گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۳۹۲-۳۸۶

همراهی چندشکلی ژن ERBB4 (SNP: rs1972820G>A) با استعداد ابتلا به سرطان پستان

مینا ذریه محمود (MSc)[۱]، سارا غفاریان (PhD)[۱*]، معصومه ولی‌پور (PhD)[۱]، ناصر پولادی (PhD)[۱]، وحید منتظری (MD)[۲]

۱-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران
۲-گروه جراحی قلب و قفسه سینه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۲، اصلاح: ۱۴۰۰/۲/۵، پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۱۲

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان و عامل عمده مرگ ناشی از سرطان در زنان جهان می باشد. ژن ERBB4 از اعضای خانواده تیروزین کینازها، هم به عنوان سرکوبگر تومور و هم یک انکوژن در سرطان پستان معرفی شده است. در این پژوهش همراهی چندشکلی rs1972820G>A ژن ERBB4 با استعداد ابتلا به سرطان پستان در شمال غرب ایران مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد- شاهدی، بر روی ۸۹ زن مبتلا به سرطان پستان و ۹۸ زن سالم بدون سابقه فامیلی ابتلا به سرطان انجام شد. مشخصات بالینی بیماران شامل سن (کوچکتر، بزرگتر- مساوی ۴۹ سال و نامعلوم)، سمت درگیر (راست، چپ، هر دو و نامعلوم)، نوع تومور (ILC، IDC، انواع دیگر و نامعلوم)، درجه تومور (I، II یا III)، اندازه تومور (T_1، T_2، T_3 و نامعلوم) و درگیری لنف (N_0، N_1، N_2، N_3 و نامعلوم) بود. چندشکلی تک نوکلئوتیدی با تکنیک TETRA-ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: توزیع ژنوتیپی افراد بیمار و سالم برای ژنوتیپ AA به ترتیب ۶۶٪ و ۵۶٪، برای ژنوتیپ GG به ترتیب ۹٪ و ۶٪ و برای ژنوتیپ AG به ترتیب ۲۵٪ و ۳۸٪ بود. به ترتیب در افراد بیمار و کنترل فراوانی آلل A، ۱۴۷ و ۱۴۰ و فراوانی آلل G، ۴۹ و ۳۸ بود ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: یافته های این پژوهش نشان داد ارتباط معنی داری بین توزیع ژنوتیپی و آللی چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و ویژگی های بالینی مورد مطالعه بیماران در شمال غرب ایران وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، چندشکلی تک نوکلئوتیدی، مطالعه همراهی، ژن ERBB4.

