DOI: 10.22122/jims.v38i600.13662 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۶۰۰/هفته‌ی چهارم دی ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۸/۱۲ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۱۰/۲۸

بیان ژن Env در زنان مبتلا به سرطان پستان در استان‌های چهارمحال و بختیاری و اصفهان

مهدیه میرعلی ملک[۱]، شیما رحمتی[۲]، مجتبی عمادی بایگی[۳]، افسانه ملک‌پور[۴]، حسین تیموری[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان پستان از جمله شایع‌ترین سرطان‌ها می‌باشد. داده‌های جهانی نشان می‌دهد که هر ساله، حدود دو میلیون زن مبتلا به سرطان پستان می‌شوند. رتروویروس‌های درون‌زاد انسانی (Human endogenous retroviruses یا HERV) می‌توانند در ایجاد انواع مختلف سرطان دخیل باشند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیان ژن Env در بافت بیماران مبتلا به سرطان پستان بود.

روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع مورد– شاهدی بود که بر روی ۴۲ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان در محدوده‌ی سنی ۴۹–۴۰ سال بستری در بیمارستان الزهرای (س) اصفهان و آیت‌اله کاشانی شهرکرد که از مهر ۱۳۹۷ تا فروردین ۱۳۹۸ تحت عمل جراحی قرار گرفتند، انجام شد. از بافت توموری به عنوان نمونه‌ی مورد و بافت حاشیه‌ی تومور به عنوان بافت شاهد جهت استخراج RNA و سنتز complementary DNA (cDNA) استفاده شد. بررسی بیان ژن Env به صورت کمی نسبی با استفاده از پرایمرهای طراحی شده و به روش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) به انجام رسید. واکاوی آماری نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS و به کارگیری آزمون آماری Kruskal–Wallis و Wilcoxon به انجام رسید.

یافته‌ها: بیان ژن Env در نمونه‌های مبتلا به تومور و بافت طبیعی حاشیه‌ی تومور اختلاف بیان معنی‌داری را نشان نداد. همچنین، بیان ژن Env با مرحله (Stage) و درجه (Grade) تومور ارتباط معنی‌داری را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: بر خلاف مطالعات گذشته، در مطالعه‌ی حاضر هیچ اختلافی در بیان ژن Env در حالت توموری و بافت طبیعی حاشیه‌ی تومور مشاهده نشد. این نتیجه، ممکن است به علت شرایط جغرافیایی و نژادی مختلف یا به دلیل ناهمگونی ذاتی در تومورها باشد. در هر حال، نیاز است تحقیقات بیشتری در این زمینه به انجام رسد.

واژگان کلیدی: بدخیمی‌های پستان؛ Real-time polymerase chain reaction؛ Human endogenous retrovirus type K؛ Env

ارجاع: میرعلی ملک مهدیه، رحمتی شیما، عمادی بایگی مجتبی، ملک‌پور افسانه، تیموری حسین. **بیان ژن Env در زنان مبتلا به سرطان پستان در استان‌های چهارمحال و بختیاری و اصفهان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۶۰۰): ۸۵۵–۸۴۹.

مقدمه

سرطان پستان نسبت به سایر سرطان‌ها جز شایع‌ترین‌ها می‌باشد. مطالعات انجام‌شده در سال ۲۰۱۹ نشان دادند که حدود دومیلیون نفر مبتلابه سرطان پستان می‌باشند (۱). با توجه به این که تنوعات جغرافیایی در میزان رخداد مرگ و میر سرطان پستان نقش مهمی دارد و عوامل خطر معمول برای سرطان پستان در بخش‌های مختلف دنیا متفاوت است؛ بنابراین، عوامل محیطی به مراتب مهم‌تر از عوامل ژنتیکی است. تحقیقات نشان داده است که زنان جوان ایرانی، نسبت به هم‌سن‌هایشان در کشورهای غربی، بیشتر به این سرطان مبتلا هستند (۲). ۲۰ درصد از سرطان‌های پستان، می‌توانند به علت عواملی همچون چاقی و عدم فعالیت فیزیکی و نوشیدن الکل باشد (۳).

