Iranian Quarterly Journal of Breast Disease. 2019; 12(2):38-47.

Original Article

# *PTEN* Gene Expression and Its Association with rs10490920 SNP in Breast Cancer

**Kavousi M[1*], Farahmand Pouria F[1], Moslemi E[1]**

[1]Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]

[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

**Receive:** 2018/12/19
**Accepted:** 2019/05/09

[*]**Corresponding Author:**
Mahsa Kavousi
mkavoosi@iauet.ac.ir

**Ethics Approval:**
IR.Tehran.REC.1397.2

## Abstract

**Introduction:** The *PTEN* gene, also known as *MMAC1* or *TEP1*, is a tumor suppressor gene. One of the important polymorphisms of this gene is the rs10490920 SNP. The purpose of this study was to determine the *PTEN* gene expression and its relation to changes in rs10490920 polymorphism in breast cancer.

**Methods**: In this study, 40 breast cancer patients and 10 healthy controls were considered. The expression of *PTEN* and its common polymorphisms in blood samples the participants were investigated using real-time polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP)-PCR techniques. GraphPad and Medclac software were used to analyze the data.

**Results**: The results revealed a significantly decreased *PTEN* expression in the patients compared with the controls. In the study of polymorphism, it was found that the frequency of normal and mutated homozygous alleles in breast cancer patients was 2% higher than in healthy controls. In fact, samples with the rs10490920 polymorphism in the *PTEN* gene exhibited increased expression in a MM or mutated state.

**Conclusion:** *PTEN* gene expression decreases in breast cancer patients. The frequency of IVS4 allele in breast cancer patients is higher than that in the control group.

**Keywords**: Breast Cancer, Polymorphism, PTEN, Real-Time PCR, RFLP PCR

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۳۹۸؛ ۱۲(۲): ۳۸-۴۷

مقاله پژوهشی

# بررسی میزان بیان ژن PTEN و ارتباط آن با تغییرات تک نوکلئوتیدی rs10490920 در سرطان پستان

مهسا کاوسی[1*]، فرهاد فرهمند پوریا[1]، الهام مسلمی[1]

[1] گروه زیست‌شناسی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ ارسال: ۹۷/۰۹/۲۸
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۲/۱۹

نشانی نویسنده مسئول:
مهسا کاوسی
mkavoosi@iauet.ac.ir

## چکیده

**مقدمه:** ژن PTEN یک ژن مهارکننده تومور می‌باشد که به عناوین MMAC1 یا TEP1 نیز شناخته می‌شود. یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم این ژن، پلی‌مورفیسم rs10490920 می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی میزان بیان ژن PTEN و ارتباط آن با تغییرات پلی‌مورفیسم rs10490920 در سرطان پستان می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه ۵۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۴۰ نفر بیمار و ۱۰ نفر به عنوان کنترل در نظر گرفته شده بودند. میزان بیان ژن PTEN و پلی‌مورفیسم‌های شایع آن در نمونه‌های خون بیماران سرطان پستان با استفاده از تکنیک REAL TIME PCR و RFLP PCR بررسی شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزارهای GraphPad و Medclac استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که میزان بیان ژن در نمونه‌های افراد بیمار به طور معنی‌داری کاهش یافته است. در بررسی پلی‌مورفیسم نیز مشخص شد که فراوانی آلل‌های هموزیگوت طبیعی و جهش یافته در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به گروه کنترل ۲٪ بیشتر است. در واقع نمونه‌هایی که دارای پلی‌مورفیسم rs10490920 در ژن PTEN بودند در حالت MM یا جهش یافته افزایش بیان نشان می‌دهند.

**نتیجه‌گیری:** میزان بیان ژن PTEN در افراد بیمار کاهش یافته است. فراوانی آلل IVS4 در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به گروه کنترل بیشتر است.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان پستان، PTEN، پلی‌مورفیسم، RFLP PCR،Real Time PCR

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

## مقدمه

بر اساس آمارهای ایران، در کشور ما از هر ۱۰ تا ۱۵ زن، احتمال ابتلای یک نفر به سرطان پستان وجود دارد. اما سن بروز سرطان پستان در زنان ایران دست‌کم یک دهه از زنان کشورهای توسعه‌یافته کمتر است. میانگین سن تشخیص سرطان پستان در کشورهای غربی ۵۶ سال و در ایران ۴۵ سال است. سرطان پستان، دومین علت رایج مرگ ناشی از سرطان است (۱). سرطان پستان یک بیماری به شدت ناهمگن است که در اثر تأثیر متقابل عوامل خطر وراثتی و محیطی ایجاد می‌شود. با این که شواهد اپیدمیولوژیک بر وجود عوامل خطر ویژه (مانند سن، چاقی، مصرف الکل، برخورد با استروژن در طول زندگی) تأکید دارد، وجود سابقه خانوادگی سرطان پستان قوی‌ترین عامل خطر برای این بیماری به شمار می‌آید (۲). تقریباً ۲۰٪ همه سرطان‌های پستان را انواع خانوادگی تشکیل می‌دهند و از نظر بیماری‌زایی، وابستگی خاصی به ژن مستعدکننده ویژه آن بیماری دارند (۳).

