Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.41; No.3; 2017

HER4 gene expression in FFPE breast cancer patients

Parima Safarpour[1], Elham Moslemi[1*], Kasra Esfahani[2]

*1. Department of Biology, School of Basic Science, Islamic Azad University, East Tehran **b**ranch, Tehran, Iran.*

2. Department of Plant Molecular Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran.

(Received: 2017/02/22 Accept: 2017/04/5)

Abstract

***Backgrond**: The breast cancer is the second cause of death worldwide. Understanding of the molecular pathology of breast cancer can provide useful information about new treatment routes. HER4 gene considered as a molecular pre-prognostic marker in cancers recently. So the purpose of this research is studying of HER4 gene expression in breast cancer patients.*

***Materials and Methods:** In this study 70 samples of paraffin blocks of 35 samples from breast cancer patients and 35 normal samples were collected. After slicing and deparaffinization, RNA of samples was extracted and then cDNA synthesis using of M-MuLV enzyme and Oligo dt and Random hexamer primers were done. Statistical analysis of research by Graph Pad prism software with the t-test procedure was done.*

***Findings:** Results of Real-time PCR showed HER4 gene expression decreased in most samples compared to normal ones and It was determined that gene expression has the inverse relation to progression in cancer stage. Therefore, in the samples with first and second stage HER4 gene expression increased 1.11 (P value 0.048) compared with normal ones and in the third and fourth stage HER4 gene expression 0.624 (P value 0.048) decreased.*

***Conclusion:** According to the results, the study of HER4 gene expression may have a role as a diagnostic marker in breast cancer. In addition, these data can be effective in identifying and diagnosing of disease in early stages.*

***Keywords:** Breast cancer, HER4, Real-Time PCR*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

**Corresponding author: Elham Moslemi*
Email: elham_moslemi60@yahoo.com

پژوهش در پزشکی

فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

مقاله پژوهشی

دوره ۴۱، شماره ۳، ۱۳۹۶، صفحات ۲۱۰ تا ۲۱۶

بیان ژن *HER4* درنمونه های بلوک پارافینه بیماران مبتلا به سرطان پستان

پریما صفرپور[۱]، الهام مسلمی[۱*]، کسری اصفهانی[۲]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق، تهران، ایران.

۲. گروه بیوتکنولوژی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۱۶

چکیده:

سابقه و هدف: *سرطان پستان دومین عامل مرگ و میر در دنیا است. درک آسیب شناسی مولکولی سرطان پستان می تواند اطلاعات مفیدی در مورد مسیرهای جدید درمانی در اختیار قرار دهد. ژن HER4 به عنوان نشانگر پیش آگهی مولکولی در سرطان ها مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی میزان بیان این ژن در افراد مبتلا به سرطان پستان می باشد.*

مواد و روش بررسی: *در این مطالعه ۷۰ نمونه بلوک پارافینه شامل ۳۵ نمونه بیمار سرطان پستان و ۳۵ نمونه نرمال جمع آوری گردید. پس از برش گیری و پارافین زدایی، RNA نمونه ها استخراج، سپس سنتز cDNA به کمک آنزیم M-MuLV و پرایمرهای Oligo dt و Random Hexamer انجام شد. آنالیز آماری مطالعه توسط نرم افزار GraphPad prism با روش t-test انجام شد.*

یافته‌ها: *نتایج واکنش Real Time PCR بیانگر، کاهش بیان ژن HER4 در اکثر نمونه ها نسبت به نمونه های نرمال بود و مشخص شد که بیان ژن با پیشرفت مرحله بیماری دارای رابطه معکوس می باشد، به طوری که در نمونه هایی با مرحله بیماری ۱ و ۲ میانگین بیان ژن HER4 به میزان ۱/۱۱ (P value=۰/۰۴۸) نسبت به نمونه نرمال افزایش و در مراحل ۳و ۴ میانگین بیان ژن به میزان ۰/۶۲۴ (P value=۰/۰۴۸) کاهش یافته است.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به نتایج می توان بیان نمود بررسی میزان بیان ژن HER4 می تواند در تشخیص سرطان پستان، به عنوان یک مارکر نقش داشته باشد، همچنین در شناسایی و تشخیص مراحل اولیه بیماری موثر باشد.*

واژگان کلیدی: *سرطان پستان، HER4 ، Real-Time PCR*

* **نویسنده مسئول:** الهام مسلمی

پست الکترونیک: *elham_moslemi60@yahoo.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه:

سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان، با وقوع بیش از یک میلیون مورد جدید در سال در سراسر جهان می باشد و هنوز علت عمده مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان با ۴۱۱،۰۰۰ مرگ و میر سالانه می باشد که این عدد معادل ۱۴٪ از مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان بوده و روی هم رفته رتبه دوم مرگ و میر در سطح جهان را به خود اختصاص داده است (۱و۲). در ایران نیز سرطان پستان عامل ۲۱/۴ درصد از کل بدخیمی ها و شایع ترین سرطان در زنان است (۳). زنان ایرانی در مقایسه با کشورهای توسعه یافته، حداقل یک دهه زودتر دچار این بیماری می شوند که این مساله علاوه بر شیوع بالای این سرطان در ایران، بر اهمیت این بیماری می افزاید (۴).

سرطان پستان یک بیماری چند عاملی است که عوامل ژنتیکی و محیطی نقش مهمی در بروز آن دارند (۵). سن ابتلا به این بیماری در زنان سفید پوست نسبت به زنان سیاه پوست بالاتر می باشد و میزان مرگ و میر در زنان سیاه پوست بیشتر است (۶). به طور کلی عوامل بروز سرطان پستان ناشناخته هستند، اما می توان به عواملی مانند: سابقه خانوادگی و زمینه ژنتیکی، سن شروع قاعدگی و یائسگی، سن اولین زایمان، مصرف هورمون ها، مصرف مشروبات الکلی و دخانیات و همچنین سابقه قبلی سرطان در فرد اشاره کرد (۷). سلول های سرطانی پستان دارای گیرنده های متنوعی بر روی سطح خود و در سیتوپلاسم و یا هسته هستند. پیام رسان های شیمیایی مانند: هورمونها و داروها با اتصال به این گیرنده ها باعث تغییراتی در سلول می شوند (۸). یکی از گیرنده ها فاکتور رشد اپیدرمال انسانی *HER4*می باشد. *HER4* به همراه دیگر اعضای خانواده از طریق شبکه سیگنالی پیچیده ای باعث تنظیم رشد، تمایز و بقای سلول می شود (۹).

موقعیت ژن *HER4* بر روی کروموزوم 2q33.3_q34 می باشد (۱۰) و کد کننده یک گلیکوپروتئین میان غشایی است که نقش حیاتی در رشد و تمایز بافت های مختلفی به ویژه بافت های قلبی و عروقی، سیستم عصبی و غدد پستانی دارد (۱۱). *HER4* به عنوان یک محرک ضروری و مهم برای جلوگیری از رشد سلول های سرطانی در سرطان پستان در نظر گرفته می شود. بر خلاف *HER3*، *HER4* توسط برخی از لیگاندهای خانواده EGF و همچنین HRG (*HER*egulin) ها فعال می شود. به طور معمول افزایش بیان *HER4* در کارسینوما های پستانی در مقایسه با دیگر اعضا ErbB کمتر دیده می شود. با این وجود بیان این ژن با افزایش ER مثبت، درجه پایین و نرخ تکثیر سلولی همراه است (۱۲و۱۱).

مطالعات سلولی نشان داده که همودایمرهای*HER4* فعال شده توسط HRG تنها باعث تحریک مسیر آپوپتوزی PI3K-AKT می شود و مسیر تکثیر را فعال نمی کند (۱۳). بعضی شواهد نشانگر القا تمایز و مهار رشد سلول های سرطانی پستان توسط سیگنالینگ *HER4* می باشد. *HER4* دارای فعالیتهای چندگانه متفاوتی در پستان می باشد و بسیاری از این عملکردها توسط دومین محلول خارج سلولی *HER4* انجام می گیرد (۱۴). به عبارت دیگر افزایش بیان *HER4* بر خلاف دیگر رسپتورهای خانواده *HER* خاصیت ضد توموری دارد، که توسط کاهش تکثیر و افزایش اپوپتوز صورت می گیرد. از طرفی در تحقیقات دیگری کاهش بیان *HER4* منجر به کاهش تکثیر سلول های سرطان سینه شده است. این نتایج می تواند به علت پاسخ های متنوع *HER4* به لیگاند هایش باشد که نتیجه آن، تکثیر و یا تمایز و همچنین تاثیر دایمر شدن با دیگر اعضا خانواده *HER* می باشد (۱۵).