همچنین، سرطان پستان یک بیماری ناهمگون می‌باشد و ناهمگونی تومور، یکی از مشخصه‌های بدخیمی است و در بیماران

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- دانشجوی دکتری، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی و مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی توسعه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳- دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی علوم پایه و پژوهشکده‌ی بیوتکنولوژی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

۴- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۵- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسین تیموری؛ دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی پایه‌ی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

Email: hteimori@skums.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مختلف، ناهمگونی بین توموری و درون توموری مشاهده می‌شود (۴). عناصر قابل جابه‌جایی (Transposable elements یا TE) قطعات DNA خود تکثیر شونده‌ای هستند که جایگاه خود را در ژنوم میزبان تغییر می‌دهند و به آن‌ها ترانسپوزون می‌گویند. حدود ۴۵ درصد از ژنوم انسان TE می‌باشند و حدود ۴۲ درصد از این‌ها عناصر رترو (Retroelements) هستند. رتروویروس‌های درون‌زاد انسانی (Human endogenous retroviruses یا HERV) حدود ۸ درصد از ژنوم انسان را تشکیل داده‌اند (۵). نام‌گذاری و طبقه‌بندی رتروویروس‌های درون‌زاد (Endogenous retroviruses یا ERV) بسیار پیچیده است. کامل‌ترین طبقه‌بندی ارایه شده برای HERVها شامل ERV1، ERV2، ERV3 و ERV4 می‌باشد (۷-۶). HERVها دارای انواع مختلف نوع K، H، W و غیره هستند. نوع K، بیشترین مقدار تکرار را در ژنوم انسان دارند و بر عکس، بیشتر HERVها که غیر فعال شده‌اند، هنوز فعال هستند. از نظر فیلوژنتیکی، گروه HERV-K متعلق به سوپر گروه ERV2 است.

در حال حاضر، HERV-K شامل ۱۰ گروه HML1-HML10 است (۸). خانواده‌ی HERV-K(HML-2) پروتئین‌های اصلی HERVها را بیان می‌کنند و دارای بیش از ۳۰ نسخه‌ی جهش‌یافته هستند. این خانواده، مانند سایر خانواده‌های HERV دچار تغییرات ژنتیکی نشده‌اند و بر روی کروموزوم ۷ قرار دارد (۹). این عناصر، در سلول‌های سالم بیان کمی دارند؛ اما در سلول‌های سرطانی بیان آن‌ها افزایش می‌یابد. بیان پروتئین‌های مربوط به HERVها در رده‌های سرطان‌های انسانی از جمله ملانوما، پستان و تخمدان مشاهده شده است (۱۰).

HERV-K(HML-2.HOM) دارای چهار رونوشت می‌باشد. رونوشت اول، کد کننده‌ی پروتئین‌های Gag، PRO و POL می‌باشد. رونوشت دوم، پروتئین Env را رمزگذاری می‌کند؛ رونوشت سوم، با پیرایش متناوب (Alternative Splicing) ژن Env و Rec را کد می‌کند و رونوشت چهارم، حاصل پیرایش متناوب ژن Env و دارای حذف ۲۹۲ نوکلئوتیدی است (۱۱). ژن Env در سلول‌های توموری نسبت به سلول‌های طبیعی افزایش بیان دارد (۱۲). ژن Env دارای خواص آنکوژنی است و منجر به افزایش مهاجرت و تهاجم و تغییر فیزیولوژی می‌گردد. ژن Env در HERV-K مسیر ERK1/2 را فعال می‌کند و منجر به افزایش بیان عوامل رونویسی فعال در آنکوژنز و همچنین، افزایش مرگ و میر سلولی و Epithelial–mesenchymal transition (EMT) می‌شود (۱۰). نتایج تحقیقات Hahn و همکاران نشان داد که پروتئین‌های کد شده توسط HERV می‌توانند به عنوان نشانگر تشخیصی پیش‌آگهی برای سرطان پستان باشند و با طول بقای کلی بیماران ارتباط معنی‌داری داشته باشند. در بیماران مبتلا که بیان بیش از حد ژن‌های رتروویروس‌های درون‌زاد انسانی دیده شد، بقای کمتری مشاهده گردید (۱۳).