علت اصلی ابتلا به سرطان پستان مشخص نیست و در ۷۰٪ از زنان مبتلا، هیچ عامل بیماری‌زایی شناخته نشده است. ترکیبی از عوامل هورمونی، ژنتیک و احتمالاً عوامل محیطی می‌تواند خطر ایجاد سرطان پستان را افزایش دهد (۴). تحقیقات نشان داده است که عوامل ژنتیکی در ایجاد سرطان پستان مؤثر هستند. ابتلا به دلیل عدم تعادل در فعالیت ژن‌های سرکوبگر تومور و فاکتورهای رشد رخ می‌دهد (۵). انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور نقش مهمی در مسیرهای تنظیمی تقسیم سلولی دارند (۶). فعال شدن انکوژن‌ها و یا غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور سبب رشد غیر قابل برگشت و کنترل نشده سلول‌ها می‌گردند (۷). جهش در ژن‌هایی با تأثیرگذاری بالا، مانند BRCA1 و BRCA2 احتمال ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد (۸).

در اکثر موارد سرطان پستان در اثر تجمع جهش‌های سوماتیک در سلول‌های پستان ایجاد می‌شود (۹). در سرطان پستان ارثی، میزان خطر ابتلا، به ژن درگیر بستگی دارد. به عنوان مثال، وجود یک کپی از ژن تغییر یافته BRCA1 و BRCA2 در هر سلول برای افزایش احتمال ابتلا به سرطان کافی است (۱۰). تکامل سوماتیک تومور به طور قابل ملاحظه‌ای تحت تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ارثی قرار می‌گیرد که در جنین ایجاد می‌شود. پلی‌مورفیسم ژرم لاین در چندین ژن مهم برای پاتوژنز سرطان با شیوع یک بیماری مرتبط افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۲).

ژن PTEN بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۰ (10 q23) قرار دارد و دارای ۹ اگزون، ۸ اینترون و طولی معادل ۱۰۵ کیلو باز بوده و ۴۰۳ آمینواسید را کد می‌کند. این ژن به نام‌های TEP1 یا MMAC1 نیز شناخته می‌شود. ژن PTEN یک فسفاتاز سرکوبگر تومور را کد می‌کند که مسیر سیگنالینگ را از طریق فعالیت لیپید فسفاتاز آنتاگونیز کرده و آن را از طریق فعالیت پروتئین فسفاتاز تنظیم منفی می‌کند. پروتئین کدگذاری شده توسط این ژن، فسفاتیدیل اینوزیتول ۵، ۴، ۳- تری‌فسفات ۳- فسفاتاز می‌باشد که شامل یک دومین شبه‌تنسین و یک دومین کاتالیزوری مشابه پروتئین تیروزین فسفاتاز اختصاصی دوگانه است. بر خلاف بسیاری از پروتئین تیروزین فسفاتازها، این پروتئین اغلب فسفواینوزیتید را فسفریله کرده و به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور با تنظیم منفی در سطوح داخل سلولی فسفاتیدیل اینوزیتول ۵، ۷، ۳- تری‌فسفات در سلول‌ها، در مسیر سیگنالینگ عمل می‌کند. عملکرد PTEN معمولاً در بسیاری از سرطان‌های انسانی به دلیل بروز جهش‌های سوماتیک، خاموش شدن ژن یا ایجاد مکانیسم‌های اپی ژنتیک از بین می‌رود (۱۳). جهش‌های مرتبط با تومور می‌تواند در تمام دومین‌های PTEN اتفاق بیافتد (۵). موتاسیون PTEN در اکثر بدخیمی‌های سرطانی وجود دارد. این موتاسیون متناوباً در مرحله آخر گلیوبلاستوما، ملانوما، سرطان پروستات، مرحله اول سرطان تیروئید و سرطان سرویکال اندومتریال دیده شده است (۱۳). اختلال در عملکرد PTEN نقش مهمی در بروز تومورهای ارثی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که بیان و فعالیت آنزیمی PTEN به شدت در سطوح رونویسی، ترجمه و اثر متقابل پروتئین/پروتئین تنظیم می‌شود (۸). علاوه بر این، در تحقیقی جدید ثابت شد که مقدار ژن/پروتئین PTEN از لحاظ کمی با رشد تومور مرتبط است (۱۴). پروتئین PTEN که محصول ژن PTEN است، از مهم‌ترین عوامل سرکوب کننده تومور است. اگر ژن‌های سرکوبگر تومور مثل ژن PTEN، به دلیل بروز جهش یا پلی‌مورفیسم غیرفعال شوند، سلول‌ها به صورت کنترل نشده و غیر قابل برگشت رشد می‌کنند. پلی‌مورفیسم‌های

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

یک ژن می‌توانند در عملکرد آن ژن تأثیرگذار باشند. یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم این ژن، پلی‌مورفیسم rs10490920 می‌باشد. از آنجایی که تغییرات میزان بیان ژن PTEN و بروز پلی‌مورفیسم در آن از عوامل خطر ساز در بروز بیماری در بخش‌های مختلف بدن است، هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی میزان بیان ژن PTEN و ارتباط آن با تغییرات پلی‌مورفیسم rs10490920 در سرطان پستان می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

برای انجام این تحقیق از ۴۰ فرد مبتلا به سرطان پستان که به بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند و ۱۰ فرد سالم پنج میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد. شرایط ورود به مطالعه این بود که افرادی انتخاب شوند که سرطان در آن‌ها تأیید شده باشد و استیج بیماری دو به بالا باشد. اما این افراد تحت درمان‌های شیمی‌درمانی و رادیوتراپی قرار نگرفته باشند. نمونه‌های خون در فالکون های حاوی EDTA با غلظت نهایی ۱mg/ml جمع‌آوری و تا زمان استخراج کامل در دمای ۲۰°C- نگهداری شدند. DNA از نمونه‌های خون، بر اساس پروتکل استخراج شد. برای اطمینان از کمیت و کیفیت DNA استخراج شده، کمیت آن توسط دستگاه اسپکتروفتومتر و کیفیت آن توسط ژل الکتروفورز مورد ارزیابی قرار گرفت. توالی پرایمرهای ژن PTEN و ژن مرجع GAPDH در جداول ۱ تا ۳ وجود دارد.