مقدمه

سرطان پستان عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان سراسر جهان می باشد (۱). بر اساس برآورد GLOBOCAN در سال ۲۰۲۰ در سطح جهان، ۲/۲۶ میلیون زن به سرطان پستان مبتلا شده اند که ۲۴/۵٪ از کل ابتلای زنان به سرطان در این سال را شامل می شود. سرطان پستان شایع ترین سرطان زنان در این سال بوده است (۲). در ایران حدوداً ۲۲٪ از موارد سرطان های زنان را، سرطان پستان تشکیل می دهد. سرطان پستان شایع ترین سرطان در میان زنان ایرانی است و سن ابتلا به این بیماری در ایران ۱۰ سال کمتر از سن ابتلا به آن در کشورهای غربی است (۱). ژن ERBB4 در موقعیت کروموزومی 2q34 قرار دارد (۳) و اندازه آن ۱/۱۶ مگاباز و دارای ۲۸ اگزون است (۴). این ژن یکی از اعضای خانواده فاکتور گیرنده رشد اپیدرمی و زیرخانواده تیروزین کینازها است (۳). mRNA این ژن در معرض پیرایش تناوبی قرار می گیرد و چهار واریانت JM-a، JM-b، CT-a (CYT-1) و CYT-2 (CT-b) حاصل می شود. تفاوت واریانت ها در دامنه های خارج سلولی یا در دنباله های سیتوپلاسمی انتهای C است (۵). ژن ERBB4 یک پروتئین ۱۸۰ کیلودالتونی را در سلول های سرطانی پستان، بافت طبیعی ماهیچه اسکلتی، قلب و مغز کد می کند (۶) و پروتئین حاصل، ERBB4/HER-4 در تقسیم سلولی، مهاجرت، تمایز و آپوپتوز نقش دارد (۷). پروتئین ERBB4 دارای ۴ ایزوفرم شامل JM-a CYT-1، JM-a CYT-2، JM-b CYT-1 و JM-b CYT-2 است. این ایزوفرم ها دارای یک دامنه خارج سلولی برای اتصال به لیگاند (JM)، یک دامنه گذرنده از غشا (TM) و یک دامنه درون سلولی (CYT) هستند. ناحیه درون سلولی دارای دامنه تیروزین کینازی است (۸). هیچ تفاوتی در میزان تمایل اتصال به لیگاند در بین واریانت های JM شناسایی نشده است (۹). چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP)، حاصل جهش تک نوکلئوتیدی در سطح ژنوم است. وقوع چندشکلی در نواحی تنظیمی و کد کننده، می تواند منجر به جهش ژنی، تغییر در ساختمان پروتئین، اختلال در چرخه سلول و در نهایت وقوع انواع سرطان شود (۱۰). مطالعات مختلف در جمعیت ها و انواع مختلفی از سرطان ها، ارتباط تغییر SNP های مختلف ژن ERBB4 با عملکرد این ژن در سرطان های پستان، کلورکتال، پروستات، هپاتوسلولار کارسینوما، ریه و سندرم تخمدان پلی کیستیک را مورد بررسی قرار

▣ این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد مینا ذریه محمود دانشجوی رشته زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر سارا غفاریان
آدرس: تبریز، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی. تلفن: ۰۴۱-۳۱۴۵۲۰۷۰
E-mail: s.ghaffarian@azaruniv.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]

داده اند و در برخی موارد با این سرطان ها و سندرم ها همراهی نشان داده است (۱۴-۱۱و۷). مطالعه ارتباط چندشکلی های ژن ERBB4 با بیماری های مختلف، ارتباط این ژن را با سندرم تخمدان پلی کیستیک (۱۱)، هپاتوسلولار کارسینوما (۱۳) و سرطان پستان و کلورکتال (۷) نشان داده است.

ERBB4 هم به عنوان ژن سرکوبگر تومور و هم به عنوان یک انکوژن در سرطان پستان معرفی شده است (۱۵). نقش ERBB4 در سرطان پیچیده است و تحت تاثیر دیگر اعضای خانواده ERBB و بافتی که ERBB4 در آن بیان می‌شود، قرار می‌گیرد (۱۶). ۸۲٪ از نمونه های سرطان پستان برای ژن ERBB4 مثبت هستند. بیمارانی که بیان ERBB4 در آن‌ها بالاتر است، بقای بهتری را نسبت به بیمارانی با بیان بالاتر ERBB1-3 نشان داده اند (۱۵).

ارتباط چندشکلی های تک نوکلئوتیدی rs13423759، rs1836724، rs11895168 و rs62626347 ژن ERBB4 با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان توسط Mansouri Bidkani و همکاران در سال ۲۰۱۸ (۱۷)، Bagheri و همکاران در سال ۲۰۱۶ (۱۸)، Salimi و همکاران در سال ۲۰۱۶ (۱۹) و Kurppa و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۲۰) گزارش شده است.

چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs1972820G>A در ناحیه 3′UTR ژن ERBB4 قرار گرفته است. Zabihi و همکاران ارتباط چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 با احتمال ابتلا به سرطان پستان را در جمعیت زنان اصفهان مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین علائم بالینی و چندشکلی مشاهده نشد. اما چندشکلی rs1972820 با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان همراه بود و می تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه برای پیش آگهی سرطان پستان معرفی شود (۱۶).

