بررسی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 درمبتلایان به سرطان پستان

محسن طاهری*، دکتر فروزنده محجوبی**، دکتر رامش عمرانی پور***، دکتر فروزنده فریدونی****

* مربی گروه هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک وزیست فن آوری تهران
** استادیار گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک وزیست فن آوری تهران
*** استادیار جراحی، انستیتوکانسر، بیمارستان امام خمینی تهران
*** دانشیار پاتولوژی، انستیتوکانسر، بیمارستان امام خمینی تهران

تاریخ دریافت مقاله : ۸۸/۲/۱۴
تاریخ پذیرش مقاله : ۸۸/۴/۱۰

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

چکیده

زمینه و هدف: دلیل اصلی عدم موفقیت در شیمی‌درمانی بیماران سرطانی مقاومت دارویی چندگانه (MDR) می‌باشد. مهمترین علت مقاومت دارویی خروج دارو ازسلول توسط پمپ های وابسته به ATP مانند MDR1 است. ژن MDR1 بسیارپلی مرفیک می‌باشد و به نظرمی‌رسداین پلی مرفیسم برروی بیان ژن ودرنتیجه پاسخ به درمان موثر است. هدف از این مطالعه بررسی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 و ارتباط آن با علائم بالینی، خصوصیات پاتولوژیک و پاسخ به درمان درمبتلایان به سرطان پستان بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه توصیفی تحلیلی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در ۵۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۴۰ فرد فاقد سابقه ابتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در سال‌های ۸۵ تا ۸۷ توسط تکنیک PCR-RFLP موردارزیابی قرارگرفت .همچنین ارتباط این پلی مرفیسم با پاسخ به درمان وعلائم بالینی و پاتولوژیک بیماران مورد بررسی قرارگرفت. ازنرم افزار SPSS و تست Chi-square برای بررسی فراوانی ژنوتیپ ورابطه آن با پاسخ به درمان استفاده گردید و P<۰/۰۵ معنی‌دار محسوب شد.

یافته ها: ۱۸درصد بیماران ژنوتیپ CC، ۵۶ درصد ژنوتیپ CT و۲۶ درصد هم ژنوتیپ TT داشتند درحالی که درگروه کنترل ژنوتیپ CC در ۲۳ درصد ، ژنوتیپ CT در ۵۰ درصد و ژنوتیپ TT در۲۷ درصد افراددیده شد.گروه کنترل وبیماران ازنظرفراوانی آللها و ژنوتیپ تفاوت معنی داری باهم نداشتند. (P=۰/۸۴۶) همچنین بین کسانی که به درمان پاسخ داده بودند و آنهایی که به درمان پاسخ نداده بودند از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی داری دیده نشد. (P=۰/۲۷۷)

نتیجه گیری: باتوجه به نتایج این تحقیق به نظر می رسد پلی مرفیسم C3435T ژن MDR 1 با علائم و یافته های بالینی وپاتولوژیک بیماران و همچنین با پاسخ به درمان ارتباط ندارد و نقش این پلی مرفیسم در بیان ژن MDR1 درسرطان پستان موردسوال می‌باشد **(مجله طبیب شرق، دوره ۱۱، شماره ۳، پائیز ۱۳۸۸، ص ۹ تا ۱۵)**

کلیدواژه ها: سرطان پستان، مقاومت دارویی، C3435T ، پلی مرفیسم، MDR1

مقدمه

سرطان پستان با حدود یک میلیون بیمار جدید در هر سال شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان است. این سرطان در کشورهای توسعه یافته حدود ۱۰ درصد کل سرطان ها و۲۳ درصد سرطان‌های زنان راتشکیل می‌دهد.[۱] طبق تحقیق انجام شده در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی تهران سرطان پستان با حدود۲۳ درصد فراوانی بیشترین میزان بدخیمی را در بین زنان داشت.[۲] همچنین نتایج تحقیق دیگری نشان داد که سن ابتلا به این بیماری در ایران از میانگین جهانی پائین تراست.[۳]

یکی از مشکلات درمان بیماران مبتلا به سرطان مقاومت دارویی است به طوری که این بیماران نسبت به داروهای مختلف که مکانیسم های اثرمتفاوتی دارند مقاوم می شوند.[۴] مکانیسم‌های متعددی در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارندکه از