**جدول ۱: توالی پرایمر PTEN برای Real time**

| Name | Sequence | Tm(°c) |
|---|---|---|
| **PTEN Real time F** | ACAAGATATACAATCTTTGTGC | ۴۷/۸ |
| **PTEN Real time R** | TCACAAAAGGGTTTGATAAG | ۴۹/۲ |

**جدول ۲: توالی پرایمر PTEN برای RFLP**

| Name | Sequence |
|---|---|
| **PTEN RFLP F** | TCAAGAAGTCCAAGAGCATT |
| **PTEN RFLP R** | AGACAAGACAAGCCACCTAA |

**جدول ۳: توالی پرایمر PTEN برای GAPDH hum**

| Name | Sequence | Tm(°c) |
|---|---|---|
| **GAPDH Hum Real F** | ATGGAGAAGGCTGGGGCT | ۶۲/۰۵ |
| **GAPDH Hum Real R** | ATCTTGAGGCTGTTGTCATACTTCTC | ۶۱/۶۲ |

برای حصول اطمینان از صحت توالی پرایمرها، سایت‌های بیوانفورماتیکی Ensemble و NCBI مورد بررسی قرار گرفته و سپس پرایمرها به شرکت سیناژن سفارش داده شد. پس از انجام واکنش PCR و بررسی صحت آن، واکنش RFLP انجام شد. لازم به ذکر است که برای به‌دست آوردن مقادیر بهینه، دمای مورد نیاز و زمان لازم آزمایش چندین بار تکرار شد. بعد از انجام RFLP با مقادیر بهینه، برای بررسی وجود پلی‌مورفیسم در نمونه‌ها، از ژل آگارز ۳/۵٪ استفاده شد. به عنوان کنترل منفی از نمونه دارای DNA اما فاقد آنزیم استفاده شد. مشاهده باند در وزن مولکولی مورد نظر نشان‌دهنده صحت انجام RFLP است. وجود باند در ۳۳۴bp در ژل الکتروفورز ۱/۵٪ نشان‌دهنده وجود محصول PCR صحیح در تمام نمونه‌ها و صحت انجام PCR است. تشکیل باند در ژل الکتروفورز ۳/۵٪ جهت بررسی پلی‌مورفیسم مورد استفاده قرار گرفت. در صورتی که ژنوتیپ نمونه WW باشد آنزیم عمل نکرده و در نتیجه DNA دست نخورده باقی می‌ماند. بنابراین بر روی ژل الکتروفورز یک باند در bp ۳۳۴ تشکیل می‌شود. اگر نمونه دارای ژنوتیپ هتروزیگوت MW باشد، در این صورت سه باند در bp۱۲۴، bp ۲۱۰ و bp ۳۳۴ ایجاد می‌شود. در حالتی که نمونه دارای ژنوتیپ جهش یافته MM باشد، آنزیم با عمل بر روی رشته DNA، دو باند در bp ۱۲۴ و bp ۲۱۰ ایجاد می‌کند.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

برای بررسی میزان بیان ژن از Real-time PCR استفاده شد که دقیق‌ترین روش است. برای به دست آوردن مقادیر، دما و زمان بهینه چندین بار Real-time PCR تکرار شد. برای انجام Real-time PCR، استخراج RNA انجام و کمیت آن با دستگاه اسپکتروفتومتر بررسی شد. پس از اطمینان از کمیت RNA استخراج شده، cDNA ساخته شد. پرایمر برای اتصال به RNA نیاز به دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد دارد. ابتدا میکروتیوب در دستگاه ترموسایکلر در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه قرار داده شد. سپس باید توالی‌های باقی مانده غیر متصل حذف شوند. برای این منظور، میکروتیوب‌ها به مدت ۱ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس میکروتیوب‌ها از دستگاه ترموسایکلر خارج شدند. برای شروع به کار با آنزیم، ابتدا آنزیم باید فعال شود. به همین منظور نیاز به دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد دارد. بنابراین میکروتیوب به مدت ۱ ساعت در دستگاه ترموسایکلر در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در ادامه آنزیم باید غیر فعال شود تا cDNA حاصل تحت تأثیر خاصیت ریبونوکلئازی آنزیم از بین نرود. برای غیر فعال کردن آنزیم MMULV، محلول به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. برای به دست آوردن مقادیر، دما و زمان بهینه چندین بار آزمایش انجام شد. ct نمونه‌ها پس از انجام واکنش تکثیر، توسط دستگاه محاسبه و به RQ (Relative quantification) یا میزان بیان تبدیل شد. سپس اندازه‌گیری میزان بیان ژن با روش ΔΔct انجام شد. میزان بیان ژن PTEN در نمونه‌های ۴۰ فرد بیمار به صورت مقایسه‌ای با میزان بیان همان ژن در نمونه‌های ۱۰ فرد سالم محاسبه و نتایج به دست آمده توسط نرم‌افزار Graph pad رسم‌گردید. آنالیزهای آماری اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار GraphPad و Medclac با آزمون‌های T- test و One way ANOVA انجام شد. برای ارزیابی توزیع داده‌ها از آزمون آماری کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شد. برای بررسی متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند از آزمون آماری T-test Sample Independent و برای آنالیز متغیرهایی که توزیع غیر نرمال داشتند از آزمون آماری Mann-Whitney استفاده شد.

## یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول ۴ آمده است. با استفاده از اطلاعات حاصل از انجام RFLP PCR، فراوانی آلل‌های طبیعی و جهش یافته در بیماران مبتلا به سرطان پستان و فراوانی آلل طبیعی و جهش یافته در گروه کنترل در جدول ۵ آمده است.

**جدول ۴: مشخصات دموگرافیک**

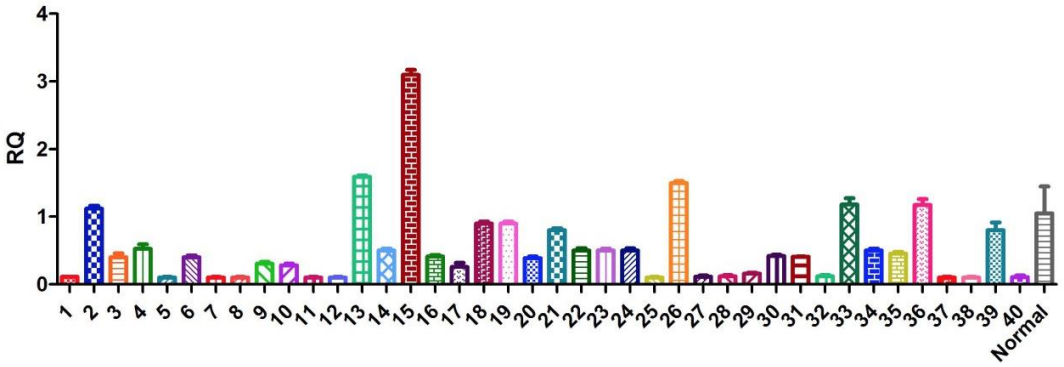
| | Age | | BC Family History | | Other Cancer | | First Born | | First Menarche | | Menopause | | Smoking | | Alkohol Consumption | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | >50 | <50 | %Yes | %No | %Yes | %No | >25 | <25 | >13 | <13 | %Yes | %No | %Yes | %No | %Yes | %No |
| **Patient** | ۲۷ | ۱۳ | ۳۷/۵ | ۶۲/۵ | ۴۵ | ۵۵ | ۱۸ | ۲۰ | ۲۹ | ۱۱ | ۵۷/۵ | ۴۲/۵ | ۶۱/۵ | ۳۸/۵ | ۶۳ | ۳۷ |
| **Control** | ۳ | ۷ | ۳ | ۹۷ | ۵۰ | ۵۰ | ۴ | ۴ | ۱ | ۵ | ۴۰ | ۶۰ | ۵۰ | ۵۰ | ۲۹ | ۷۱ |

**جدول ۵: فراوانی آلل و ژنوتیپ افراد نوع هموزیگوت طبیعی یا جهش یافته (MW یا MM یا WW)**

| ژن | آلل / ژنوتیپ | | بیمار | کنترل | OR | CI 95% | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PTEN | ژنوتیپ | MM | ۲۹ (٪۷۶) | ۷ (٪۷۰) | ۰/۹۱۷۲ | ۰/۳۱۲۵ تا ۲/۷۰۱۱ | ۰/۸۷۵۴ |
| | | MW | ۸ (٪۲۱) | ۳ (٪۳۰) | ۱/۴۲۵۰ | ۰/۳۱۸۴ تا ۶/۳۷۸ | ۰/۶۴۳۲ |
| | | WW | ۱ (٪۳) | ۰ (۰) | ۱/۲۲۲۲ | ۰/۰۴۶۳ تا ۳۲/۲۴۲۰ | ۰/۹۰۴۳ |
| | آلل | Total | ۷۶ (٪۱۰۰) | ۲۰ (٪۱۰۰) | | | |
| | | M | ۶۶ (٪۸۷) | ۱۷ (٪۸۵) | ۰/۹۷۸۸ | ۰/۴۷۳۷ تا ۲/۰۲۲۶ | ۰/۶۵۳۸ |
| | | W | ۱۰ (٪۱۳) | ۳ (٪۱۵) | ۱/۱۴۰۰ | ۰/۲۸۶۵ تا ۴/۵۳۶۲ | ۰/۸۵۲۵ |



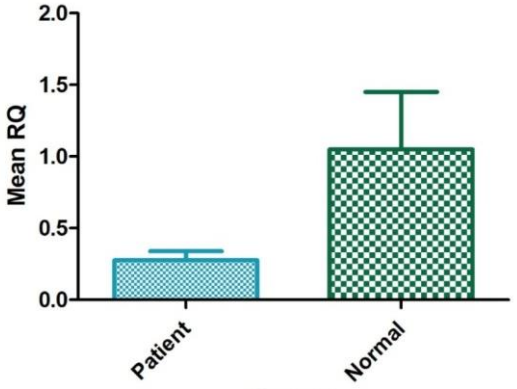
[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]