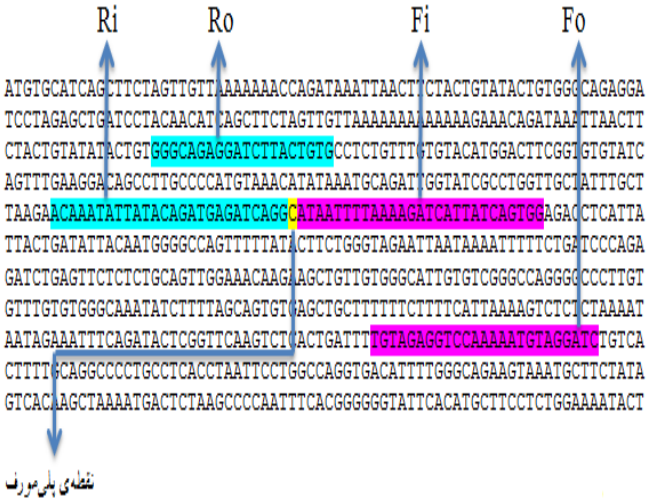
با توجه به بررسی منابع انجام شده و عدم وجود گزارش قبلی، در این مطالعه همراهی چندشکلی rs1972820G>A در ناحیه 3′UTR ژن ERBB4 با استعداد ابتلا به سرطان پستان در شمال غرب ایران مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه موردی- شاهدی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1399.889 انجام شد. برای این منظور نمونه خون ۸۹ فرد مبتلا به سرطان پستان از بین مراجعه کنندگان به بیمارستان نور نجات تبریز جمع آوری شد. جامعه آماری شاهد پژوهش شامل ۹۸ فرد سالم، بدون سابقه فامیلی سرطان در اقوام درجه یک و دو آن‌ها بود. مشخصات بالینی بیماران از قبیل سن، اندازه تومور، درجه تومور، درگیری غدد لنفاوی، سمت درگیری (راست یا چپ) و نوع تومور و سن گروه شاهد با کسب اجازه از آن‌ها در قالب پرسشنامه جمع آوری شد.

استخراج DNA: استخراج DNA از خون وریدی به روش پروتئیناز K یا نمک اشباع (Salting out) انجام شد. پس از بررسی کیفیت و کمیت DNA استخراجی با استفاده از الکتروفورز ژل آگاروز یک درصد و اسپکتروفتومتر، DNAهای استخراج شده با آب مقطر استریل رقیق شده و تا زمان مصرف در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگه داری شدند.

تکنیک TETRA-ARMS-PCR: بررسی چندشکلی جایگاه 3′UTR rs1972820 از ژن ERBB4 در جمعیت مورد مطالعه با استفاده از تکنیک TETRA-ARMS-PCR انجام شد. توالی آغازگرها بر مبنای مطالعه Zabihi و همکاران (۱۶) طراحی و سنتز آن‌ها توسط شرکت Metabion (Gernany) انجام شد. توالی آغازگرهای مورد استفاده شامل آغازگر رفت درونی (FI) (الل A) به توالی ´5CCACTGATAATGATCTTTTAAAATTCTA3´، آغازگر برگشت درونی (RI) (الل G) به توالی ´5ACAAATATTATACAGATGAGATCATGC3´ ، آغازگر رفت بیرونی (FO) به توالی ´5GATCCTACATTTTTGGACCTCTAC3´ و آغازگر برگشت بیرونی (RO) به توالی ´5GGGCAGAGGATCTTACTGTG3´ بود. محل اتصال آغازگرها به توالی ژن ERBB4 در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. محل اتصال آغازگرها به توالی هدف ژن ERBB4

واکنش ARMS-PCR در حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر با ترکیبات پرایمرهای رفت و برگشت بیرونی به مقدار یک میکرولیتر، پرایمرهای رفت و برگشت درونی به مقدار ۲/۵ میکرولیتر، DNA الگو به مقدار یک میکرولیتر، Master mix (AMPLIQON) به مقدار ۵ میکرولیتر و آب به مقدار ۵/۵ میکرولیتر انجام شد. چرخه های حرارتی واکنش PCR شامل واسرشت سازی اولیه در دمای ۹۵ °C به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ چرخه واسرشت سازی در ۹۵ °C به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال آغازگرها در دمای ۵۶ °C به مدت ۴۰ ثانیه و بسط در دمای ۷۲ °C به مدت ۵۰ ثانیه و در نهایت یک چرخه بسط نهایی در ۷۲ °C به مدت ۱۰ دقیقه بود. در نهایت محصولات حاصل از واکنش PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز شدند.