هدف از این مطالعه بررسی میزان بیان ژن *HER4* در سلولهای سرطان پستان و ارتباط بین میزان بیان *HER4* در سلولهای نرمال با سلولهای سرطانی، همچنین ارتباط بین *HER4* و سرطان پستان و استفاده از میزان بیان *HER4* به عنوان یک مارکر در تشخیص سرطان پستان به منظور تشخیص دقیق و در مراحل ابتدایی بیماری می باشد.

مواد و روشها:

جمع‌آوری و نگهداری نمونه‌ها:

در این مطالعه ۷۰ نمونه بلوک پارافینه مورد بررسی قرار گرفته شد. برای انتخاب نمونه مناسب، ابتدا لام های آزمایشگاهی مربوط به بافت های پستان از بیمارستان کسری و بیمارستان مهر جمع آوری شدند و توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفتند. پس از بررسی لامهای رنگ آمیزی شده ی بیماران، بلوک های پارافینی مناسب جهت برش گیری انتخاب شدند، نمونه ها شامل: ۳۵ بلوک پارافینی سرطان پستان و ۳۵ بلوک پارافینی نرمال می باشند. از نظر سنی افراد انتخاب شده در طیف سن ۸۹-۳۴ قرارداشتند. بلوک های انتخاب شده مربوط به سال های ۱۳۹۱-۱۳۹۴شمسی بودند. مشخصات بیماران به تفکیک سن و مرحله بیماری در جدول شماره ۱ آمده است.

استخراج RNA از بافت پارافینه: جهت استخراج RNA پس از برش گیری، به منظور پارافین زدایی پس از افزودن زایلن در ۵۶ درجه سانتیگراد انکوبه گردید و به دنبال آن زایلن با افزودن اتانول مطلق سرد از نمونه ها جدا و برای پارافین زدایی کامل، این مراحل دو بار تکرار گردید (۲۵).

هضم بافت: برای انجام هضم بافت، ۲۰۰ µl پروتئیناز بافر و سپس ۲۰ µl پروتئیناز K به لوله افزوده شد. سپس به مدت ۳۰ دقیقه در ۵۶ °C و ۱۵ دقیقه در ۸۵ °C انکوبه گردید.

استخراج RNA: برای استخراج RNA، ۵۰۰ µl RNX Plus (سینا کلون- ایران) به لوله حاوی نمونه افزوده شد. در مرحله ی بعد، ۲۰۰ µl

جدول ۱. مشخصات و مرحله بیماری در نمونه های مورد بررسی.

نام	سن		سابقه خانوادگی		مرحله بیماری		تعداد افراد	
گروه و تعداد در گروه ها	≥۵۰	<۵۰	پدری	مادری	III, IV	I, II	سالم	بیمار
	۱۹	۱۶	۱۱	۲۴	۱۸	۱۷	۳۵	۳۵

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۲. توالی و مشخصات پرایمرهای واکنش Real Time PCR.

طول قطعه		
125bp	TTTGGGCTAGCCAGACTCTT	***HER4*=F**
	ACGTCACTCTGATGGGAGAA	***HER4*= R**
124 bp	ATGGAGAAGGCTGGGGCT	***GAPDH* F**
	ATCTTGAGGCTGTTGTCATACTTCTC	***GAPDH* R**

کلروفرم به لوله اضافه شد. سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۲۰۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید. بخش آبی به لوله جدید منتقل و برابر حجم آن، ایزوپروپانول سرد اضافه گردید. لوله در ۲۰°C- به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد. سپس به مدت ۳۰ دقیقه در۱۲۰۰۰ rpm سانتریفیوژ و مایع رویی تخلیه گردید. در مرحله بعد، ۱۰۰۰ µl اتانول سرد ۷۵ درصد مخصوص RNA به لوله اضافه و سپس به مدت ۳۰ دقیقه در ۱۳۰۰۰rpm سانتریفیوژ و مایع رویی تخلیه گردید این مرحله با دو بار تکرار انجام گردید در نهایت پس از تخلیه مایع رویی لوله در دمای محیط قرار گرفت تا خشک شود . ۳۰ µl DEPC به لوله افزوده و در ۲۰ °C- نگهداری شد (۲۵).

