

بررسی ارتباط میان بیان ژن BRCA1 و وضعیت پاتولوژیک تومورهای سرطان پستان

بهزاد داور نیا^۱، پروین مهدی پور^۲، مرتضی عطری^۳، سید سعید حسینی اصل^{۴*}

^۱مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۲گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳بیمارستان دی، بخش جراحی، تهران، ایران
^۴گروه علوم تشریح و پاتولوژی، مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
پست الکترونیک: saied.hosseiniasl@arums.ac.ir فاکس: ۰۴۵۱۵۵۱۰۰۵۷ تلفن: ۰۴۵۱۲۲۵۰۳۲۴ *نویسنده مسئول

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان از جمله شایعترین بیماریهای زنان در سراسر جهان می باشد. ژن BRCA1 به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور شناخته شده است که فقدان آن منجر به آسیبهای متنوعی در ژنوم می گردد. بنابراین تغییرات در سطح بیان ژن BRCA1 می تواند منجر به آسیب پذیری سلول پستانی نسبت به عملکرد انکوژنها گردد. در این مطالعه سعی بر بررسی ارتباط میان سطح بیان ژن BRCA1 و داده های پاتولوژیکی تومورهای سرطان پستان، علی الخصوص درجه تومور می باشد.

روش کار: جهت بررسی کیفی و کمی بیان ژن BRCA1 در ۲۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان اولیه از روشهای RT-PCR و Q-RT-PCR استفاده شد و بهره گیری از روش Nested RT-PCR (جهت جلوگیری از کسب پاسخهای منفی کاذب) به افزایش دقت آزمایش یاری رساند.

یافته ها: هشتاد و پنج درصد از بیماران، بیان ژن BRCA1 را نشان دادند. ارتباطات معنی دار میان وجود بیان BRCA1 و درجه تومور مشاهده گردید. میان سطح بیان ژن BRCA1 و درجه تومور بیماران نیز ارتباط معنی دار ($P < 0.05$) بدست آمد. به گونه ای که کاهش بیان ژن با افزایش درجه تومور مرتبط بود.

نتیجه گیری: با توجه به نقش پر اهمیت ژن BRCA1 در سرکوب پیشرفت تومور از راههای مختلفی نظیر ترمیم DNA آسیب دیده و همسو با دیگر نتایج بدست آمده، مطالعه حاضر آشکار ساخت که کاهش بیان ژن BRCA1 با افزایش وخامت تومور مرتبط است.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، BRCA1، سطح بیان ژن

پذیرش: ۹۱/۳/۳۰

دریافت: ۹۰/۹/۱۰

مقدمه

نتایج بدست آمده از یک مطالعه بر روی موارد مبتلا به سرطان پستان در ایران حکایت از این دارند که بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران نسبتاً جوانتر از هممتایان غربی خود می باشند. میانگین سنی افراد مبتلا به سرطان پستان در ایران برابر با ۴۸/۸ سال بود در حالی که در کشور های دیگر بیش از ۵۵ سال بود. عوامل خطر شناسایی گردیده برای بیماران در

سرطان پستان از جمله شایعترین بیماریهای زنان در سراسر جهان می باشد. مرگ و میر حاصل از آن سالانه ۵۱۹۰۰۰ مورد تخمین زده می شود [۱]. مطالعات انجام پذیرفته پیشین در جمعیت ایران بیانگر شیوع هفده درصد هزار زن با پیک شیوعی در گروه سنی ۴۵ تا ۵۴ سال می باشد [۲].

لطفاً به این مقاله به شکل زیر ارجاع دهید:

Davarnia B, Mehdi-pour P, Arei M, Hosseini-Asl SS. The Association Between BRCA1 Expression and Breast Cancer Tumorigenesis. J Ardabil Univ Med Sci. 2012; 12(2):132-139. (Full Text in Persain)

پیرایش یافته^۲ در mRNA این ژن، نقشهای مهمتر این پروتئین را در کارسینوژنز پستان و یا تخمدان گوشزد می نماید. بیانگر ایفای نقشهای مهمتری از جانب این ژن در مورد سرطانزایی پستان و یا تخمدان می باشد.