بررسی آماری: برای بررسی ارتباط بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین دو گروه شاهد و بیمار از آزمون مربع کای پیرسون و در مواردی که تعداد داده های مشاهده شده کمتر از پنج بود از آزمون دقیق فیشر در سطح اطمینان ۹۵٪ استفاده شد و $p<0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. شدت ارتباط بین چندشکلی ها و خطر ابتلا به سرطان با استفاده از نسبت شانس با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. محاسبه آزمون‌های آماری اشاره شده برای ژنوتیپ ها و آلل‌ها با

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]

استفاده از برنامه javastat online statistics package (http://statpages.org/ctab2x2.html) انجام شد. برای بررسی ارتباط بین ژنوتیپ ها و مشخصات بالینی بیماران و همین‌طور شاخص میانگین از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ استفاده شد. تغییرات ساختار فضایی ناشی از چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 توسط نرم افزار آنلاین RNAsnp مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

در این پژوهش ۸۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفتند. بازه سن افراد بیمار و شاهد مورد مطالعه بین ۸۱-۲۵ سال بود (جدول ۱). اندازه محصولات PCR بر روی ژل آگارز شامل نوار کنترل ۴۶۹ جفت باز، آلل G، ۳۴۰ جفت باز و آلل A ۱۸۳ جفت باز بود. الگوی نواربندی این آلل ها بر روی ژل آگاروز در شکل شماره ۲ نشان داده شده است.

توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل ها بین دو گروه بیمار و سالم: بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ AA بود که در ۶۶٪ از بیماران و ۵۶٪ از افراد سالم مشاهده شد. ژنوتیپ AG در ۲۵٪ از بیماران و ۳۸٪ افراد سالم مشاهده شد. همچنین ژنوتیپ GG در ۹٪ از بیماران و ۶٪ از افراد سالم مشاهده شد. بین دو گروه بیمار و کنترل تفاوت معنی داری در توزیع فراوانی ژنوتیپ ها مشاهده نشد. فراوانی آلل A در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۷۹٪ و ۷۵٪ و فراوانی آلل G در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۲۱٪ و ۲۵٪ بود. بین فراوانی آلل های A و G در گروه بیمار و کنترل ارتباط معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲).

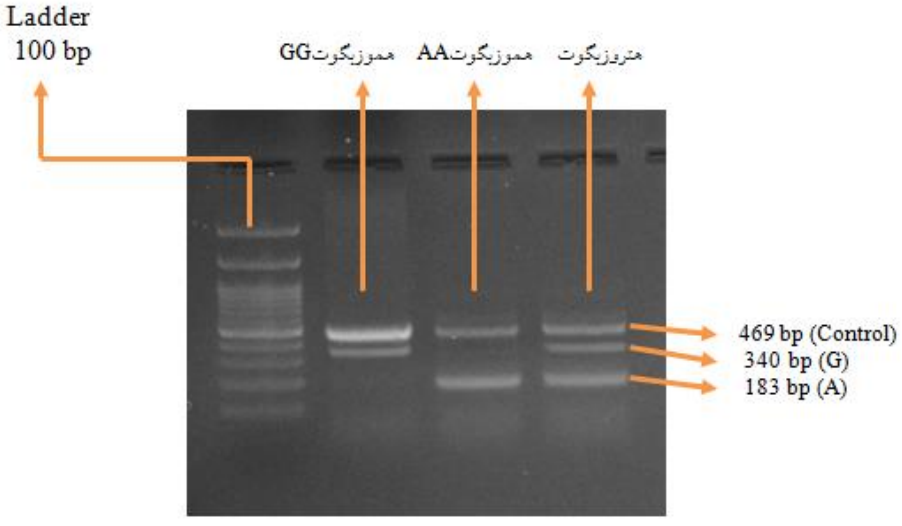
توزیع فراوانی ژنوتیپ ها و علائم بالینی: بررسی ارتباط چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 با علائم بالینی بر اساس تجزیه های انجام شده ارتباط معنی داری بین توزیع فراوانی‌های ژنوتیپی این SNP و علائم بالینی مورد مطالعه شامل نوع تومور، درجه تومور، سن، سمت درگیر، اندازه تومور و درگیری غدد لنفی نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات بالینی بیماران و توزیع چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs1972820 آلل G در ارتباط با مشخصات بالینی بیماران (n=۸۹)