مطالعه‌ی انجام‌شده توسط Kassiotis و همکاران نشان داد که مقدار Messenger RNA (mRNA) ژن HERV-K-Env در سرم بیماران مبتلابه سرطان پستان اولیه زیاد می‌باشد، اما در افرادی که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند، سطح mRNA این ژن کاهش یافته است. به این ترتیب، پیشنهاد می‌شود ارتباط نزدیکی با تکامل بالینی سرطان دارد و می‌تواند در تشخیص و مقاومت در بیماران مبتلابه سرطان پستان اولیه نقش داشته باشد (۱۴). در مطالعه‌ای که توسط Johanning و همکاران انجام شد، نتایج نشان داد که در سرطان پستان بازال، میزان متاستاز بسیار زیاد است. همچنین، زمانی که سطح سرمی HERV-K در بیماران افزایش می‌یابد، فرایند متاستاز رخ می‌دهد (۱۵).

ویژگی‌هایی که در تحقیقات پیش‌گفته در مورد ژن Env به آن اشاره گردید، می‌تواند نقش تعیین کننده‌ای در پیش‌آگهی و مدیریت درمان سرطان پستان داشته باشد. مطالعه‌ی حاضر، با هدف تعیین بررسی بیان ژن Env در بافت‌های سالم حاشیه‌ی تومور و سرطانی در زنان مبتلا به سرطان پستان و رابطه‌ی آن با برخی خصوصیات پاتولوژیک انجام شد.

روش‌ها

نمونه‌گیری: این مطالعه‌ی مورد- شاهدی با کد اخلاق IR.SKUMS.REC.1397.287 در دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد ثبت شده است. گروه مورد مطالعه، شامل ۴۲ زن مبتلا به سرطان پستان می‌باشد که از مهر ۱۳۹۷ تا فروردین ۱۳۹۸ به بیمارستان‌های آیت‌اله کاشانی شهرکرد و الزهرای (س) اصفهان مراجعه نموده‌اند و ابتلای آن‌ها به سرطان پستان با بررسی‌های پاتولوژیک تأیید شده است. حجم نمونه، بر اساس نظر مشاور آمار و با استفاده از فرمول $N=\frac{(z_{1-\alpha/2}+z_{1-\beta})^2 s^2}{d^2}$ تعیین گردید. بافت حاشیه‌ی تومور به عنوان نمونه‌ی شاهد در نظر گرفته شد. در این بررسی، تمامی شرایط اخلاقی پزشکی رعایت گردید و از بیماران رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت شد.

بررسی‌های بیوانفورماتیک: برای رسیدن به یک توالی واحد ژن Env که بیشترین میزان توافق/حفظ شدگی را داشته باشد؛ ابتدا ۲۵ mRNA عضو از توالی HERV-K از پایگاه داده‌ی National Center for Biotechnology Information (NCBI) بازیابی گردید و با استفاده از سرور بلاست مورد واکاوی هم‌ردیفی قرار گرفت (جدول ۱).

جدول ۱. ۲۵ خانواده‌ی HERV-K (۱۶)