**شکل۱: نمودار میزان بیان PTEN در بیماران و گروه کنترل**

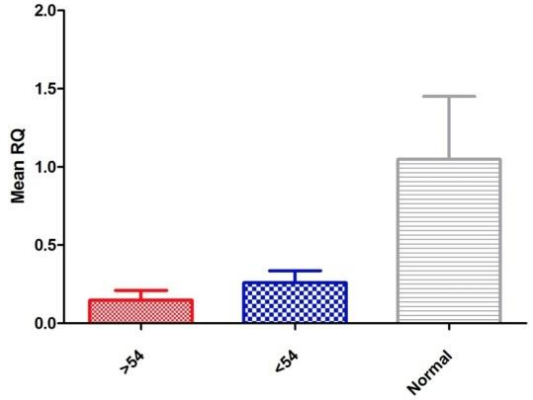
با توجه به مقادیر P-Value، CI ۹۵٪ و Odds Ratio (بیمار به شاهد) در جدول ۵ می‌توان گفت که فراوانی آلل M و W از نظر پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی در دو گروه کنترل و بیمار، و افزایش بیان در حالت MM در نمونه‌های دارای پلی‌مورفیسم rs10490920 در ژن PTEN معنی‌دار نیست همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود میانگین نمونه‌های نرمال در سمت راست نمودار مشخص است و تمام نمونه‌ها نسبت به نمونه‌های نرمال سنجیده می‌شوند. بیان ژن PTEN در ۳۴ نفر از بیماران در مقایسه با نمونه نرمال کاهش داشته است.

شکل ۲ نشان می‌دهد که در گروه بیماران نسبت به گروه سالم میانگین میزان بیان ژن کاهش داشته است. در این جا تنها سالم یا بیمار بودن نمونه مد نظر بوده و پارامترهای دیگر از قبیل سن، جنس و مرحله بیماری بررسی نشده است.




**شکل ۲: نمودار مقایسه بیان ژن در گروه بیمار و گروه کنترل**

با انجام مطالعات آماری مقدار P-Value=۰/۰۰۱۸ به‌دست آمد که نشان می‌دهد کاهش میزان بیان ژن در گروه بیماران معنی‌دار است و می‌توان گفت که بین کاهش میزان بیان ژن و بروز بیماری ارتباطی معنی‌دار وجود داردهمان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود میانگین میزان بیان ژن PTEN در افراد زیر ۵۴ سال حدود ۰/۲۵ و میانگین میزان بیان ژن PTEN در افراد بالای ۵۴ سال حدود ۰/۱۴ بوده که نسبت به افراد زیر ۵۴ سال کاهش بیشتری نشان می‌دهد. با بررسی آماری P-Value= ۰/۰۰۱۷ محاسبه شد که نشان می‌دهد که ارتباطی معنی‌دار بین افزایش بروز بیماری و کاهش بیان ژن وجود دارد. به عبارت دیگر هر قدر میزان بیان ژن کاهش یابد احتمال بروز بیماری به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد.

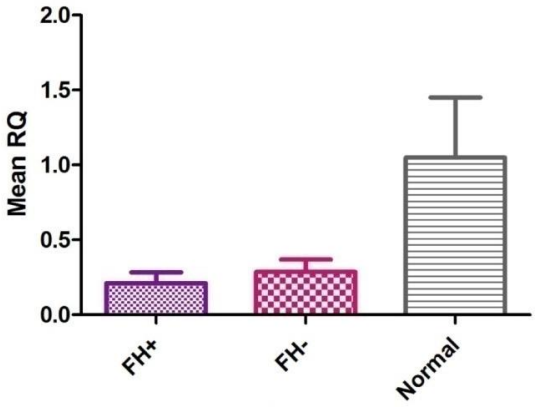



**شکل۳: مقایسه میزان بیان ژن PTEN در گروه‌های مختلف سنی و گروه کنترل**

جدول ۴ نشان می‌دهد که میانگین میزان بیان ژن PTEN در دو گروه بیماران با سابقه خانوادگی بروز بیماری و گروه بیماران بدون سابقه خانوادگی به شکل قابل ملاحظه‌ای کمتر از گروه کنترل می‌باشد. میانگین میزان بیان ژن در بیماران با سابقه خانوادگی بروز بیماری ۰/۲۸ و میانگین میزان بیان ژن در گروه بیماران بدون سابقه خانوادگی ۰/۲۱ محاسبه شد. میانگین میزان بیان ژن در افراد سالم ۱/۰۴ به‌دست آمد. با مقایسه میانگین میزان بیان ژن در افراد بیمار و سالم می‌توان کاهش بیان قابل ملاحظه‌ای را مشاهده کرد. محاسبات آماری مقدار P-Value را ۰/۰۰۴۴ نشان داد که در واقع بر معنی‌دار

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

بودن کاهش بیان صحه می‌گذارد. بنابراین ژن PTEN در بیماران مبتلا به سرطان پستان در هر دو گروه دارای سابقه فامیلی و بدون سابقه فامیلی نسبت به افراد کنترل کاهش بیان داشته است. با محاسبه P-Value=۰/۰۰۴۴ این کاهش بیان به طور معنی‌داری در گروه بیماران دارای سابقه خانوادگی بیشتر از گروه بدون سابقه خانوادگی بوده است.