ویژگی	تعداد(درصد)	حامل آلل G: بله	حامل آلل G: خیر	کل	p-value
سن					
۴۹<	۴۰(۴۴/۹۵)	۱۳	۲۷	۴۰	۱/۰۰
۴۹≥	۴۱(۴۶/۰۷)	۱۴	۲۷	۴۱	
نامعلوم	۸(۸/۹۸)				
سمت درگیر					
راست	۴۴(۴۹/۴۳)	۱۴	۳۰	۴۴	۰/۸۲۲
چپ	۳۴(۳۸/۲۱)	۱۲	۲۲	۳۴	
هر دو سمت	۳(۳/۳۸)	۱	۲	۳	
نامعلوم	۸(۸/۹۸)				
نوع تومور					
ILC	۵(۵/۶۲)	۲	۳	۵	۰/۶۳۳
IDC	۵۱(۵۷/۳۱)	۱۳	۳۸	۵۱	
انواع دیگر	۱۶(۱۷/۹۷)				
نامعلوم	۱۷(۱۹/۱۰)				
درجه تومور					
I	۳۱(۳۴/۸۴)	۹	۲۲	۳۱	۰/۷۶۷
II	۲۴(۲۶/۹۷)	۷	۱۷	۲۴	
III	۱(۱/۱۲)	۰	۱	۱	
نامعلوم	۳۳(۳۷/۰۷)				
اندازه تومور*					
T_1**	۸(۸/۹۸)	۱۵	۳۳	۴۸	۰/۵۴۴
T_2	۵۶(۶۲/۹۳)	۸	۱۶	۲۴	
T_3	۸(۸/۹۸)				
نامعلوم	۱۷(۱۹/۱۱)				
درگیری لنف					
N_0***	۳۹(۴۳/۸۲)	۱۳	۲۶	۳۹	۰/۴۹۴
N_1	۱۷(۱۹/۱۱)	۷	۱۰	۱۷	
N_2	۹(۱۰/۱۱)	۰	۹	۹	
N_3	۱(۱/۱۲)	۰	۱	۱	
نامعلوم	۲۳(۲۵/۸۴)				

* در محاسبات توزیع چندشکلی آلل G در ارتباط با اندازه تومور، افراد در دو گروه ۳< (ردیف بالا) و ۳≥ (ردیف پایین) گروه بندی شدند.

** $T_1 \leq 2cm$, T_2: 2-5cm, $T_3 > 5cm$, *** N_0: 0, N_1: 1-3cm, N_2: 4-9cm, $N_3 \geq 10cm$



شکل ۲. الکتروفورز محصولات PCR مربوط به ژنوتیپ های AA، AG و GG افراد بیمار بر روی ژل آگارز ۲٪

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپ و آلل در افراد سالم و بیمار