آدرس نویسنده مسئول: تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک
Email: frouz@nigeb.ac.ir

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

آن جمله می توان به خروج دارو از سلول به کمک پمپ‌های وابسته به ATP، تغییر در ژن ها و پروتئین‌های کنترل کننده آپوپتوز(مثل bcl2,p53)، فعال شدن مسیرهای دخیل در ترمیم DNA، خنثی شدن داروها در درون سلول و تغییردر توبولین و میکروتوبول ها اشاره کرد.[۵] پروتئینهای[۱] ABC transporter به ATP باند شده و با استفاده ازانرژی آن بسیاری از مواد را ازطریق غشاء پلاسمایی و همچنین غشاهای درون سلولی مانند رتیکولوم اندوپلاسمیک، پروکسیزوم و میتوکندری‌ها منتقل می‌کنند.[۶] در انسان ۴۸ ژن شناخته شده ABC transporter وجود داردکه این ژن ها براساس تشابه اسیدهای آمینه وسازماندهی دومن هاشان[۲] به ۷ زیرگروه تقسیم می شوند.[۷]

P-gp[۳] یک گلیکوپروتئین با وزن حدود ۱۷۰ کیلو دالتون روی سطح غشاء سلول است که به وسیله ژن[۴] MDR1 رمزدهی می‌شود. عملکرد اصلی p-gp خروج مواد سمی ازسلول و محافظت سلول در برابر مواد سمی است.علاوه برآن تعدادی ازمواد هیدروفوبیک و داروهای ضدسرطان مانند اتوپوزاید، داکسوروبیسین و وین‌بلاستین را نیز به خارج از سلول انتقال می‌دهد.[۸] ژن MDR1 با ۲۸ اگزون و طول ۱۲۰Kb[۵] برروی کروموزوم۷ (7q21.12) قراردارد.تاکنون حدود ۵۰ چندشکلی[۶] دراین ژن گزارش شده[۹] که ازآن میان به نظر می رسد چند شکلی C3435T دراگزون ۲۶ بر بیان ژن MDR1 ودرنتیجه برمقاومت دارویی و پاسخ به درمان موثرباشد.[۱۰]

دراین مطالعه فراوانی آللهای مختلف پلی مرفیسم C3435T در بیماران مبتلا به سرطان پستان وارتباط آن با علائم بالینی و پاسخ به درمان مورد بررسی قرارگرفت.

روش کار

دراین مطالعه توصیفی تحلیلی بعد از اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه برای شرکت در مطالعه از ۵۴ زن مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به انستیتوکانسر بیمارستان امام خمینی تهران بین سالهای ۱۳۸۵-۱۳۸۷ و ۴۰ فردسالم از مراجعه کنندگان به بیمارستان به دلایل دیگر که سابقه ابتلا به سرطان پستان نداشتند و در حال حاضر نیز مبتلا نبودند به عنوان گروه کنترل نمونه خون محیطی درلوله های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA گرفته شد. دو گروه از نظر سنی با هم مطابقت داشتند.

مشخصات بیماران وتومورآنها (که از بخش پاتولوژی بیمارستان گرفته شده بود) درجدول شماره ۱ آورده شده است. همه بیماران پس ازعمل جراحی طبق پروتکل درمانی تحت شیمی درمانی قرارگرفتند.[۱۱] سپس پاسخ بیماران به درمان طبق پروتکل درمانی ارزیابی گردید.[۱۲]

DNA نمونه های خون محیطی بیماران و گروه کنترل توسط کیت Diatom DNA Prep 200(Isogene Lab ltd (Russ استخراج گردید و لوله های حاوی DNA تا زمان انجام واکنش PCR دردمای C ° ۲۰- نگهداری شد. بررسی کمی وکیفی DNA استخراج شده با استفاده از روش اسپکتروفتومتری و الکتروفورزبرروی ژل آگاروز ۱ درصد انجام گردید.