ژن BRCA1 به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور شناخته شده است که فقدان آن منجر به آسیبهای متنوعی در ژنوم از جمله ایجاد شکستگیهای کروموزومی می گردد. بنابراین تغییرات در سطح بیان ژن BRCA1 می تواند منجر به آسیب پذیری سلول پستان نسبت به عملکرد انکوژنها گردد. با توجه به وجود داده های پاتولوژیکی در مورد تومورهای جمع آوری گردیده، بررسی سطح بیان ژن BRCA1 و تجزیه و تحلیل اختلافات موجود در این متغیر با داده های پاتولوژیکی، علی الخصوص درجه تومور در دستور کار این پژوهش قرار گرفت.

روش کار

با رعایت مسائل اخلاقی مربوط به اطلاعات بیماران و نتایج آزمایشات، نمونه تومور از ۲۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان اولیه از بیمارستان دی تهران (۲۰ نمونه) و نیز بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل (۷ نمونه) طی سالهای ۱۳۸۷ تا ۱۳۸۹ جمع آوری گردیدند. نمونه ها به سرعت و بلا فاصله پس از نمونه برداری داخل تانک نیتروژن مایع قرار گرفتند و سپس در فریزر -80°C نگهداری شدند.

بررسی بیان ژن

RNA تام^۳ سلولها توسط TRIZOL reagent (Invitrogen Co.) استخراج گردیدند. صحت استخراج RNA توسط عمل اکتروفورز تایید گردید. دو میکروگرم از RNA جهت سنتز cDNA بواسطه استفاده از هگزامر تصادفی و آنزیم رونوشت بردار

این مطالعه عبارت بودند از عدم ازدواج، یائسگی دیررس، سن بالا در هنگام اولین زایمان زنده، تعداد فرزندان زنده متولد شده، استفاده از قرص های خوراکی ضدبارداری، وجود سابقه استفاده از اشعه X در ناحیه قفسه سینه بین سنین بلوغ و ۳۰ سالگی. اما عوامل ذیل به عنوان عامل خطر مهم شناسایی نگردید: تحصیلات بالا، بلوغ زودرس، سقط، تغذیه کودک با پستان و طول دوره انجام آن [۳]. در مطالعه ای دیگر بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان مشخص گردید که میانگین سنی ایشان ۴۷/۲ سال بود و در نتیجه این میزان پایین تر از میانگین سنی جهانی است و از سوی دیگر، ۶۲٪ از بیماران، بقای بیش از ۵ سال داشتند [۴]. در دیگر مطالعه انجام پذیرفته بر روی بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان، همگام با دیگر مطالعات، میانگین سنی ۴۹ سال مشاهده گردید. در این مطالعه مشخص گردید که در میان بستگان بیماران مبتلا به سرطان پستان، ۲۹٪ از بستگان واجد سرطان پستان بودند، حال آنکه در ۵۴٪ از بستگان ایشان سرطانهای دیگری غیر از پستان مشاهده گردیدند. شایعترین انواع سرطانها در بستگان این بیماران به ترتیب شامل سرطان معده، ریه و رحم بود [۵]. این امر بیانگر نقش تاثیر گذارتر عوامل ژنتیکی نسبت به عوامل محیطی بوده و محققان را به سمت بررسی تغییرات رخ داده لایه زایشی و پیکری در ژنهای مرتبط با سرطان سوق می دهد.

ژن BRCA1 در سال ۱۹۹۶ توسط میکی^۱ و همکارانش کلون گردید [۶]. غربالگری جهش در ۲۲ اکزون رمزگذار آن، نقش این ژن را در حدود ۴۵٪ از سرطانهای توارثی پستان و حدود ۸۰٪ از خانواده های واجد هردو سرطان پستان و تخمدان آشکار ساخت [۷-۹]. علیرغم وجود جهشهای نادر در موارد تک گیر، بیان کاهش یافته و پیدا نمودن واریانتهای

² Alternated Splice Variants

³ Total RNA

¹ Miki

معکوس M-MuLV^۱ (محصول شرکت فرمنتوس^۲) مصرف گردیدند. جهت ارزیابی سنتز cDNA، تکثیر ژن بتا گلوبین^۳ β -globin در دستور کار قرار گرفت.