سنتز cDNA : برای انجام سنتز cDNA (Complementary DNA) ابتدا ۱ µl Random hexamer primer به همراه ۱ µl Oligodt و ۱µl dNTP 10mM (سینا کلون- ایران) با هم مخلوط، سپس ۱۰ µl از RNA نمونه اضافه و مخلوط حاصل به مدت ۵ دقیقه در°C ۶۵ انکوبه گردید و سپس روی یخ قرار گرفت. در مرحله بعد، ۴/۵ µl آب عاری از نوکلئاز به همراه (سینا کلون- ایران) ۰/۵ µl 10X M-MuLV و ۲ µl 5X Reaction Buffer با هم ترکیب و به مخلوط قبل اضافه گردید و به مدت ۱ ساعت در °C ۴۲ قرار گرفته شد (۲۵).

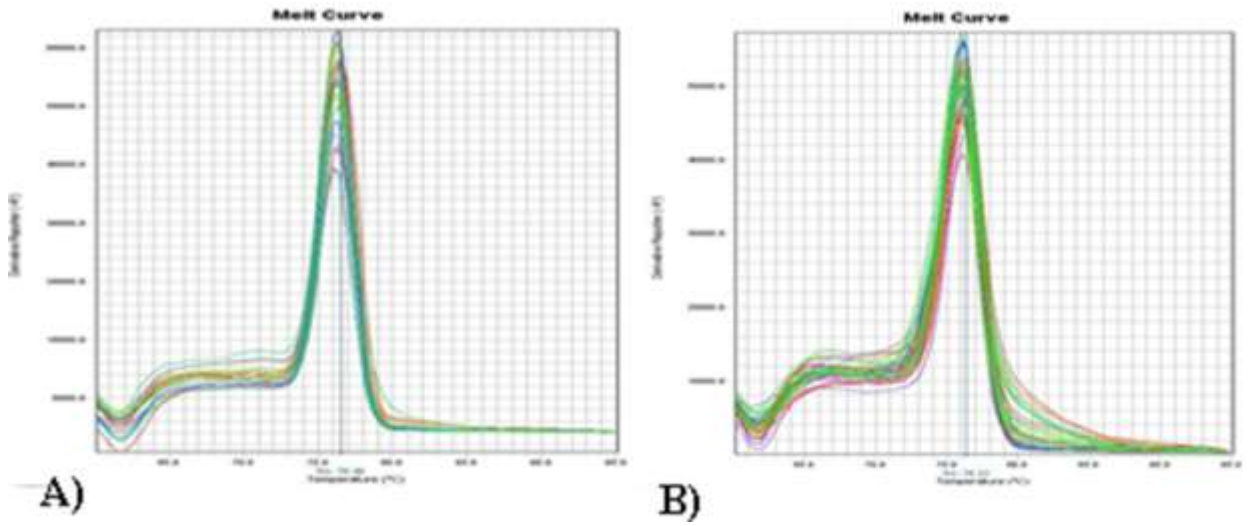
طراحی پرایمر: برای انجام این مرحله، ابتدا توالی دو ژن *HER4* و *GAPDH* (ژن کنترل داخلی) از سایت NCBI (National center for biotechnology information) به دست آمد. طراحی پرایمرها توسط نرم افزارPrimer Express انجام شد. برای اطمینان از صحت و اختصاصیت پرایمرهای طراحی شده، توسط NCBI و نرم افزار Gene Runnerتوالی BLAST (Basic local alignment search tool) گردید و از کمپانی (BioNeer, North Korea) خریداری شد. توالی پرایمرها در جدول ۲ آمده است.

انجام واکنش Real time PCR: جهت انجام واکنش ۱۰ µl از SYBR Premix TM (2X)، ۰/۵ µl پرایمر جلویی، ۰/۵ µl پرایمر عقبی، ۰/۵ از cDNA سنتز شده و ۸/۵ µl dH2O ترکیب و در دستگاه قرار داده شد با برنامه حرارتی به صورت دناتوراسیون در دمای°C۹۵ به مدت ۱۰ ثانیه به دنبال آن۵۰ سیکل به صورت دناتوراسیون در دمای °C۹۵ به مدت ۵ ثانیه، اتصال در دمای °C۶۰ به مدت ۳۴ ثانیه، انجام شد. همچنین بررسی میزان بیان ژن هدف توسط روش ΔΔCT و محاسبه RQ مورد بررسی قرار گرفته شد.