جهت انجام[۷] PCR-RFLP و تشخیص پلی مرفیسم C3435T دراگزون ۲۶ ازپرایمرهای زیر استفاده شد:

Forward: 5′-GCTGGTCCTGAAGTTGATCTGTGAAC -3′

Reverse: 5′-ACATTAGGCAGTGACTCGATGAAGGCA -3′

این پرایمرها می توانند یک توالی نوکلئوتیدی به طول bp ۲۴۸ را در اگزون ۲۶ تکثیرکنند. واکنش PCR باحجم نهایی ۲۵µl حاوی پرایمر به میزان ۱µM، dNTPs[۸] به میزان mM ۰/۴، Taq DNA polymerase به میزان lµl ۰/۴، MgCl2 به

1- ATP Binding Cassette transporter
2- Domain
3- P glycoprotein
4 - Multi Drug Resistance 1
5- Kilo base
6 - Polymorphism(SNP)
7 - Restriction Fragment Length Polymorphism
8- Deoxy nocleotid tri phosphates

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

میزان ۱/۵mM، DNA حدود۱۰۰ ng و با فر PCR x ۱۰ به میزان ۱µl ۲/۵ انجام شد.

شرایط دمایی PCR عبارت بوداز:

۱- مرحله واسرشت[9] اولیه°c ۹۴ به مدت ۲ دقیقه(یک سیکل)

۲- مرحله واسرشت°c ۹۴ به مدت ۳۰ ثانیه

۳- مرحله اتصال[10] °c ۶۱ به مدت ۳۰ ثانیه

۴- مرحله طویل سازی[11] °c ۷۲ به مدت ۳۰ ثانیه (مراحل ۲ تا ۴، ۵ سیکل تکرار شد)

۵- مرحله واسرشت نهایی°c ۷۲ به مدت ۵دقیقه (یک سیکل)

برای اطمینان بیشتر محصولات تکثیر شده برروی ژل آگاروز۱/۵درصد الکتروفورز وسپس با استفاده ازاتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شدند. پس از اطمینان ازصحت انجام PCR درمرحله بعدی RFLP با استفاده ازآنزیم MboI (Frementas) و با غلظت ۲U انجام و نمونه دردمای°c ۳۷ به مدت ۳ ساعت انکوبه شد. محصول هضم آنزیمی به همراه مارکرهای وزن مولکولی روی ژل آگاروز۲ درصد الکتروفورز و سپس با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی گردید. محصولات حاصل از هضم آنزیمی عبارتند از: یک قطعه ۲۳۸bp برای ژنوتیپ TT،قطعات ۱۷۲bp و۶۰ bp برای ژنوتیپ CC وقطعات ۱۷۰bp،۲۳۸bp و۶۰bp برای ژنوتیپ CT.

از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ برای ثبت داده ها وآنالیزآماری استفاده شد. برای بررسی فراوانی ژنوتیپ واختلاف آن درگروه کنترل و بیمار وهمچنین بررسی رابطه ژنوتیپ باپاسخ به درمان و علائم بالینی از تست chi-square استفاده گردید. حدود اطمینان در تمامی آزمایشات ۹۵ درصد درنظرگرفته شد و P<۰/۰۵ معنی دارمحسوب گردید.

یافته ها

در این مطالعه ۵۹درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان یائسه بودند. میانگین سنی بیماران ۴۶/۷۲ سال و در افراد سالم ۴۳/۶۰ سال بود. فراوانی آلل و ژنوتیپ دربیماران مبتلا به سرطان پستان وگروه کنترل محاسبه و مقایسه شد. از ۵۴ بیمار ۹ نفر در stage I بودند (۱۷٪)، ۳۰ نفر در stage II (۵۵٪) و ۱۵ نفر در stage III (۲۸٪).بین ژنوتیپ و stage بیماری ارتباط آماری معنی داری دیده نشد (P=۰/۲۱۰). همچنین بین اندازه تومور و ژنوتیپ ارتباط معنی داری دیده نشد (P=۰/۱۷۱). (جدول ۱). در۶۳ درصد از بیماران درگیری غدد لنفاوی دیده شد. ۶۹ درصد بیماران دارای گیرنده استروژن و۶۲ درصد نیز دارای گیرنده پروژسترون بودند. از نظر آماری درگیری غدد لنفاوی و وجود گیرنده های هورمونی با ژنوتیپ ارتباط معنی داری نشان نداد (P>۰/۰۵).