بررسی کیفی

در روش رویت RT-PCR، ردیابی RNA در نمونه های واجد مقادیر بسیار کم RNA استخراج شده و یا واجد سطوح پایین بیان ژن مورد نظر می تواند ناممکن باشد و در نتیجه منجر به ایجاد پاسخهای منفی کاذب گردد. استفاده از روش Nested-PCR یکی از راهکارهای فائق آمدن بر این مساله است.

طراحی پرایمرها بر روی نواحی اگزونها، می تواند موجب حذف نتایج مثبت کاذب حاصل از آلودگی DNA شود. با استفاده از این راهکار، قطعات تکثیر یافته حاصل از نمونه های DNA موجود در RNA

استخراج گردیده، طولی بزرگتر از قطعات حاصل از cDNA خواهند داشت. پرایمرهای طراحی گردیده جهت تکثیر قطعات مورد نظر توسط نرم افزار آنلاین ژن فیشر^۴ در جدول ۱ ذکر گردیده اند. جهت انجام مرحله دوم Nested-PCR از رقت ۱:۱۰ محصول PCR اول استفاده گردید. بررسی وجود بیان ژن BRCA1 به صورت کیفی توسط انجام عمل الکتروفورز آگارز ۱٪ انجام پذیرفت.

بررسی کمی

جهت اندازه گیری سطح بیان BRCA1 در نمونه های تومور، پرایمرها و پروب توسط نرم افزار Primer Express software version 3.0 (Applied Biosystems) موجود بر روی دستگاه ABI 7500 طراحی گردیدند (جدول ۱).

بررسی کمیت نسبی بیان ژن با بهره گیری از روش Ct مقایسه ای و با استفاده از ژن خانه پای GAPDH

جدول ۱. توالی پرایمرها و پروبهای مورد استفاده در بررسی بیان ژن BRCA1

Primer location	Sequence	Step	Exon on request	Detected fragments
Exon 1 Exon 3	Forwad: 5'-CTTGGTTTCCGTGGCAA-3' Reverse: 5'-CTTCTTCAACGCGAA-3'	First	Exon2	1-3
Exon 1 Exon 3	Forward: 5'- AAGCGCGGAATTACAGA-3' Reverse: 5'-TTCAACGCGAAGAGCAGA-3'	Second		
Exon 10 Exon 12	Forwad: 5'-CAAATCACCCCTCAAGGA-3' Reverse: 5'-CTGAGAGGATAGCCCTGA-3'	First	Exon 11	10-12
Exon 10 Exon 12	Forwad: 5'-TCACCCCTCAAGGAACCA-3' Reverse: 5'-AGAGGATAGCCCTGAGCA-3'	Second		
Exon 12 Exon 15	Forwad: 5'-AGCATCTGGGTGTGAGA-3' Reverse: 5'-CTATCTGCAGACACCTCA-3'	First	Exon 14	12-15
Exon 12 Exon 15	Forwad: 5'-GAAACAAGCGTCTCTGA-3' Reverse: 5'-CCTCAAACCTGTGTCAGCA-3'	Second		
Exon4 Exon5 Exon4 Exon5	5'-GTCTCCACAAAGTGTGACCACATAT-3' 5'-AGGCCCTTTCTTCTGGTTGAG-3' 5'-FAM-CAAATTTTGCATGCTGAAA-TAMRA-3'	Forward Reverse Probe	BRCA1	Quantization assay
	5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGT-3' 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3' 5'-FAM-CAAGCTTCCCCTTCTCAGCC-TAMRA-3'	Forward Reverse Probe	GAPDH	

¹ M-MuLV Reverse Transcriptase

² Fermentas

³ β -globin

⁴ Gene Fisher 2

بحث

سرطان پستان شایعترین سرطان در میان زنان سراسر جهان، در حدود ۲۳٪ از کل سرطانها با شیوع بیش از ۱ میلیون مورد جدید در سال است [۱۰، ۱۱]. بر طبق مستندات انجمن سرطان امریکا، از سال ۱۹۹۰ به بعد، مرگ حاصل از سرطان پستان رو به کاهش است و این امر به دلیل تشخیص سریعتر و درمان بهتر می باشد.