یافته‌ها:

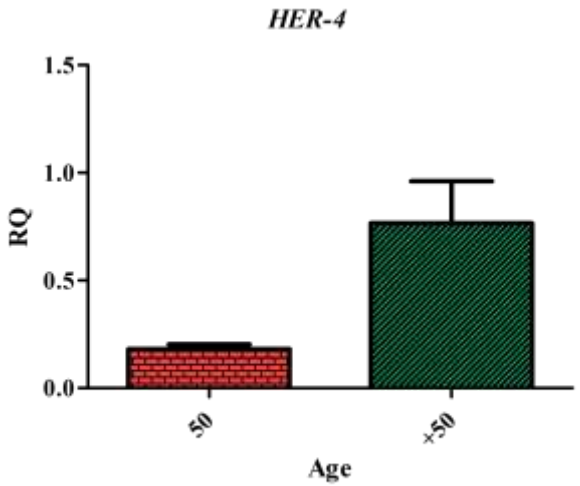
میزان بیان ژن *HER4*: نتایج حاصل از Real-time PCR تایید کننده این است که ژن *HER4* در افراد دارای سرطان سینه، دارای بیان متفاوتی نسبت به افراد سالم می باشد. ارزیابی مقایسه ای بیان ژن *GAPDH* با بیان ژن *HER4* با استفاده از روش ΔΔCT و محاسبه RQ نشان دهنده اختلاف میزان بیان در گروه نرمال و بیمار می باشد.

با توجه به این نکته که از رنگ فلورسانت سایبرگرین استفاده شده است، در این پژوهش به منظور بررسی اختصاصیت پرایمرها و رنگ فلورسانت سایبرگرین و اطمینان از تکثیر قطعات اختصاصی و بررسی عدم وجود



شکل ۱ نمودار منحنی ذوب ژن های *GAPDH* و *HER4*.A : منحنی ذوب ژن *HER4*، B: منحنی ذوب ژن *GAPDH*.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

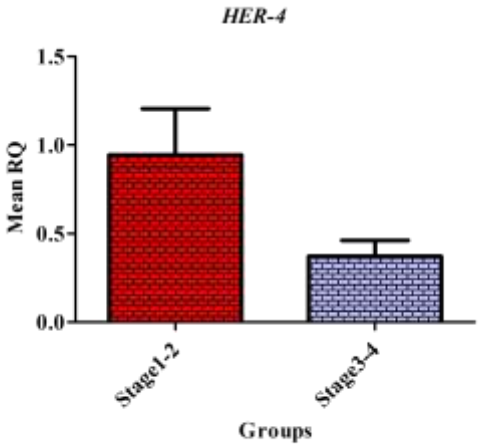


شکل ۲ میانگین میزان بیان ژن HER4 در بیماران بیشتر و کمتر از ۵۰ سال.

قطعات غیر اختصاصی در محصول PCR، نمودار منحنی ذوب برای دو ژن *GAPDH* و *HER4* به صورت جداگانه توسط دستگاه Real time PCR رسم گردید (شکل۱).

که این امر تاییدی بر اتصال صحیح پرایمرها به ژن *HER4* و محصول PCR بدست آمده دقیقاً برای ژن مورد نظر می باشد.

ct نمونه ها پس از انجام واکنش تکثیر، توسط دستگاه محاسبه و به RQ (quantification Relative) یا میزان بیان تبدیل شد و سپس اندازه گیری میزان بیان ژن با روش ΔΔCt انجام شد. میزان بیان نمونه های بیمار به صورت مقایسه ای با نمونه های نرمال بیان گردید، که در این امر نتایج به دست آمده نسبت به میزان بیان همان ژن در بافت نرمال می باشد. RQ نمونه ها توسط دستگاه محاسبه و نمودار آن رسم گردید و نتایج به دست آمده توسط نرم افزار Graph pad نیز به روش T test آنالیز و رسم گردید.



شکل ۳ میانگین میزان بیان ژن HER4 در مراحل بیماری مختلف.

همانطور که در شکل ۲ مشخص است، بررسی نتایج نشان داد که میزان بیان ژن *HER4* در نمونه های بیمار به صورت میانگین در افراد بالای ۵۰ سال، نسبت به افراد نرمال به میزان ۰/۷۶ (P value=۰/۰۳۵۳) کاهش یافته است و در افراد کمتر از ۵۰ سال بیان این ژن به میزان۰/۱۸۰ بیشتر از افراد بالای ۵۰ سال کاهش یافته است. همانطور که نتایج نشان می دهد میزان بیان ژن *HER4* در نمونه های بیمار نسبت به نمونه های سالم کاهش بیان داشته و این کاهش بیان طبق شکل ۲ نشان می دهد که در دو گروه سنی افراد بالای ۵۰ سال و افراد کمتر از ۵۰ سال کاهش بیان قابل مشاهده است. مطالعات ما نشان می دهد، کاهش بیان ژن *HER4* ارتباط معناداری با سن دارد.