جدول ۱: مشخصات بالینی وپاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان پستان

مشخصات بیمار و توده سرطانی		(درصد)تعداد
تعدادبیماران		۵۴ (۱۰۰)
وضعیت یائسگی	یائسه	۳۲(٪۵۹)
	غیریائسه	۲۲(٪۴۱)
مرحله بندی پاتولوژیک	Grade I	۹(٪۱۷)
	Grade II	۳۰ (٪۵۵)
	Grade III	۱۵ (٪۲۸)
اندازه تومور	<۵ سانتیمتر	۲۷(٪۵۰)
	۵-۸ سانتیمتر	۱۳(٪۲۴)
	۸-۱۰ سانتیمتر	۶(٪۱۱)
	>۱۰ سانتیمتر	۸(٪۱۵)
درگیری غددلنفاوی	مثبت	۳۴(٪۶۳)
	منفی	۲۰(٪۳۷)

فراوانی آلل C و Tدر بیماران مبتلا به سرطان پستان به ترتیب عبارت بود از ۴۶/۳ و۵۳/۷ درصد و در گروه کنترل این فراوانی برابر با ۴۷/۵ و ۵۲/۵ درصد بود. دو گروه از نظر فراوانی آلل C و T اختلاف معنی داری نشان ندادند(P>۰/۰۵).

9- Denaturation
10- Annealing
11- Extension

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

ژنوتیپ CC در ۱۰ نفر(۱۸٪) ژنوتیپ CT ۳۰ نفر(۵۶٪) و ژنوتیپ TT نیزدر۱۴ نفر(۲۶٪) از بیماران مبتلا به سرطان پستان دیده شد. فراوانی ژنوتیپ های C3435T ژن MDR1 درگروه کنترل عبارت بود از ۹ نفر(۲۳٪) ژنوتیپ CC، ۲۰ نفر(۵۰٪) ژنوتیپ CT و ۱۱ نفر(۲۷٪) ژنوتیپ TT. بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل از نظر فراوانی ژنوتیپی اختلاف معنی داری دیده نشد(P=۰/۸۴۶) (جدول۲).

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپ های پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل

ژنوتیپ / گروه	TT (درصد) تعداد	CT (درصد) تعداد	CC (درصد) تعداد
مبتلا به سرطان	۱۴ (۲۶)	۳۰(۵۶)	۱۰ (۱۸)
کنترل	۱۱ (۲۷)	۲۰(۵۰)	۹ (۲۳)

از ۵۴ بیمار ۱۶ نفر(۲۹٪) به درمان پاسخ نداده و ۳۸ نفر(۷۱٪) به درمان پاسخ داده بودند (جدول۳). بین گروه پاسخ دهنده وآنهایی که به درمان پاسخ نداده بودند از نظر فراوانی ژنوتیپ اختلاف آماری معنی داری دیده نشد(P=۰/۲۷۷).

جدول ۳: فراوانی ژنوتیپ های پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در بیماران پاسخ دهنده به درمان و گروه مقاوم به درمان

ژنوتیپ / گروه	TT (درصد) تعداد	CT (درصد) تعداد	CC (درصد) تعداد
پاسخ دهنده	۱۰ (۲۶/۳)	۲۳ (۶۰/۵)	۵ (۱۳/۲)
غیر پاسخ دهنده	۴ (۲۵)	۷ (۴۳/۷)	۵ (۳۱/۳)

بحث

در این مطالعه بین گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل ها و ژنوتیپ تفاوت معنی داری وجود نداشت. همچنین بین بیماران پاسخ دهنده به درمان و بیماران مقاوم به درمان از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی داری دیده نشد. مقاومت دارویی چندگانه نسبت به داروهای مختلف ضدسرطان یکی ازمشکلات اساسی در درمان سرطان ها از جمله سرطان پستان است.[۱۰] سرطان پستان یکی از حساس ترین تومورهای توپر نسبت به شیمی درمانی است، با این حال تقریبا تمامی بیماران پس ازیک دوره درمان موفق به تعداد زیادی ازداروها مقاوم می شوند.[۱۱] با وجود این که رژیم های مختلف درمانی برای درمان سرطان پستان استفاده می شود میزان پاسخ کامل به درمان بین ۸۰-۱۷ درصد است.[۱۳] یکی از مکانیسم های مقاومت دارویی خروج دارو ازسلول توسط پمپ های وابسته به ATP است و MDR1 از شناخته شده ترین آنهاست. ژن MDR1 بسیار پلی مرفیک است و این پلی مرفیسم می‌تواند روی بیان ژن و توالی اسیدهای آمینه در پروتئین‌ها وکارکردآنها اثر بگذارد.[۱۰] در تحقیق حاضر هدف بررسی فراوانی پلی مرفیسم C3435T ژن MDR1 در مبتلایان به سرطان پستان بود همچنین ارتباط بین این پلی مرفیسم و پاسخ به درمان و علائم بالینی و پاتولوژیک موردبررسی قرار گرفت.