ژنوتیپ/آلل	Case (n=۸۹)	کنترل (n=۹۸)	p-value (Chi square)	p-value (Fisher)	OR (CI-95%)
AA	۵۹	۵۵	۰/۱۵۵	۰/۱۷۸	۱/۵۳۸ (۰/۸۴۹-۲/۷۸۴)
AG	۲۲	۳۷	۰/۰۵۵	۰/۰۶۰	۰/۵۴۱ (۰/۲۸۸-۱/۰۱۸)
GG	۸	۶	۰/۴۵۷	۰/۵۸۱	۱/۵۱۴ (۰/۵۰۴-۴/۵۴۹)
A	۱۴۰	۱۴۷	۰/۴۰۴	۰/۴۶۳	۱/۲۲۸ (۰/۷۵۸-۱/۹۹۰)
G	۳۸	۴۹	۰/۴۰۴	۰/۴۶۳	۰/۸۱۴ (۰/۵۰۲-۱/۳۲۰)

بحث و نتیجه گیری

بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، ارتباط معنی داری بین توزیع فراوانی ژنوتیپ ها و آلل ها در جایگاه چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 و ابتلا به سرطان پستان در زنان شمال غرب ایران مشاهده نشد. در مطالعه Zabihi و همکاران فراوانی الل A در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۱۵۸ و ۱۶۴، و فراوانی الل G در افراد بیمار و سالم به ترتیب ۱۴ و ۲۸ گزارش شد. همچنین فراوانی ژنوتیپ های AA، AG و GG در افراد بیمار به ترتیب ۷۶، ۶ و ۴ و در افراد سالم به ترتیب ۷۴، ۱۶ و ۶ گزارش شد. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، ارتباط معنی داری بین الل G جایگاه rs1972820 ژن ERBB4 با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان وجود داشته و می تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه برای پیش آگهی سرطان پستان معرفی شود (۱۶).

تفاوت فراوانی آلل های A و G و عدم همراهی نتایج این دو پژوهش می تواند در ارتباط با تفاوت اندازه و زمینه ژنتیکی دو جمعیت، به دلایلی مثل اختلاف در منطقه جغرافیایی و نوع تغذیه باشد (۲۱). بر اساس مطالعه Zabihi و همکاران تمایل اتصال miR-3144-3p که در تنظیم منفی بیان پروتئین ERBB4 نقش دارد، به ناحیه 3′UTR ژن ERBB4 در حالت جهش یافته متفاوت از حالت طبیعی است (۱۶). این تغییر می تواند روی تنظیم ژن هدف تاثیر گذاشته و با خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط باشد. آلل G تمایل اتصال miRNA به 3′UTR ژن ERBB4 را کاهش می دهد بنابراین می تواند باعث افزایش بیان ERBB4 به عنوان ژن سرکوبگر تومور شود که با کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است. همچنین بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش ارتباط معنی داری بین هیچ یک از ژنوتیپ های چندشکل جایگاه تک نوکلئوتیدی rs1972820 در ناحیه تنظیمی 3′UTR ژن ERBB4 و نوع تومور، درجه تومور، سن ابتلا، سمت درگیر، اندازه تومور و درگیری غدد لنفی مشاهده نشد. مطالعه Zabihi و همکاران بر روی این SNP در جمعیت اصفهان نیز ارتباطی بین علائم بالینی و چندشکلی rs1972820 نشان نداد (۱۶).

هیچ کدام از ژنوتیپ های AA، AG و GG چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 در جمعیت مورد بررسی با سرطان پستان ارتباط معنی داری نداشتند. همچنین هیچ یک از ژنوتیپ های مورد نظر با علائم بالینی افراد بیمار از قبیل سن، اندازه تومور، درجه تومور، درگیری غدد لنفاوی، سمت درگیری (راست یا چپ) و نوع تومور همراهی موثری نداشتند. با توجه به اینکه این اولین گزارش از ارتباط چندشکلی rs1972820 ژن ERBB4 با احتمال ابتلا به سرطان پستان در شمال غرب ایران است می تواند نشان دهنده عدم همراهی چندشکلی مورد مطالعه با سرطان پستان در زنان این منطقه باشد. به منظور اطمینان بررسی ارتباط چندشکلی rs1972820 با احتمال ابتلا به سرطان پستان در جامعه آماری بزرگتری از افراد بیمار و سالم، مطالعه بیان افتراقی این ژن در افراد بیمار و سالم، آنالیزهای in silico بیشتر با استفاده از داده پایگاه های متعدد توصیه می شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کارکنان بیمارستان نورنجات تبریز، پرسنل محترم آزمایشگاه بیولوژی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان و کلیه افراد بیمار و سالم شرکت کننده در مطالعه بابت همکاری صمیمانه در انجام این پژوهش تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]