همچنین مشخص شد که بین بیان ژن *HER4* و مرحله بیماری رابطه معنی داری وجود دارد به این صورت که بیان ژن با پیشرفت مرحله بیماری دارای رابطه معکوس می باشد. در نمونه هایی با مرحله بیماری ۱ و ۲ بیان ژن *HER4* به میزان ۰/۹۴۴ (P value=۰/۰۴۸) نسبت به نمونه نرمال کاهش یافته و در مراحل ۳و ۴ بیان ژن به میزان ۰/۳۷۱ کاهش یافته است (شکل۳). نتایج نشان داد که ارتباط معنی داری نیز بین نمونه مرحله بیماری وجود دارد.

بحث:

سرطان پستان شایعترین سرطان در زنان، با وقوع بیش از یک میلیون مورد جدید در سال در سراسر جهان می باشد و رتبه دوم مرگ و میر در دو جنس مرد و زن در سطح جهان را به خود اختصاص داده است (۱۶). شناخت عواملی که بتوانند به طور مستقیم یا غیر مستقیم، سرنوشت نهایی بیماران را پیش بینی کنند، در تصمیم گیری بالینی و انتخاب درمان مفید است (۱۷).

سرطان پستان یک بیماری ناهمگن است و سال ها این اعتقاد وجود داشته است که تومورهایی که ویژگی های زیست شناختی متفاوتی دارند، نتایج بالینی و پاسخ های درمانی متفاوتی دارند (۱۸). در حال حاضر، پیش آگهی و انتخاب درمان در سرطان پستان بر اساس تعیین وضعیت گیرنده های هورمون رشد در تومور است (۱۹). بعضی شواهد نشانگر القا تمایز و مهار رشد سلول های سرطانی پستان توسط سیگنالینگ *HER4* می باشد (۲۰). *HER4* دارای فعالیتهای چندگانه متفاوتی در پستان می باشد و بسیاری از این عملکردها توسط دومین محلول خارج سلولی *HER4* انجام می گیرد (۲۱). همانگونه که گفته شد *HER4* دارای خاصیتی کاملا متفاوت از دیگر اعضا خانواده *HER* می باشد که در نتیجه آنالیز و بررسی وضعیت *HER4* ممکن است در تشخیص سرطان پستان حائز اهمیت باشد. Caroline Witton و همکارانش به بررسی رسپتورهای خانواده *HER*1-4 در بیماران مبتلا به سرطان سینه با روش ایمونوهیستوشیمی پرداختند. آنها به این مهم پی بردند که بیماران با افزایش بیان *HER*1-2-3 به سختی از این بیماری جان سالم به در می برند در صورتی که بیماران با افزایش بیان *HER4* دارای شرایط بهتری نسبت به گروه دیگر هستند (۲۲). A Naresh و همکارانش با بیان این مهم که بیان *ERBB4* بر خلاف سه عضو دیگر خانواده فاکتور رشد اپیدرمی که با بدخیمی ها همراه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

هستند، در تومورهای با فنوتیپ بدخیمی یافت نمی شود. آنها در مطالعات خود با بهره گیری از روش های فلوسایتومتری و ایمونوفلوروسنت و میکرواری ثابت کردند که *ERBB4* زمانی که در رده سلول های سرطانی پستان دوباره تولید می شود و یا هنگامیکه *ERBB4* اندوژنوس توسط یک لیگاند فعال شود، آپوپتوز را القاء می کند (۲۳). Srinivasan و همکارانش در سال ۲۰۰۰ با مطالعه روی ۱۷۸ نمونه بیمار مبتلا به سرطان پستان و با به کار گیری روش ایمونو هیستوشیمی به کاهش بیان ژن HER4 در نمونه های بیمار نسبت به نمونه های نرمال دست یافتند (۲۹).