در این تحقیق اختلاف آماری معنی داری از نظر پلی مرفیسم C3435T بین گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. بین پلی مرفیسم C3435T و پاسخ به درمان نیز ارتباط آماری معنی داری پیدا نشد. Urayama و همکاران نیز هیچ اختلاف معنی داری از نظر فراوانی پلی‌مرفیسم C3435T در دو گروه سالم و بیمار نیافتند.[۱۴] در تحقیق Rodrigues و همکاران بر روی ۴۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان مشاهده شد که بین پاسخ بالینی و این پلی مورفیسم ارتباطی وجود ندارد. آنها همچنین دریافتند بیمارانی که از نظر پاتولوژی کاملا به درمان پاسخ داده اند فقط ژنوتیپ پلی مرفیک(TT,CT) را نشان می‌دهند و هیچ‌کدام ژنوتیپ وحشی[12] نداشتند.[۱۳] Chang و همکاران با تحقیق بر روی بیماران مبتلابه سرطان پستان متاستاتیک دریافتند که میان پلی مرفیسم C3435T و مقاومت به درمان ارتباط معنی داری وجود ندارد. هر چند آنها در تحقیق خود نشان دادند که در بیماران هتروزیگوت(CT) سیر بیماری کوتاه تر است.[۱۵] مشابه این یافته ها در مطالعات سایر محققین بر روی بیماران مبتلا به سرطان های دیگر نیز گزارش شده است.[۱۶،۱۷] در حالی که

12 -Wild Genotype

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

Kafka و همکارانش نشان دادندکه بین ژنوتیپ TT و پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به سرطان پستان که با آنتراسیکلین درمان شده اند ارتباط آماری معنی داری وجود دارد. [۱۸] همچنین Buda نیز در تحقیق دیگری برروی بیماران مبتلا به میلوم مولتیپل بین پلی مرفیسم C3435T و پاسخ به درمان ارتباط آماری معنی داری به دست آورد. [۱۹] در تحقیق حاضر بین این پلی مرفیسم و علائم و یافته های بالینی و خصوصیات پاتولوژیک مانند اندازه تومور،stage بیماری، درگیری غدد لنفاوی و بیان گیرنده های استروژن و پروژسترون ارتباط معنی داری مشاهده نگردید که مطابق نتایج سایر مطالعات می باشد. [۱۳،۱۸،۲۰] باید توجه داشت که بیان و عملکرد MDR علاوه بر پلی مرفیسم به عوامل دیگری مانند تقویت ژنی و دمتیلاسیون پروموتور نیز بستگی دارد. با توجه به نتایج مطالعات انجام شده نقش این پلی مرفیسم در بیان ژن MDR1 و پاسخ به درمان هنوز مورد سوال است. لذا به نظر می رسد علاوه بر بررسی بیشتر بایستی جنبه های دیگری مانند تقویت ژنی نیز در این بیماران مدنظر قرارگیرد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از پرسنل محترم اطاق عمل و پاتولوژی انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی و پرسنل محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک جهت همکاری صمیمانه در انجام تحقیق وهمچنین از آقای دکتر رودباری جهت همکاری در آنالیز آماری صمیمانه قدردانی می گردد.

References

1. Coley HM. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev. 2008; 34(4): 378-90.
2. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, et al. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev. 2005; 6(3): 359-63.
3. Nokiani FA, Akbari H, Madani H, et al. Prevalence of breast cancer in breast sample reports in Iran, 2001-2004. Breast J. 2007; 13(5): 536.
4. Atalay C, Deliloglu Gurhan I, Irkkan C,et al. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. Tumour Biol.2006; 27(6): 309-18.
5. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer. 2002; 2(1): 48-58.
6. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu Rev Med. 2002; 53 :615-27.
7. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. J Lipid Res. 2001; 42(7): 1007-17.
8. Van der Deen M, De Vries EG, Timens W, et al. ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. Respir Res. 2005; 6: 1-59.
9. Kimichi-Sarfaty C, Oh J M, Kim I, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. Science. 2007; 315(5811): 525-8.