The Association between ERBB4 Gene Polymorphism (SNP: Rs1972820g>A) and the Risk of Breast Cancer

M. Zorriye Mahmoud (MSc)[1], S. Ghaffarian (PhD)*[1], M. Valipour (PhD)[1], N. Pouladi (PhD)[1], V. Montazeri (MD)[2]

1.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, I.R.Iran
2.Department of Cardiothoracic Surgery, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 386-392

Received: Feb 10th 2021, Revised: Apr 25th 2021, Accepted: May 2nd 2021.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Breast cancer is the most common cancer in women and the leading cause of cancer death in women worldwide. The ERBB4 gene, a member of the tyrosine kinase family, has been identified as both a tumor suppressor and an oncogene in breast cancer. In this study, the association between rs1972820G>A polymorphism of ERBB4 gene and the risk of breast cancer in northwestern Iran was investigated.

METHODS: This case-control study was performed on 89 women with breast cancer and 98 healthy women with no family history of cancer. Clinical characteristics of patients included age (less than, greater than or equal to 49 years and unknown), involved side (right, left, both and unknown), type of tumor (ILC, IDC, other types and unknown), tumor grade (I, II or III), tumor size (T_1, T_2, T_3 and unknown) and lymph node involvement (N_0, N_1, N_2, N_3 and unknown). Single nucleotide polymorphisms were examined by TETRA-ARMS-PCR technique.

FINDINGS: The genotypic distribution of sick and healthy individuals was 66% and 56% for AA genotype, 9% and 6% for GG genotype and 25% and 38% for AG genotype, respectively. The frequency of Allele A was 147 and 140 and the frequency of G Allele was 49 and 38 in patients and controls, respectively ($p>0.05$).

CONCLUSION: The findings of this study showed that there is no significant relationship between genotypic and allelic distribution of rs1972820 polymorphism of ERBB4 gene with increased risk of breast cancer and clinical features of patients in northwestern Iran.

KEY WORDS: *Breast Cancer, Single Nucleotide Polymorphism, Association Evaluation, ERBB4 Gene*.

Please cite this article as follows:

Zorriye Mahmoud M, Ghaffarian S, Valipour M, Pouladi N, Montazeri V. The Association between ERBB4 Gene Polymorphism (SNP: Rs1972820g>A) and the Risk of Breast Cancer. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 386-92.

***Corresonding Author: S. Ghaffarian (PhD)**
Address: Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, I.R.Iran
Tel: +98 41 31452070
E-mail: s.ghaffarian@azaruniv.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]

References

1.Smit L. Berns K, Spence K, Ryder WD, Zeps N, Madiredjo M, et al. An integrated genomic approach identifies that the PI3K/AKT/FOXO pathway is involved in breast cancer tumor initiation. Oncotarget. 2016;7(3):2596-610.

2.Union for International Cancer Control (UICC). GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. 17 December 2020. Available from: https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-cancer-data

3.Tvorogov D, Sundvall M, Kurppa K, Hollmén M, Repo S, Johnson MS, et al. Somatic mutations of ErbB4: selective loss-of-function phenotype affecting signal transduction pathways in cancer. J Biol Chem. 2009;284(9):5582-91.

4.Tan W. Dean M. Law A. Molecular cloning and characterization of the human ErbB4 gene: identification of novel splice isoforms in the developing and adult brain. PLoS One. 2010;5(9):e12924.