نام	محل
ERVK-1 endogenous retrovirus group K member 1	1p31.1
ERVK-2 endogenous retrovirus group K member 2	3p25.3
ERVK-3 endogenous retrovirus group K member 3	3q13.2
ERVK-4 endogenous retrovirus group K member 4	3q21.2
ERVK-5 endogenous retrovirus group K member 5	3q12.3
ERVK-6 endogenous retrovirus group K member 6, envelope	7p22.1
ERVK-7 endogenous retrovirus group K member 7	1q22
ERVK-8 – endogenous retrovirus group K member 8, envelope	8p23.1
ERVK-9 endogenous retrovirus group K member 9	6q14.1
ERVK-10 endogenous retrovirus group K member 10	5q33.3
ERVK-11 endogenous retrovirus group K member 11	3q27.2
ERVK-12 endogenous retrovirus group K member 12	4q32.3
ERVK-13 endogenous retrovirus group K member 13	3q24
ERVK-14 endogenous retrovirus group K member 14	7q22.1
ERVK-15 endogenous retrovirus group K member 15	7q34
ERVK-16 endogenous retrovirus group K member 16	10p14
ERVK-17 endogenous retrovirus group K member 17	10q24.2
ERVK-18 endogenous retrovirus group K member 18	1q23.3
ERVK-19 endogenous retrovirus group K member 19, envelope	19q11
ERVK-20 endogenous retrovirus group K member 20	11q23.3
ERVK-21 endogenous retrovirus group K member 21, envelope	12q14.1
ERVK-22 endogenous retrovirus group K member 22	19p13.3
ERVK-23 endogenous retrovirus group K member 23	21q21.1
ERVK-24 endogenous retrovirus group K member 24	22q11.21
ERVK-25 endogenous retrovirus group K member 25	11q22.1

بعد از انجام هم‌ردیفی و بررسی امتیازهای تعلق گرفته به هر توالی، توالی HERVK-6 [HERV-K (HML-2.HOM)] انتخاب گردید. HERVK-6 دارای شانزده mRNA می‌باشد. نتیجه‌ی هم‌ردیفی‌های انجام شده نشان داد که توالی به شماره‌ی دسترسی AF 166414.1 نسبت به بقیه‌ی توالی‌های HERV-K دارای بهترین امتیاز از لحاظ یکتایی و دارا بودن خصوصیات کد کننده‌ی ژن Env در این خانواده از ویروس‌ها می‌باشد. پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه به صورت دستی توسط نرم‌افزار Gene Runner (نسخه ی ۶.۵.۵۰) طراحی گردید و سپس، برای سنجش یکتایی پرایمرها از سرور بلاست پایگاه داده‌ی NCBI استفاده شد. پرایمرهای طراحی شده سنتز گردید (ژن فن‌آوران، ایران) (جدول ۲).

استخراج RNA، سنتز cDNA و واکنش Real-time PCR: در فرایند تحقیق، استخراج RNA از حدود ۱۰۰ میلی‌گرم بافت گرفته شده از بیماران با استفاده از محلول RNX-Plus (سیناکلون، ایران) به انجام رسید. به منظور حذف DNA ژنومی از آنزیم (Thermofisher DNase I , USA) استفاده شد. با استفاده از دستگاه نانودراپ غلظت RNA اندازه‌گیری شد. سپس، ۳ میکرولیتر از RNA تام با استفاده از cDNA Synthesis Kit (یکتا تجهیز، ایران) طبق روش مندرج در بروشور شرکت سازنده‌ی کیت به cDNA تبدیل شد. جهت بررسی میزان بیان ژن Env در افراد مورد مطالعه از روش Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) و SYBR Green qPCR mastermix (یکتا تجهیز، ایران) استفاده شد. تمام واکنش‌های Real-time PCR با سه تکرار و در دستگاه Rotor Gene TM 6000 (Qiagen, USA) انجام شد.

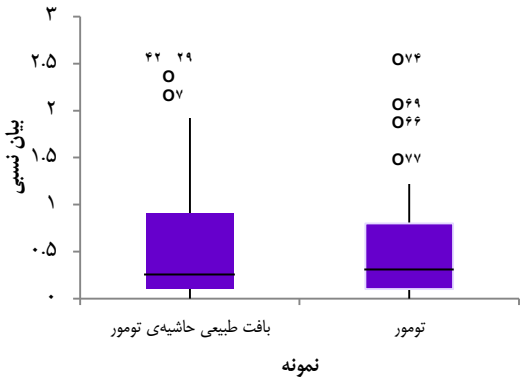
جدول ۲. توالی پرایمرهای طراحی شده برای ژن‌های UBXN4 و Env