Anja Brugmann و همکارانش با تحقیق بر بیمار دارای کارسینومای پستان با استفاده از روش RT-PCR به بررسی بیان گیرنده های فاکتور رشد اپیدرمی و لیگاندهای آنها و مقایسه آنها در بافت طبیعی پستان، کارسینومای اولیه و نمونه های متاستازی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که بیان *HER4* در کارسینوما های اولیه افزایش یافته اما در نمونه های متاستاتیک کاهش بیان داشته است (۲۴). Bryce P Portier و همکارانش در سال ۲۰۱۳ در انستیتو سلامت ملی امریکا از طریق اضافه کردن Anti Her4 به داروی شیمی درمانی بیماران مبتلا به سرطان پستان و از طریق IHC و به کار گیری روش RT-qPCR به این نتیجه رسیدند که استفاده از Her4 به همراه الگوریتم تست استاندارد Her2 به پیشبینی بازده کلینیکی و کمک به تشخیص و نمایش پیشرفت پاسخ به درمان با داروی trastuzumab نقش به سزایی دارد (۲۶). A Koutras و همکارانش در سال ۲۰۱۰ به بررسی ارزش تشخیصی و پیشبینی بیان mRNAخانواده her در سرطان پستان پرداختند. مشاهدات انها بیانگر این است که بیانmRNA ی *EGFR* و*HER2* با کاهش Overal survival (OS)همراه است و همچنین سطح m RNA در*Her3* و *Her4* ارزش تشخیصی مطلوبی در OS و DFS دارد در این مطالعه از روش PCR kRT و FISH استفاده شده است (۲۷). B M Syed و همکارانش در سال ۲۰۱۳ با تحقیق بر روی نمونه های سرطان پستان زنان مسن که در مرحله ابتدایی این بیماری بودند با استفاده از تکنیک ریزآرایه مشاهده کردند که در این بیماران بیان بسیار بالای گیرنده استروژن (*ER*) و*Bcl2* و *Her3* و *Her4* و همچنین کاهش بیان *HER2* و *EGFR* و p53 را دیده می شود و دریافتند که *ER* و *HER4* می توانند به عنوان فاکتور تشخیصی مورد استفاده قرار گیرد (۲۸).

در این مطالعه که برای اولین بار در ایران انجام گرفته پس از آنالیز نتایج بیان ژن *HER4* با روش Real timePCR مشخص شد که از بین ۳۵ نمونه بیمار، اکثریت نمونه ها در مقایسه با نمونه نرمال کاهش بیان داشتند و بررسی این ژن در بیماران دارای سرطان پستان مشخص نمود، که این ژن در افراد بیشتر و کمتر از ۵۰ سال دارای ارتباط معناداری می باشد و همچنین این ژن در مراحل مختلف بیماری نقش داشته و با روند پیشرفت بیماری و مراحل بیماری کاهش بیان می یابد. نتایج نشان دهنده الگو بیانی متفاوت این ژن در نمونه ها با stage های متفاوت است به طوریکه در مراحل ۱و ۲ بیماری افزایش بیان و با پیشرفت بیماری کاهش بیان مشاهده گردید. بنابراین احتمالا افزایش بیان این ژن باعث جلوگیری از پیشرفت بیماری می شود.

نتیجه‌گیری:

با توجه به شایع بودن سرطان پستان و لزوم تشخیص به موقع و پیش بینی رفتار تومور، ارزیابی بیماران باید با روش های دقیق و به روز انجام شود و در این میان باید از تکنیک های مولکولی بهره بیشتری برد. بیان ژن *HER4* از نشانگرهای پیش آگهی مولکولی در سرطان پستان است و با توجه به ارزیابی میزان بیان آن می توان در روند درمان بیماران استراتژی های مختلفی اتخاذ کرده و نسبت به نوع درمان و دارو های مورد استفاده تصمیم گیری کرد و با غربالگری این ژن می توان رفتار تومور را پیشگویی و با توجه به آن راهبرد های درمانی مناسب انتخاب کرد. این روش برای استفاده هنوز متداول نشده و در دستور العمل های معتبر تشخیصی و درمانی وارد نشده است. لذا با عنایت به ویژگی های ممتاز این روش انجام مطالعات متعدد جهت تایید هر چه بیشتر کارآیی و صحت آن ضروری به نظر می رسد.