در مطالعه‌ای که بر روی ۴۰۶۹۰ مورد مبتلا به سرطان در جمعیت ایرانی انجام پذیرفت معین گردید که سرطان پوست (۲۳٪ از کل موارد)، شایعترین سرطان در میان نمونه‌های مورد بررسی است. در میان زنان، پس از سرطان دهانه رحم به عنوان شایعترین سرطان (۱۹٪ از تمام موارد سرطان در زنان و دومین سرطان شایع در مجموع نمونه‌ها، اعم از زن و مرد، با احراز میزان ۸/۶٪)، سرطان پستان در جایگاه پنجم قرار دارد (۵٪) [۱۲].

مطالعات دیگر نشان دادند که میزان بروز سرطان در ایران در حدود ۵۱۰۰۰ مورد در سال است و میزان مرگ در حدود ۳۵۰۰۰ مورد در سال می باشد.

در یک مطالعه مشخص گردید که پنج سرطان شایع در مردان، به ترتیب عبارتند از سرطان‌های معده،

به عنوان کنترل درونی و RNaseP به عنوان یک کنترل RNA انجام پذیرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

بررسی ارتباطات معنی دار میان متغیرها با استفاده از نرم افزار SPSS 14.0 و روشهای آماری کای اسکوئر و آزمون فیشر انجام پذیرفت و نتایج شامل P کوچکتر از ۰/۰۵ به عنوان نتایج معنی دار به شمار آمدند.

یافته ها

تمامی ۲۷ بیمار شرکت کننده در مطالعه مؤنث بوده و میانگین سنی $47/15 \pm 11/05$ سال داشتند. همه بیماران واجد توموری با تشخیص کارسینومای مجرای تهاجمی^۱ بودند. درجه تومور به صورت ۱۱/۱٪ برای درجه I، ۴۴/۴٪ برای درجه II، و ۴۴/۴٪ برای درجه III بود. مرحله توموری IIA شایعترین مرحله در میان تومورها بود.

تقریباً ۵۲٪ از بیماران واجد درگیری غدد لنفاوی (ALN)^۲ بودند و وضعیت گیرنده های پروژسترون و استروژن در میان ۲۴٪ از بیماران مثبت بود. ۸۵٪ از بیماران، بیان ژن BRCA1 را نشان دادند. ارتباطات معنی دار میان وجود بیان BRCA1 و درجه تومور مشاهده گردید (جدول ۲).

جدول ۲. ارتباط میان بیان ژن BRCA1 و درجه تومور سرطان پستان

BRCA1 expression status			BRCA1 expression level			
Negative	Positive	P value	Low	High	P value	
۱	۱۹	۰/۰۴	۱	۱۶	۰/۰۰۱	Low grade (I)
۳	۴		۵	۱		High grade (II-III)

مری، کولون-رکتوم، مثانه و لوکمی و در زنان این ترتیب عبارت است از سرطان‌های پستان، مری، معده، کولون-رکتوم و دهانه رحم. اما در مجموع، میزان بروز سرطان پستان در ایران پایین‌تر از اروپا و ایالات متحده برآورد شده است [۱۳].

از سوی دیگر نتایج بررسی های کمی بیانگر بالاتر رفتن وخامت خصوصیات پاتولوژیکی با کاهش میزان بیان ژن BRCA1 بود.

¹ Invasive Ductal Carcinoma

² Axiliary Lymph Node

در مطالعه ای دیگر که بر روی ۲۴۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان در ایران انجام گردید، با مقایسه میان گروه بیماران و شاهد مشخص گردید که میان سن بلوغ و وجود سابقه خانوادگی سرطان پستان با رخداد این سرطان در افراد، ارتباط آماری معنی داری وجود دارد ($P=0/001$ ، به ترتیب) [۱۴].

اخیرا با بررسی افراد مبتلا به سرطان در استان سمنان مشخص گردید که شایعترین سرطان در این استان، سرطان معده با نرخ بروز ۱۹/۷ در ۱۰۰۰۰ است. شیوع سرطانها در زنان این استان به ترتیب شامل سرطانهای پستان، رحم، معده و پوست می باشد و این ترتیب در کودکان به صورت تومور مغزی، ALL و مغز استخوان بود [۱۵].