5.Elenius K, Corfas G, Paul S, Choi CJ, Rio C, Plowman GD, et al. A novel juxtamembrane domain isoform of HER4/ErbB4. Isoform-specific tissue distribution and differential processing in response to phorbol ester. J Biol Chem. 1997;272(42):26761-8.

6.Plowman GD, Culouscou JM, Whitney GS, Green JM, Carlton GW, Foy L, et al. Ligand-specific activation of HER4/p180erbB4, a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(5):1746-50.

7.Rokavec M, Justenhoven C, Schroth W, Istrate MA, Haas S, Fischer H-P, et al. A novel polymorphism in the promoter region of ERBB4 is associated with breast and colorectal cancer risk. Clin Cancer Res. 2007;13(24):7506-14.

8.Chuu C-P, Chen R-Y, Barkinge J-L, Ciaccio MF, Jones RB. Systems-level analysis of ErbB4 signaling in breast cancer: a laboratory to clinical perspective. Mol Cancer Res. 2008;6(6):885-91.

9.Määttä JA, Sundvall M, Junttila TT, Peri L, Laine VJO, Isola J, et al. Proteolytic cleavage and phosphorylation of a tumor-associated ErbB4 isoform promote ligand-independent survival and cancer cell growth. Mol Biol Cell. 2006;17(1):67-79.

10.Yuan P, Liu D, Deng M, Liu J, Wang J, Zhang L, et al. Identification of differently expressed genes with specific SNP loci for breast cancer by the integration of SNP and gene expression profiling analyses. Pathol Oncol Res. 2015;21(2):469-75.

11.Peng Y, Zhang W, Yang P, Tian Y, Su S, Zhang C, et al. ERBB4 Confers Risk for Polycystic Ovary Syndrome in Han Chinese. Sci Rep. 2017;7:42000.

12.Hashemi M, Moradi N, Rezaei M, Sanaei S, Ziaee SAM, Narouie B, et al. ERBB4 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer in a sample of Iranian Population. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2016;62(10):43-8.

13.Yu Q, Zhou C-X, Chen N-S, Zheng S-D, Shen L-M, Zhang J-K. A polymorphism within ErbB4 is associated with risk for hepatocellular carcinoma in Chinese population. World J Gastroenterol. 2012;18(4):383-7.

14.Tomizawa K, Suda K, Onozato R, Kuwano H, Yatabe Y, Mitsudomi T. Analysis of ERBB4 mutations and expression in japanese patients with lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;5(11):1859-61.

15.Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, Abrams SL, Libra M, Candido S, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. Oncotarget. 2014;5(13):4603-50.

16.Zabihi N, Sadeghi S, Tabatabaeian H, Ghaedi K, Azadeh M, Fazilati M. The association between rs1972820 and the risk of breast cancer in Isfahan population. J Cancer Res Ther. 2017;13(1):26-32.

17.Mansouri Bidkani M, Tabatabaeian H, Parsafar S, Ghanei N, Fazilati M, Ghaedi K. Tabatabaeian H. ErbB4 receptor polymorphism 2368A> C and risk of breast cancer. Breast. 2018;42:157-163.

18.Bagheri F, Mesrian Tanha H, Mojtabavi Naeini M, Ghaedi K, Azadeh M. Tumor-promoting function of single nucleotide polymorphism rs1836724 (C3388T) alters multiple potential legitimate microRNA binding sites at the 3'-untranslated region of ErbB4 in breast cancer. Mol Med Rep. 2016;13(5):4494-8.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]

19.Salimi Z, Sadeghi S, Tabatabaeian H, Ghaedi K, Fazilati M. rs11895168 C allele and the increased risk of breast cancer in Isfahan population. Breast. 2016;28:89-94.
20.Kurppa KJ, Rokavec M, Sundvall M, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Joensuu H, Brauch H, et al. ERBB4 Promoter Polymorphism Is Associated with Poor Distant Disease-Free Survival in High-Risk Early Breast Cancer. PLoS One. 2014;9(7):e102388.
21.National Library of Medicine. dbSNP Short Genetic Variations. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1972820?vertical_tab=true#frequency_tab

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.54.3]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.386]