منابع:

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-FoucHER. E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J cancer 2010; 46(4): 765-781.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Globocan 2008 v2. 0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. International Agency for Research on Cancer.
3. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Annals of Oncology 2009; 20(3): 556-563.
4. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multicenter study. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5(1): 24-27.
5. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. Breast cancer research 2004; 6(3): 1.
6. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and otHER risk factors. Maturitas 2001; 38(1): 103-113.
7. Wolff MS, Weston A. Breast cancer risk and environment exposures. Environ Health Perspect 1997; 105(Suppl 4): 891-896.
8. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. New England Journal of Medicine 2009; 360(8): 790-800.
9. Yu YM, Liu Z, Deng ZC, Tan YS, Xu YH. Expression of erB4/HER4 in gastric carcinoma. Chinese Journal of Cancer Research 2008; 20(1): 57-61.
10. Zimonjic DB, Alimandi M, Miki T, Popescu NC, Kraus MH. Localization of the human HER4/erbB-4 gene to chromosome 2. Oncogene 1995; 10(6): 1235-1237.
11. Jr RR. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancerstar, open. Biochemical and

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

Biophysical Research Communications 2004; 319(1): 1-11.
12. Sassen A, Rochon J, Wilda P, Hartmann A, Hofstaedter F, Schwarz S, Brockoff. G. Cytogenetic analysis of HER1/EGFR, HER2, HER3 and HER4 in 278 breast cancer patients. Breast cancer Reseasrch 2008; 10(1): 3-13.
13. Barnes CJ, Khavari S, Boland GP, Cramer A, Knox WF, Bundred NJ. Absence of HER-4 expression predicts recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast. Clinical Cancer Research 2005; 11: 2163–2168.
14. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nature Reviews in Molecular and Cellular Biology 2001; 2: 127–137.
15. Srinivasan R, Poulsom R, Hurst HC, et al. Expression of the c-erbB-4/HER4 protein and mRNA in normal human fetal and adult tissues and in a survey of nine solid tumour types. J Pathol 1998; 185: 236−245.
16. Koutras A, Fountzilas G, T.Kalogeras K, Starakis L, Iconomou G, Kalofonos H. The upgrade role of HER3 and HER4 receptors in breast cancer. Critical Reviews in Oncology 2010: 851–856.
17. Keyhani E, Muhammadnejad A, Karimlou M. Prevalence of HER-2-positive invasive breast cancer: a systematic review from Iran. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 2012; 13(11): 5477-5482.
18. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. Diseases of the Breast. Lippincott Williams & Wilkins 2012.
19. Antoniou AC, Easton DF. Models of genetic susceptibility to breast cancer. Oncogene 2006; 25(43): 5898-5905.
20. Sartor C, Zhou H, Kozlowska E, Guttridge K, Kawata E, Casky L, et al. HER4 mediates ligand-dependent antiproliferative and differentiation responses in human breast cancer cells. American society for microbiology 2001; 21(13): 4265-4275.
21. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncologyadvances in oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2010.
22. Witton C, Reeves J, Going J, Cooke T, MS Bartlett J..Expression of the HER1–4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer.The Journal of Pathology 2003; 290-297.
23. Naresh A, Long W, Vidal G, Wimley W, Marrero L, Sartor C, Tovey S, Cooke T, Bartlett J, Jones F. The ERBB4/HER4 intracellular domain 4ICD is a BH3-only protein promoting apoptosis of breast cancer cells. Cancer Research 2006; 66: 6412–6420.
24. Brugmann A, Jensen V, Garne JP, Nexo E, Sorensen BS. Expression of the epidermal growth factor receptor and ligands in paired samples of normal breast tissue, primary breast carcinomas and lymph node metastases.Scientific Research 2014; 3: 22-37.
25. Izadi A, Moslemi E, Poorhosseini SM, Yassaee VR, Kheiri HR, Elikai HR. UBD identify in paraffin tissues in patients with colorectal cancer.
26. Portier B, Minca E, Wang Z, Lanigan C, Gruver A, Downs-Kelly E, et al. HER4 expression status correlates with improved outcome in both neoadjuvant and adjuvant Trastuzumab treated invasive breast carcinoma.Oncotarget 2013; 4: 1662-1672.
27. Koutras A, Fountzilas G, T.Kalogeras K, Starakis L, Iconomou G, Kalofonos H. The upgrade role of HER3 and HER4 receptors in breast cancer.Critical Reviews in Oncology 2010: 851–856.
28. Syed BM, Green AR, Paish EC, Soria D, Garibaldi J, Morgan L, et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. British Journal of Cancer 2013. 108:1042-1051.
29. Srinivasan R, Gillett C, Barnes D, Gullick W. Nuclear expression of the c-erbB4/HER4 growth factor receptor in invasive breast cancers. Cancer Research 2000; 60: 1483.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]