**شکل ۴: نمودار مقایسه میانگین RQ افراد گروه کنترل وگروه‌های بیماران دارای سابقه خانوادگی (FH+) و دون سابقه خانوادگی (FH-)**

## بحث

سرطان زمانی رخ می‌دهد که جهش در ژن‌های حیاتی رخ می‌دهد. در اغلب موارد، این تغییرات ژنتیکی در طول عمر فرد به دست می‌آیند و تنها در سلول‌های خاصی از پستان وجود دارند (۱۵). جهش‌های سوماتیک در بسیاری از ژن‌های مختلف در سلول‌های سرطانی پستان یافت شده است. جهش‌های ژنی موجود در سایر سلول‌های بدن، به ندرت خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند (۱۶). این تغییرات ژنتیکی، که به عنوان جهش‌های ژرم لاین طبقه بندی می‌شوند، معمولا از یک والد به ارث می‌رسند. در افراد دارای جهش‌های ژرم لاین، تغییرات در ژن‌های دیگر، همراه با عوامل محیطی و شیوه زندگی نیز در ابتلای فرد به سرطان پستان تأثیر می‌گذارد (۱۷). به هر حال کسب توانایی تهاجم و متاستاز به بافت‌های طبیعی نیز برای سلول‌های سرطانی حیاتی می‌باشد. رشد سلول‌های سرطانی نه تنها به فاکتورهای رشد، بلکه به چسبیدن به ماتریس خارج سلولی وابسته است. این عوامل رشد، حرکت سلولی و نوآرایی بافتی را تنظیم می‌کنند (۸). علاوه بر سرطان پستان، جهش در این ژن‌ها نیز موجب افزایش خطر ابتلا به انواع مختلف سرطان در طول عمر فرد شود. برخی از این شرایط شامل علایم و نشانه‌های دیگری نظیر رشد تومورهای غیر سرطانی (خوش‌خیم) می‌باشند (۱۸). اگرچه تمامی ژن‌های مسئول در اغلب سرطان‌های پستان خانوادگی هنوز کشف نشده‌اند، ولی حدود نیمی از سرطان‌های خانوادگی در اثر جهش‌های دودمان زایشی در ژن‌های سرکوبگر تومور TSGs رخ می‌دهند که نقش اغلب آن‌ها حفظ صحت و تمامیت ژنوم است (۱۹). این ژن، یک ژن سرکوبگر تومور است که جهش و حذف‌های آن با فراوانی بالا، در سرطان‌های گلیوما، پروستات، ملانوما، آندومتر و پستان شناسایی گردیده است (۲۰). اختلال عملکرد PTEN نقش مهمی در پاتوژنز تومورهای ارثی و پراکنده دارد. همولوگ فسفاتاز و تنسین در کروموزوم ۱۰ نقش مهمی در کاهش سرطان‌ها ایفا می‌کند. بنابراین حفظ سطح پایدار در بیان آن حیاتی است. مطالعات نشان داده‌اند که بیان و فعالیت آنزیمی PTEN به شدت در سطوح رونویسی و ترجمه و همچنین با اثر متقابل پروتئین و پروتئین تنظیم می‌شود (۸).

مطالعات هونگ و همکاران در سال ۲۰۱۵ بر روی ژنوتیپ‌های سه SNP در ژن PTEN با استفاده از روش PCR-RFLP انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که هیچ ارتباط معنی‌داری بین وجود پلی‌مورفیسم و بروز سرطان وجود ندارد (۲۱). در پژوهش حاضر نیز هیچ ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم و بروز سرطان مشاهده نشد. این ارتباط با مطالعه دنیل و همکاران در ارتباط با سرطان پروستات، نیز وجود دارد. مطالعه بدنارک و همکاران در مورد هیپرپلازی اندومتر انجام شد که در آن تغییری در بروز سرطان و پلی‌مورفیسم گزارش نشد (۲۲). در پژوهش حاضر امکان وقوع پلی‌مورفیسم rs10490920 در گروه کنترل و بیمار تفاوت معنی‌داری ندارد. مطالعه امل و همکاران در مورد پلی‌مورفیسم PTEN و اثر آن بر روی سرطان معده انجام شد. نتایج نشان داد که پلی‌مورفیسم PTEN IVS4 به توسعه سرطان معده در جمعیت ترک ارتباطی ندارد (۲۳). در پژوهش حاضر نیز تفاوت معنی‌داری در امکان وقوع پلی‌مورفیسم rs10490920 در گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. اوگز و همکاران پلی‌مورفیسم HER2 Ile655 Val و PTEN IVS4 را در بیماران مبتلا به سرطان پستان در جمعیت ترک مورد بررسی قرار دادند. نتیجه این بود که فراوانی ژنوتیپ Ile/Val از ژن HER2



[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

Ile655Val به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به سرطان پستان بالا بود (۲۴). در پژوهش حاضر نیز افزایش بیان و افزایش فراوانی آلل مربوطه در بیماران مبتلا به سرطان وجود دارد. هدایتی و همکاران ۴۹ پلی‌مورفیسم این ژن در سرطان پستان را مورد بررسی قرار دادند. در جمعیت مورد بررسی فراوانی آلل موتان در گروه مبتلا به سرطان ۱۰٪ بیشتر از گروه کنترل بود. در این مطالعه فراوانی آلل موتان ژن PTEN در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان (۳۷٪) بیش از زنان سالم (۲۷٪) بود (۲۵). پژوهش حاضر نیز مطابق با نتایج بدست آمده توسط هدایتی و همکاران، بیان کننده افزایش آلل موتان در بیماران مبتلا به سرطان پستان می باشد.

