei Y. Functional Analysis of a Novel GATA3 Mutation in a Family with the Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005; 90(4):2445-2450.
13. Yan W, Cao QJ, Arenas RB, Bentley B, Shao R. GATA3 inhibits breast cancer metastasis through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. Journal of Biological Chemistry. 2010; 285(18):14042.
14. Kouros-Mehr H, Slorach EM, Sternlicht MD, Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. Cell. 2006; 127(5):1041-1055.
15. Kouros-Mehr, H. The role of GATA-3 in the mammary gland and in breast cancer, Dissertations & thesis 2007. UNIVERSITY OF CALIFORNIA, SAN FRANCISCO.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]

16. Gonzalez-Bosquet J, Calcei J, Wei JS, Garcia-Closas M, Sherman ME, Hewitt S, Vockley J, Lissowska J, Yang HP, Khan J, Chanock S. Detection of Somatic Mutations by High-Resolution DNA Melting (HRM) Analysis in Multiple Cancers. PLOS ONE 2011; 6(1):1-9.
17. Usary J, Llaca V, Karaca G, Presswala S, Karca M, He X, Langerod A, Karesen R, Oh DS, Dressler LG, Lonning PE, Strausberg RL, Chanock S, Borresen-Dale AL, Perou CM. Mutation of GATA3 in human breast tumors. Oncogene 2004;23:7669-7678.
18. Wilson BJ. Does GATA3 act in tissue-specific pathways? A meta-analysis-based approach. Journal of Carcinogenesis 2008;7(1): 6.
19. Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R, Sabel MS, Ghosh D, Chinnaiyan AM, Kleer CG. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. Cancer Research. 2005; 65(24):11259.

20. Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 Expression in Breast Cancer Has a Strong Association with Estrogen Receptor but Lacks Independent Prognostic Value. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2008; 17:365-373.
21. Gebhardt F. Zänker KS، Brandt B. Modulation of epidermal growth factor receptor gene transcription by a polymorphic dinucleotide repeat in intron. J Biol Chem. 1990; 274:13176–80.
22. Echeverria GV, Cooper TA. RNA-binding proteins in microsatellite expansion disorders: mediators of RNA toxicity. Brain Res. 2012; 1462:100-111.
23. Lian Y, Garner HR.Evidence for the regulation of alternative splicing via complementary DNA sequence repeats. Bioinformatics. 2005; 21(8):1358-64.

24. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Research. 1988; 16:1215.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-05-17]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1391.5.2.9.5]