در دیگر مطالعه انجام گرفته در استان اردبیل بر روی افراد مبتلا به سرطان، مشخص گردید که در مردان (بدون در نظر گرفتن سرطان پوست)، شیوع به ترتیب شامل معده ($25/4\%$)، مری ($15/4\%$)، ریه ($7/9\%$)، کولون و رکتوم ($7/9\%$) و مثانه ($7/6\%$) بود. در حالیکه در زنان نیز سرطان معده ($25/42\%$) شایعترین سرطانها بود و موارد بعدی به ترتیب شامل مری ($14/4\%$)، پستان ($7/6\%$)، کولون و رکتوم ($5/9\%$) و ریه ($3/6\%$) بود [۱۶].

ارتباط مثبت معنی دار میان عدم انجام ازدواج ($P=0/002$) و وجود سابقه مثبت خانوادگی سرطان پستان ($P=0/02$) با بروز سرطان پستان، یافته ای دیگر بود که با مطالعه بر روی افراد مبتلا به سرطان پستان بدست آمد [۱۷].

ژن BRCA1 نقش مهمی را در ترمیم DNA از طریق برش نو کلوئیدی همراه با رونویسی ایفا می کند. این پروتئین نقش کلیدی در ترمیم DNA، کنترل نقاط پایش چرخه سلولی^۱، تنظیم بیان ژنی و ... دارد. جهشهای ژن BRCA1 ندرتا در موارد تک گیر مشاهده می شود اما بیان پایین آن در تقریبا ۳۰٪ از

سرطانهای پستان تک گیر و ۷۰٪ از سرطانهای تخمدان گزارش شده است.

BRCA1 نقش کلیدی را در ترمیم DNA بازی می کند و mRNA کاهش یافته BRCA1 در هر مورد سرطانهای خانوادگی و تک گیر مشاهده شده اند. در برخی از مطالعات کاهش بیان ژن متناسب با متیله شدن پروموتور این ژن گزارش شده است. BRCA1 یک پروتئین مرتبط با چرخه سلولی را کد می کند که در فازهای S و G2 بیان می شوند.

با توجه به نقش کلیدی پروتئین BRCA1 در سرکوب روند تومورزایی سلولهای پستان و تخمدان از طریق ترمیم DNA آسیب دیده و دیگر موارد ذکر شده کاهش، سطح بیان این ژن نقش قابل پیش بینی ای در سوق دادن سلولها به سمت تومور شدن و یا وخیم تر شدن شرایط یک سلول تومور دارد. اگرچه در برخی مطالعات هیچگونه ارتباطی میان سطح بیان این ژن با سن، جنسیت و نوع تومور بدست نیامد [۱۸] که مطابق با یافته های مطالعه حاضر بود، اما سطح بالای بیان آن در خانواده های واجد سرطان تخمدان [۱۹] محققین را به سمت مطالعات بیشتر برانگیخت. به گونه ایکه نتایج نشان دهنده پایین تر بودن سطح بیان BRCA1 در سرطانهای تک گیر نسبت به بافت نرمال [۲۰] و نیز ارتباط معنی دار بقای بالاتر فرد با کاهش سطح بیان بود [۲۱]. نتایج مطالعه حاضر هم سو با نتایج بدست آمده بودند.

نتیجه گیری

از این مطالعه چنین استنباط می گردد که بررسی سطح بیان ژن BRCA1 در کنار سایر اطلاعات پاتولوژیکی تومورهای پستان، نظیر گیرنده های استروژن و پروژسترون، می تواند داده های مهمی را در جهت پیش بینی وضعیت تومور فراهم سازد.

¹ Cell Cycle Checkpoint Control

تشکر و قدردانی

خود را از مساعدتهای مسئولین محترم پژوهشی

دانشگاه ابراز می داریم.