در مطالعه زنگ و همکاران در سال ۲۰۱۳، ارتباط بین میزان بیان PTEN و پارامترهای کلینیکی و پاتولوژیکی بررسی شد. نتایج نشان داد که بین میزان بیان PTEN و اندازه تومور و یا مرحله همبستگی منفی وجود دارد. با این حال، بین میزان بیان PTEN و سن یائسگی یا وجود متاستاز گره لنفاوی ارتباطی مشاهده نشد. میزان بیان PTEN با اندازه تومور، مرحله آسیب‌شناختی و بیان گیرنده استروژن (ER) و گیرنده پروژسترون (PR) در سرطان پستان ارتباط منفی داشت (۱۲) که با نتیجه پژوهش حاضر منطبق است. کجاگیگولو و همکاران هتروزیگوسیتی، طیف جهش و بیان پروتئین PTEN را در ۴۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۰ فرد سالم مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه نشان داده شد که سرطان پستان به طور بالقوه با از دست دادن فعالیت PTEN و از دست دادن بیان آن مرتبط است (۲۶). در پژوهش حاضر نیز کاهش بیان ژن PTEN در بیماران مشاهده شد. دپووسکی و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که در ۴۸٪ از مبتلایان به سرطان پستان ژن PTEN بیان نمی‌شود. در تجزیه و تحلیل یک جانبه، فقدان بیان PTEN و درجه تومور با مرگ مرتبط با بیماری همراه بود. از دست دادن بیان PTEN نیز پیش بینی کننده متاستاز گره لنفی بود (۲۷). این نتایج با نتیجه حاصل از پژوهش حاضر مطابقت دارد و هر دو حاکی از کاهش یا عدم بیان ژن PTEN در افراد مبتلا می‌باشند. غیر فعال شدن PTEN ممکن است به طور بالقوه منجر به رفتار تهاجمی سلول‌های توموری از طریق تحریک سلول‌های توموری شود. علاوه بر این، مسیر سیگنالینگ PTEN ممکن است به عنوان هدف بالقوه درمانی در سرطان‌های سه گانه منفرد پستان مورد استفاده قرار گیرد زیرا از دست دادن بیان آن به طور قابل توجهی با این زیر مجموعه سرطان پستان مرتبط است (۲۸). در پژوهش حاضر نیز کاهش بیان PTEN در بیماران وجود دارد. تحقیقات سوای و همکاران بر روی سرطان اولیه کولورکتال و نمونه متاستاز کبدی توسط ایمونو هیستوشیمی نشان داد که کاهش بیان PTEN در ظرفیت تهاجمی سرطان کولورکتال دخیل است (۲۹). در پژوهش حاضر نیز کاهش بیان PTEN در بیماران مبتلا به سرطان پستان مشاهده می‌شود.

## نتیجه‌گیری

میزان بیان ژن PTEN در افراد با سابقه خانوادگی مثبت کاهش بیشتری نسبت به افراد بدون سابقه خانوادگی دارد. در ضمن، فراوانی آلل هموزیگوت طبیعی و جهش یافته در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به گروه کنترل بالاتر است. نمونه‌های دارای پلی‌مورفیسم در حالت MM یا جهش یافته افزایش بیان دارند. در مطالعه حاضر، فراوانی آللی ژن موتان در جمعیت مبتلا به سرطان پستان بیش از جمعیت سالم بدست آمد. این افزایش احتمالا به دلیل کوچک بودن حجم نمونه از لحاظ آماری معنی‌دار نیست که از محدودیت‌های این مطالعه به شمار می‌رود. امید است با یافتن ژن‌های دخیل در سرطان پستان در جمعیت ایرانی بتوان به تشخیص زودرس و درمان موثرتر این بیماری نایل آمد.

## تعارض منافع

نویسندگان مقاله تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

## References


1. Nooridaloii M, Tabarestani S. Molecular Genetics, Diagnosis and Treatment of Breast Cancer: A Review Article. Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2010;17(2):74-87.

2. Kaviani A, Majidzade K, Najafi M, Haghighat SH, Ebrahimi M. A Journey to Hope for Breast Cancer. Knowledge Initiative Publications. 2010.

3. Onsory KH, Raanapour S. Breast cancer in women and the role of environmental factors in its development. Journal of Cellular and Molecular Biotechnology. 2011;1(4):59-70.

1. Wiechmann L, Kuerer HM. The molecular journey from ductal carcinoma in situ to breast cancer. Cancer. 2008;112 (10):2130-42.

2. Kitagishi Y, Matsuda S. Redox regulation of tumor suppressor PTEN in cancer and aging. International Journal of Molecular Medicine. 2013;31(3):511-5.

3. Feroj A, Das N, Sarkar M, Chatterjee U, Chatterjee S, Ghosh MK. Exosome-mediated Delivery of the Intrinsic C-terminus domain of PTEN Protects It From Proteasomal Degradation and Ablates tumorigenesis. The American Society of Gene & Cell Therapy. Molecular Therapy. 2014; 3(2):255-69.

4. Izak S, Yan LI, Jun LU. PTEN, Longevity and Age-Related Diseases. Biomedicines. 2013;1(1):17-48.

5. Miella M, Falcone I, Conciatori F, Cesta Incani U, Del Curatolo A, Inzerilli N, Nuzzo CM, Vaccaro V, Vari S, Cognetti F, Ciuffreda L. PTEN: multiple functions in human malignant tumors. Frontiers in oncology. 2015; 5:1-14.