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

10. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene :multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(7): 3473-8.
11. Burger H, Foekens JA, Look MP, et al. RNA expression of breast cancer resistance protein, lung resistance-related protein, multidrug resistance-associated proteins 1 and 2, and multidrug resistance gene 1 in breast cancer: correlation with chemotherapeutic response. Clin Cancer Res. 2003; 9(2): 827-36.
12. Hayward JL, Carbon PP, Kumaoka S, et al. Assessment of respose to therapy in advanced breast cancer: A Project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union against Cancer, Geneva, Switzerland. Cancer. 1977; 39: 1289-1294.
13. Rodrigues FF, Santos RE, Melo MB,et al. Correlation of polymorphism C3435T of the MDR-1 gene and the response of primary chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. Genet Mol Res. 2008; 7(1): 177-83.
14. Urayama KY, Wiencke JK, Buffler PL, et al. The role of MDR1 gene polymorphisms in the genetic susceptibility to childhood leukemia. Annal Epidemi. 2002; 12:497 .
15. Chang H, Rha SY, Jeung HC, et al. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. Ann Oncol. 2009; 20(2): 272-7.
16. Kurzawski M, Drozdzik M, Suchy J,et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(5-6): 389-94.
17. Van der holt B, Van den heuvel-eibrink MM, Van schaik RH, et al. ABCB1 gene polymorphisms are not associated with treatment outcome in elderly acute myeloid leukemia patients. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(5): 427-39.
18. Kafka A, Sauer G, Jaeger C, et al. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predicts response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. Int J Oncol. 2003; 22(5): 1117-21.
19. Buda G, Maggini V, Galimberti S, et al. MDR1 polymorphism influences the outcome of multiple myeloma patients. Br J Heamatol. 2007; 137(5): 454-6.
20. Turgut, S, Yaren A, Kursunluoglu R ,et al. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. Arch Med Res. 2007; 38(5): 539-44.

Investigation of C3435T Polymorphism in MDR1 Gene of Breast Cancer Patients

Taheri Mohsen, MSc*; Mahjoubi Frouzandeh , PhD; Omranipour Ramesh , MD***; Fereidouni Frouzandeh, MD******

Received: 4/May /2009
Accepted: 1/Jul /2009

Downloaded from zjrms.ir at 23:38 +0430 on Friday May 24th 2019

Background*: Resistance to drugs with different structure and function is a great obstacle to the successful treatment of breast cancer. A well-known mechanism responsible for drug resistance is over-expression of ABC-transporter genes such as MDR1. MDR1 gene polymorphisms may result in drug resistance. In this study we investigated the possible correlation between MDR1 gene C3435T polymorphism and clinicopathologic findings and response to treatment in Iranian breast cancer patients.*

Materials and Methods: *In this descriptive study we investigated C3435T polymorphism of MDR1 gene in 54 breast cancer patients admitted to Imam Khomeini Hospital of Tehran and 40 individuals without history of breast cancer by PCR-RFLP technique during 2006-2008. Association of this polymorphism with response to treatment and clinicopathologic characteristics were also investigated. Data were analyzed using Chi-Square test and SPSS software. P values<0.05 were considered to be statistically significant.*

Results: *In patient group frequencies of genotypes were 18% for CC, 56%for CT and %26 for TT whereas in control group frequencies of genotypes were %23 for CC, %50 for CT and %27 for TT. There was no significant difference in frequency of C3435T polymorphism between breast cancer patients and healthy controls. Frequency of C3435T polymorphism between responders and non-responders was not significant.*

Conclusions: *It seems that there is no correlation between C3435T polymorphism of MDR1 gene and response to treatment, clinical findings and pathologic characteristics of breast cancer. So the role of C3435T polymorphism in response to treatment is still controversial.*

KEY WORDS: *Breast cancer, Drug Resistance, C3435T polymorphism, MDR1*

*** Instructor, Dept of Hematology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health services, Zahedan, Iran and Genetics National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.**
****Assistant Prof, Dept of Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.**
*****Assistant Prof of Surgery, Institute of Cancer, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.**
******Associate Prof of Pathology, Institute of Cancer, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.**