نام پرایمر	توالی	طول قطعه‌ی آمپلیکون (جفت‌باز)
Env-F	ATAGTGTATGGGTACCTGGC	۱۵۱
Env-R	CAATTTTGGACTGCAGGCATTA	۱۵۱
UBXN4-F	GAGACTACACACCGAGCGAG	۱۶۴
UBXN4-R	TTCCCAACTTGCAGCCATCT	۱۶۴

برنامه‌ی زمانی-گرمایی دستگاه نیز در سه مرحله تنظیم شد: مرحله‌ی اول که منجر به واسرشتگی (Denaturation) مولکول‌های cDNA می‌شود، ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و مرحله‌ی دوم ۴۰ چرخه که شامل ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه جهت واسرشتگی، ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۰ ثانیه جهت اتصال پرایمرها و دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه جهت بسط محصول می‌شود. تنظیم دما در بازه‌ی ۹۹-۷۷ درجه‌ی سانتی‌گراد جهت تشکیل منحنی ذوب انجام شد. این واکنش‌ها در حجم نهایی ۱۲ میکرولیتر در میکروتیوب‌های ۰/۲ میکرولیتر انجام شد. ترکیبات هر واکنش شامل ۶ میکرولیتر از SYBR Green qPCR mastermix (یکتا تجهیز، ایران)، ۰/۳ میکرولیتر از پرایمرهای رفت و برگشت و ۴/۴ میکرولیتر از آب DNase free RNase و ۱ میکرولیتر از cDNA به عنوان الگو می‌شود. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده و ژن UBXN4 به‌عنوان ژن شاهد داخلی در نظر گرفته شد (۱۷).

یافته‌ها

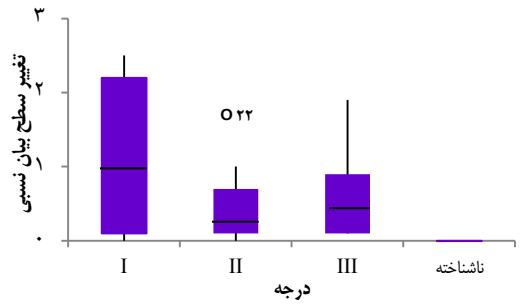
در این بررسی، میزان بیان ژن Env در ۴۲ بیمار خانم مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعه‌ی انجام شده، هیچ تفاوتی بین ژن Env در میان نمونه‌های توموری و نمونه‌های بافت طبیعی حاشیه‌ی تومور مشاهده نگردید (شکل ۱).



شکل ۱. نمودار تغییر سطح بیان نسبی ژن Env در گروه توموری و بافت طبیعی حاشیه‌ی تومور (P = ۰/۵۰)

تغییر بیان ژن Env در نمونه‌های توموری و غیر توموری تفاوت بیان معنی‌داری نداشت. به علاوه، اعداد درج شده بر روی نمودار جعبه‌ای، نشان دهنده‌ی داده‌های پرت می‌باشد.

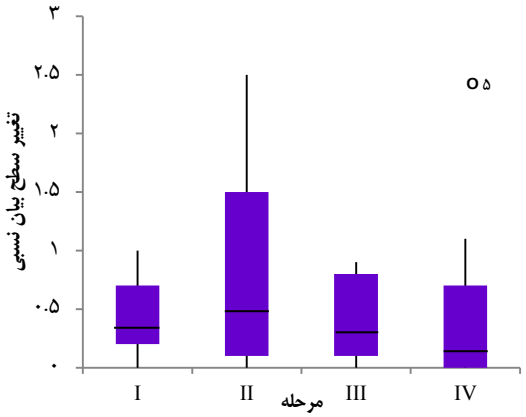
در مطالعه‌ی حاضر، ۱۰ نمونه‌ی توموری در درجه‌ی I، ۱۸ نمونه‌ی توموری در درجه‌ی II و ۱۲ نمونه‌ی توموری در درجه‌ی III بودند و در دو نمونه‌ی توموری، درجه نامشخص بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر، نشان داد که بین بیان ژن Env با درجه‌ی تومور ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (شکل ۲).