مقاله حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه

علوم پزشکی اردبیل می باشد و مراتب قدردانی

References

- 1- World Health Organization: Cancer. 2011. Available from: URL: <http://www.WHO.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>.
- 2- Sadjadi A, Nourai M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Malekzadeh R. Epidemiology of breast cancer in the Islamic Republic of Iran: first results from a population-based cancer registry. *East Med Health J*. 2009; 15 (6): 1426-31.
- 3- Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: a case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005 Jul-Sep; 6(3):370-5.
4. Vahdaninia M, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004 Apr-Jun; 5(2):223-5.
- 5- Atri M, Mehdi pour P, Javidroozi M, Hosseini-Asl S, Jafarimojarrad E. Linking histopathology and family history in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2002; 3(1):33-39.
- 6- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994 Oct; 266(5182): 66-71.
- 7- Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet*. 1995 Jan; 56(1): 265-71.
- 8- Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994 Mar; 343 (8899): 692 – 5.
- 9- Hall JM, Lee MK, Newman B, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990 Dec; 250 (4988): 1684-9
- 10- Parkin DM. International variation. *Oncogene*. 2004; 23:6329-6340.
- 11- Stewart S L, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo P. A cancer mortality surveillance-United States, 1990-2000, *MMWR. Surveill. Summer*. 2004 Jun; 53(SS03): 1-108.
- 12- Habibi A. Epidemiological aspects of cancer in Iran. *Int Surg* 1985 Apr-Jun; 70 (2):105-8.
- 13- Sadjadi A, Nourai 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 Jul-Sep; 6(3):359-63.
- 14- Montazeri A, Jarvandi S, Ebrahimi M, Haghighat S, Ansari M. The role of depression in the development of breast cancer: analysis of registry data from a single institute. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004 Jul-Sep; 5(3):316-9.
- 15- Babaei M, Mousavi S, Malek M, Tosi G, Masoumeh Z, Danaei N, et al. Cancer occurrence in Semnan province, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005 Apr-Jun; 6(2):159-64.
- 16- Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshani MH, Sepehr A. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003 Oct; 107(1): 113–118.
- 17- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast Cancer Res*. 2002 Jul; 4(5):1-4.
- 18- Qian XP, Liu BR, Jiang M, Hu J, Yu LX, Wang LF, et al. Relationship between BRCA1 mRNA expression in tumor cells from malignant effusions and chemosensitivity to cisplatin in patients with metastatic malignant effusions. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2011 Jun; 33(6):457-60.

- 19- Shen J, Medico L, Zhao H. Allelic imbalance in BRCA1 and BRCA2 gene expression and familial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jan; 20(1):50-6.
- 20- Margeli M, Cirauqui B, Castella E, Tapia G, Costa C, Gimenez-Capitan A, et al. The prognostic value of BRCA1 mRNA expression levels following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One.* 2010 Mar 3; 5(3):9499.
- 21- Winter SL, Bosnoyan-Collins L, Pinnaduwaage D, Andrulis IL. The interaction of PP1 with BRCA1 and analysis of their expression in breast tumors. *BMC Cancer.* 2007 May; 7-85.

The Association between BRCA1 Expression and Breast Cancer Tumorigenesis

Davarnia B¹; Mehdipour P²; Arei M³; Hosseini-Asl SS*⁴

¹ Gastrointestinal Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

² Department of Medical Genetics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ Day General Hospital, Tehran, Iran.

⁴ Department of Anatomical, Gastrointestinal Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

*Corresponding Author: Tel: +984512250324 Fax: +984515510057 E-mail: saied.hosseiniasl@arums.ac.ir

Received: 31 October 2011

Accepted: 19 June 2012

ABSTRACT

Background & Objectives: Breast cancer is among the most frequent disorders among the world. BRCA1 gene was known as a tumor suppressor gene which its loss could be resulted in various destructions in genome. Therefore, changes occurred in its expression level could lead to increasing the effects of oncogene activity on breast cells.

Methods: RT-PCR and Q-RT-PCR were used for detecting BRCA1 expression status among 27 primary affected breast cancer patients. The association between its expression status and histopathologic data had been evaluated by statistical assays.

Results: Eighty-five percent of patients showed BRCA1 expression and this expression as well as its quantity had significant associations with tumor grade. It was found that tumors with low levels of BRCA1 expression tend to have higher grades.

Conclusion: BRCA1 has an important role in suppressing breast tumorigenesis. Corresponding to some of the previous reports, our findings revealed the role of decreasing in BRCA1 expression level as one of the factors which allows tumors to progress.

Key words: Breast Cancer; BRCA1; Expression Level