6. Sushma P, Jamil K, Kumar PU, Satyanarayana U, Ramakrishna M, Triveni B. PTEN and p16 genes as epigenetic biomarkers in oral squamous cell carcinoma (OSCC): A study on south Indian population. Tumor Biology. 2016; 37(6):7625–32.

7. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. Bio Med Research International. 2013; 2013: 747318.

8. Ohno K, Okuda K, Uehara T. Endogenous S-sulfhydration of PTEN helps protect against modification by nitric oxide. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2015; 456(1):245-9.

9. Hong-Guang Li, Liu F, Hua-Qiang Z, Xu Z, Jun L, Hong C, Jin-Hua H. Association of PTEN gene polymorphisms with liver cancer risk. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(11):15198–203.

10. Chen S, Cavazza E, Barlier C, Salleron J, Filhine-Tresarrieu P, Gavoilles C, Merlin JL, Harlé A. Beside P53 and PTEN: Identification of molecularalterations of the RAS/MAPK and PI3K/AKT signaling pathways in high-grade serous ovarian carcinomas to determine potential novel therapeutic targets. Oncology Letters. 2016;12(5):3264–72.

11. Zhang X, Park JS, Park KH, Kim KH, Jung M, Chung HC, Rha SY, Kim HS. PTEN Deficiency as a Predictive Biomarker of Resistance to HER2-Targeted Therapy in Advanced Gastric Cancer. Oncology. 2015;88(2):76-85.

12. Tzortzatos G, Aravidis C, Lindblom A, Mints M, Tham E. Screening for germline phosphatase and tensin homolog−mutations in suspected Cowden syndrome and Cowden syndrome−like families among uterine cancer patients. Oncology Letters. 2015;9(4):1782-6.

13. Oginto M, Ichimura M, Nakano N, Minami A, Kitagishi Y, Matsuda S. Roles of PTEN with DNA Repair in Parkinson's Disease. International journal of molecular sciences. 2016; 17 (6):1-13.

14. Nakanishi A, Kitagishi Y, Ogura Y, Matsuda S. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer. International Journal of Oncology. 2014;44(6):1813-9.

15. Hong-Yan Z, Liang, F, Jia ZL, Song ST, Jiang ZF. PTEN mutation, methylation and expression in breast cancer patients. Oncology Letters. 2013;6(1):161–8.

16. Fangxuan L, Juntian L, Shixia L. MicorRNA 106b~ 25 cluster and gastric cancer. Surgical Oncology. 2013; 22(2):69-150.

20. Kong P, Qingqing C, Qirong G, Jing W, Yadong L, Youqing Z, Dazhi X. Vitamin Intake Reduce the Risk of Gastric Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized and Observational Studies. International Journal of Cancer. 2014;133(2):323–35.

21. Daniel J, Shepard T, Ma J, Giovannucci E, Kantoff P, Stampfer M. PTEN Polymorphism (IVS4) Is Not Associated with Risk of Prostate Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention. 2001; 10: 411–2.

22. Bendarek M, Constatiou M, Kqpczyfiskil L, Kassassir A, Sobczuk A, Wieszczycka M, Suzin J, Kaluzewski B. Evaluation of genomic imbalance in endometrial hyperplasia and carcinoma. Ginekologia Polska. 2014;85: 828–32.


[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]
[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]
[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]

23. Emel C, Kahraman O, Bugra D, Caykara B, Seyhan F, Bulut T, Yamaner S, Oguz O. Increased Gastric Cancer Risk with PTEN IVS4 Polymorphism in a Turkish Population. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2013;17(3):249-53.

24. Oguz O, Emel C. Kahraman O, Seyhan F, Aydogan F, Celik V, Uras J. HER2 Ile655Val and PTEN IVS4 polymorphisms in patients with breast cancer. Molecular Biology Reports. 2013;40(2):1813–18.

25. Hedayati M, Mofid B, Zarifyeganeh M, Daneshpour M, Eshraghi P, Rad L. Association of phosphatase and tensin homolog rs3830675 gene polymorphisms and breast cancer. Scimetr. 2013;2(2):16-21.

26. Kechagioglou P, Papi R, Provatopoulou X, Kalogera E, Papadimitriou, Grigoropoulos P, Nonni A, Zografos G, Kyriakidis D, Gounaris A. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression. Anticancer Research. 2014;34(3):1387-1400.

27. Depowski P, Rosenthal S, Ross J. Loss of Expression of the PTEN Gene Protein Product Is Associated with Poor Outcome in Breast Cancer. Modern Pathology. 2001;14(7):672–6.

28. Beg S, Siraj A, Prabhakaran S, Jehan Z, Ajarim D, Al-Dayel F, Tulbah A, Al-Kuraya A. Loss of PTEN expression is associated with aggressive behavior and poor prognosis in Middle Eastern triple-negative breast cancer. Treatment. 2013;151(3):541–53.

29. Sawai H, Yasuda A, Ochi N, Ma J, Matsuo Y, Wakasugi T, Takahashi H, Funahashi H, Sato M, Takeyama H. Loss of PTEN expression is associated with colorectal cancer liver metastasis and poor patient survival. BMC Gastroenterol. 2008;8: 56-60.

[ Downloaded from ijbd.ir on 2026-09-12 ]

[ DOR: 20.1001.1.17359406.1398.12.2.2.7 ]

[ DOI: 10.30699/acadpub.ijbd.12.2.38 ]