شکل ۲. نمودار تغییر سطح بیان نسبی ژن Env با درجه‌ی تومور

بر اساس این نمودار، تفاوت معنی‌داری بین بیان ژن Env با درجه‌های تومور مشاهده نشد. به علاوه، اعداد درج شده بر روی نمودار جعبه‌ای، نشان دهنده‌ی داده‌های پرت می‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، ۱۰ نمونه‌ی توموری در مرحله‌ی I، ۱۳ نمونه‌ی توموری مرحله‌ی II، ۱۰ نمونه‌ی توموری در مرحله‌ی III و ۹ نمونه‌ی توموری در مرحله‌ی IV بیماری بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بین بیان ژن Env با مرحله‌ی تومور، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد (شکل ۳).



شکل ۳. نمودار تغییر سطح بیان نسبی ژن Env با مرحله‌ی تومور

بر اساس این نمودار، تفاوت معنی‌داری بین بیان ژن Env با مراحل مختلف تومور مشاهده نشد. به علاوه، اعداد درج شده بر روی نمودار جعبه‌ای، نشان دهنده‌ی داده‌های پرت می‌باشد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر که بر روی ۴۲ نمونه‌ی بافت سرطان پستان انجام گردید، بیان ژن Env در حالت توموری و بافت طبیعی حاشیه‌ی تومور با روش Real-time PCR به صورت کمی نسبی سنجیده شد

و هیچ اختلاف معنی‌داری میان بافت‌های توموری و غیر توموری مشاهده نگردید. همچنین، ارتباط معنی‌داری بین بیان ژن Env با مرحله و درجه‌ی تومور نیز مشاهده نشد.

مطالعات Hahn و همکاران نشان داد که میزان بیان ژن Env در بیماران مبتلابه ملانوما که در مرحله‌های ۴-۱ بیماری قرار داشتند، نسبت به افراد طبیعی حدود ۱۶ درصد افزایش بیان داشته است (۱۳). مطالعه‌ی انجام شده توسط Gonzalez-Cao و همکاران، نشان داد که mRNA ژن HERV-K-Env در سرم بیماران مبتلابه سرطان پستان اولیه، بالا می‌باشد. سطح mRNA این ژن در افرادی که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند، کاهش یافته است. به این ترتیب، پیشنهاد می‌شود بیان این ژن، ارتباط نزدیکی با تکامل بالینی سرطان دارد و می‌تواند در تشخیص و مقاومت در بیماران مبتلا به سرطان پستان اولیه، نقش داشته باشد (۱۸). در تحقیقی که توسط Kassiotis و همکاران انجام شد، مشخص گردید که HERV-K-Env در سرطان‌های مختلفی مانند تخمدان، پستان، ملانوما، روده و کلیه نقش دارد و ژن مربوط در مسیرهای EMT و متاستاز بیان می‌شود (۱۴).

مطالعه‌ی Lemaitre و همکاران نشان داد که HERV-K Env دارای خصوصیت آنکوژنی است. HERV-K Env، مسیر ERK1/2 را فعال می‌کند و نیز منجر به افزایش بیان عوامل رونویسی فعال در آنکوژنز می‌شود؛ همچنین، منجر به افزایش مرگ و میر سلولی و EMT می‌شود (۱۰).

در مطالعه‌ی Navin و همکاران، شواهدی فراهم کردند که سرطان پستان یک سرطان ناهمگن می‌باشد و این ناهمگنی از طریق تغییرات کروموزومی و ژنومی ایجاد می‌شود. ناهمگونی سرطان بر بسیاری از فرایندها و عملکردها از جمله مسیرهای پیام‌رسانی، پیری سلول، مهاجرت و متاستاز، آنژیوژنز و مسیرهای متابولیکی تأثیر می‌گذارد (۱۹). Hausser و Alon، نشان دادند که در سرطان‌های مختلف و حتی در سرطان هایی که در یک فرد ایجاد می‌شود و حتی یک نوع سرطان که در افراد مختلف ایجاد می‌گردد، ناهمگونی جدی مشاهده می‌شود و علت این امر، داد و ستدهای تکاملی (Evolutionary trade- offs) است. علت وجود داد و ستدهای تکاملی منتج به ناهمگونی تومورها به علت آن است که هر توموری در هر فردی متناسب با موقعیت مکانی- زمانی با سدهای مختلفی روبه‌رو می‌شود که جهت غلبه بر این سدها، از روند تکامل کلونال استفاده می‌کند که این امر، به نوبه‌ی خود، باعث ایجاد ناهمگونی در بافت‌های توموری و در سرطان‌های مختلف و حتی یک فرد با سرطان واحدی می‌شود (۲۰).

نتیجه‌گیری

در مجموع، از آن جایی که شرایط جغرافیایی، نژادی و ناهمگونی ذاتی سرطان‌ها از جمله در سرطان پستان منجر به تأثیرگذاری در بیان ژن‌ها می‌گردد، می‌توان این گونه نتیجه‌گیری نمود که علت اختلاف مطالعه‌ی حاضر با مطالعات قبلی همین شرایط باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از طرح پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی خانم مهدیه میرعلی‌ملک مصوب در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به شماره‌ی ۲۹۴۶ می‌باشد.

References

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjose S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. Lancet Glob Health 2020; 8(2): e191-e203.
2. Smith SF, Snell P, Gruetzner F, Bench AJ, Haaf T, Metcalfe JA, et al. Analyses of the extent of shared synteny and conserved gene orders between the genome of Fugu rubripes and human 20q. Genome Res 2002; 12(5): 776-84.
3. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev 2005; 6(3): 359-63.
4. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. Front Med (Lausanne) 2017; 4: 227.
5. Bannert N, Kurth R. Retroelements and the human genome: New perspectives on an old relation. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(Suppl 2): 14572-9.
6. Wilkinson DA, Mager DL, Leong JC. Endogenous human retroviruses. In: Levy JA, editor. The Retroviridae. New York, NY: Springer: 1994. p. 465-535.
7. Blomberg J, Benachenhou F, Blikstad V, Sperber G, Mayer J. Classification and nomenclature of endogenous retroviral sequences (ERVs): Problems and recommendations. Gene 2009; 448(2): 115-23.
8. Medstrand P, Blomberg J. Characterization of novel reverse transcriptase encoding human endogenous retroviral sequences similar to type A and type B retroviruses: Differential transcription in normal human tissues. J Virol 1993; 67(11): 6778-87.
9. Armbruester V, Sauter M, Krautkraemer E, Meese E, Kleiman A, Best B, et al. A novel gene from the human endogenous retrovirus K expressed in transformed cells. Clin Cancer Res 2002; 8(6): 1800-7.
10. Lemaitre C, Tsang J, Bireau C, Heidmann T, Dewannieux M. A human endogenous retrovirus-derived gene that can contribute to oncogenesis by activating the ERK pathway and inducing migration and invasion. PLoS Pathog 2017; 13(6): e1006451.

11. Garcia-Montojo M, Doucet-O'Hare T, Henderson L, Nath A. Human endogenous retrovirus-K (HML-2): A comprehensive review. Crit Rev Microbiol 2018; 44(6): 715-38.
12. de Parseval N, Lazar V, Casella JF, Benit L, Heidmann T. Survey of human genes of retroviral origin: Identification and transcriptome of the genes with coding capacity for complete envelope proteins. J Virol 2003; 77(19): 10414-22.
13. Hahn S, Ugurel S, Hanschmann KM, Strobel H, Tondera C, Schadendorf D, et al. Serological response to human endogenous retrovirus K in melanoma patients correlates with survival probability. AIDS Res Hum Retroviruses 2008; 24(5): 717-23.
14. Kassiotis G. Endogenous retroviruses and the development of cancer. J Immunol 2014; 192(4): 1343-9.
15. Johanning GL, Malouf GG, Zheng X, Esteva FJ, Weinstein JN, Wang-Johanning F, et al. Expression of human endogenous retrovirus-K is strongly associated with the basal-like breast cancer phenotype. Sci Rep 2017; 7: 41960.
16. Mayer J, Blomberg J, Seal RL. A revised nomenclature for transcribed human endogenous retroviral loci. Mob DNA 2011; 2(1): 7.
17. Tilli TM, Castro CS, Tuszynski JA, Carels N. A strategy to identify housekeeping genes suitable for analysis in breast cancer diseases. BMC Genomics 2016; 17(1): 639.
18. Gonzalez-Cao M, Karachaliou N, Santarpia M, Viteri S, Meyerhans A, Rosell R. Activation of viral defense signaling in cancer. Ther Adv Med Oncol 2018; 10: 1758835918793105.
19. Navin N, Krasnitz A, Rodgers L, Cook K, Meth J, Kendall J, et al. Inferring tumor progression from genomic heterogeneity. Genome Res 2010; 20(1): 68-80.
20. Hausser J, Alon U. Tumour heterogeneity and the evolutionary trade-offs of cancer. Nat Rev Cancer 2020; 20(4): 247-57.

DOI: *10.22122/jims.v38i600.13662* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 600, 4th Week, January 2021**

Received: 03.10.2020 Accepted: 02.11.2020 Published: 26.01.2021

Env Gene Expression in Women with Breast Cancer in Chaharmahal and Bakhtiari and Isfahan Provinces, Iran

Mahdieh Miralimalek[1], Shima Rahmati[2], Modjtaba Emadi-Baygi[3], Afsaneh Malekpour[4], Hossein Teimori[5]

Original Article

Abstract

Background: Breast cancer is one of the most common malignancies in women worldwide. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) data for 2019 show that about two million women are diagnosed with breast cancer each year. Human endogenous retroviruses (HERV) can be involved in the development of various types of cancer. This study aimed to investigate the expression of the Env gene in the tissues of patients with breast cancer.

Methods: The present case-control study was performed on 42 women with breast cancer at the age range of 40-49 years admitted to Alzahra hospital in Isfahan City and Ayatollah Kashani hospital in Shahrekord City, Iran, who underwent surgery from October 2018 to April 2019. Tumor tissues as cases and tumor margins as controls were used for RNA extraction and cDNA synthesis. Env gene expression was assessed by relative quantitation using designed primers and real-time polymerase chain reaction (PCR). Statistical analyses including Kruskal–Wallis and Wilcoxon tests were performed using SPSS software.

Findings: No significant difference was observed between Env gene expression in cancerous and noncancerous tissues. Furthermore, the Env gene expression did not show a significant relationship with the stage and grade of the tumor.

Conclusion: Unlike previous studies, in the present study, no differences were found between the Env gene in tumor state and normal tumor margin tissue. This result may be due to different geographical and racial conditions or due to inherent heterogeneity in tumors. In any case, more research is needed in this area.

Keywords: Breast neoplasms; Real-time polymerase chain reaction; HERV-K; Env

Citation: Miralimalek M, Rahmati S, Emadi-Baygi M, Malekpour A, Teimori H. **Env Gene Expression in Women with Breast Cancer in Chaharmahal and Bakhtiari and Isfahan Provinces, Iran.** J Isfahan Med Sch 2021; 38(600): 849-55.

1- MSc Student, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
2- PhD Student, Student Research Committee AND Cellular and Molecular Sciences Research Center, Health Development Research Institute, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
3- Associate Professor, Department of Genetics, School of Basic Sciences AND Research Institute of Biotechnology, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
4- Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
5- Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
Corresponding Author: Hossein Teimori, Associate Professor, Cellular and Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran; Email: hteimori@skums.ac.ir