

پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران

فائزه مقدسی^۱، محمد رضا حق شناس^۲، سیروس نعیمی^{۳*}

^۱گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران، ^۲مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، ^۳گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران

چکیده

زمینه و هدف: پلی مورفیسم ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در موقعیت C/T ۱۰۱۴ با تغییر در پایداری mRNA همراه بوده و در بیان این مولکول نقش دارد. هدف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران بود.

روش بررسی: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۱۵۰ زن مبتلا به کارسینومای سینه به عنوان مورد و ۱۶۰ زن سالم به عنوان شاهد شرکت داشتند. جهت تعیین ژنوتیپ ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ از روش PCR-RFLP استفاده شد. داده ها با آزمون های آماری مجذور کای و فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ های CT، CC و TT در افراد گروه مورد به ترتیب: ۵۷/۸، ۳۵/۱ و ۷/۱ درصد و در گروه شاهد ۵۴/۴، ۳۹/۴ و ۶/۲ درصد بود. فراوانی آلل های C و T در افراد گروه مورد به ترتیب: ۷۵/۳، ۲۴/۷ درصد و در گروه شاهد ۷۴/۱ و ۲۵/۹ درصد بود ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: پلی مورفیسم ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در افزایش استعداد ابتلا افراد به سرطان پستان در جمعیت جنوب ایران نقشی ندارد.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم، سرطان پستان، گیرنده کموکاینی شماره ۴

* نویسنده مسئول: دکتر سیروس نعیمی، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

Email: naeimis@kau.ac.ir

مقدمه

به ویژه Th1، Th2 و سلول های T تنظیمی (Treg) در تنظیم پاسخ ایمنی و ایمنی علیه تومور حائز اهمیت فراوان است. از طرف دیگر بروز متفاوت گیرنده های کموکاینی در سطح سلول های Th1 و Th2 به سیگنال های کموتاکسی اجازه می دهند تا باعث تجمع افتراقی زیرگروه های سلول T در محل های التهاب شوند (۲۷، ۳).

CCR4، گیرنده ای است که به طور عمده به وسیله سلول های Th2 و Treg بیان شده و از این رو در تنظیم تعادل سیستم ایمنی نقش مهمی ایفا می کند (۸ و ۹). لیگاند CCR4 (CCL22) به وسیله سلول های ماکروفاژ و سلول های دندریتیک بیان می شود (۱۰). این سلول ها خود را به موقعیت های التهابی می رسانند و می توانند در صورت فعال شدن، با آزاد سازی CCL22، سلول های دیگری که دارای گیرنده اختصاصی این کموکاین می باشند را به محل التهاب جذب کنند (۱۱). سطح بالایی از این گیرنده کموکاینی و لیگاند آن CCL22 در سلول های سرطانی نیز یافت شده که نقش مهمی را در متاستاز تومور با بر هم زدن تعادل Th1 و Th2 و یا کنترل فعالیت سلول های T تنظیمی ایفا می کند (۱۵-۱۲). با افزایش Th2 و Treg تحت تاثیر واکنش CCR4 و CCL22، سطح بالای بیان CCR4 در سلولهای Treg و Th2 های موجود در تومورهای پستان اثبات شده است و مطالعات نشان داده است که تجمع این سلول ها در محل تومور با پیش آگهی بد تومور همراه است (۱۸-۱۶).

سرطان پستان، شایع ترین بدخیمی در خانم هاست که در کشور آمریکا، ۳۱ درصد از کل سرطان را شامل می شود (۱). سیستم دفاعی بدن شامل ایمنی ذاتی و اکتسابی است که علیه تومور نیز وارد عمل می شوند. مکانیسم اصلی ایمنی در برابر تومورها، کشتن سلول های توموری به وسیله، یا با کمک لنفوسیت های T است. فراخوانی این سلول ها به محل تومور به میزان زیادی با واسطه گیرنده های کموکاینی می باشد که به وسیله این سلول ها بیان می شود. کموکاین ها که به میزان زیادی در محل تومور و التهاب تولید می شوند در کنترل رفت و آمد سلولی به این بافت ها و نیز به بافت های لنفاوی حائز اهمیت می باشند (۳ و ۲). به محض فعال شدن سلول های T در اندام های لنفاوی، آنها کموکاین های تولید شده را از دست می دهند، لیکن گیرنده های کموکاینی جدیدی را به دست می آورند که آنها را در پاسخ گویی به کموکاین های موجود در محل التهاب یا تومور توانا می سازد (۳).

گیرنده کموکاینی شماره ۴ (CCR4) یک گیرنده کموکاینی است که دارای هفت بخش عبوری از غشاء می باشد و با اعضای خانواده CC کموکاین جفت وجور می شود (۴ و ۵). ژن CCR4 در انسان بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳ واقع است و حدود ۴kb از این ناحیه کروموزومی را شامل می شود (۶). تعادل سایتوکاین ها و واسطه های تولیدی به وسیله زیر گروه های مختلف سلول های T

بر اساس مطالعات گذشته، CCR4 دارای چندین پلی مورفیسم است. یکی از این پلی مورفیسم ها در موقعیت ۱۰۱۴(C1014T) این ژن واقع شده است. عملکرد این پلی مورفیسم هنوز به طور کامل شناسایی نشده است، اما پیشنهاد شده است که این تغییر ممکن است در پایداری mRNA تاثیر گذاشته و در نتیجه بیان پروتئین را تحت تاثیر خود قرار می‌دهد(۱۹). با توجه به اهمیت این پلی مورفیسم در بیان مولکول مربوطه و نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد سرطان، هدف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکائینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران بود.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، گروه مورد مطالعه شامل؛ ۱۵۴ نفر زن مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی $49/3 \pm 11/6$ سال بود که در طی سال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان های شهید فقیهی و نمازی شیراز مراجعه نمودند و ابتلای آنها به سرطان با بررسی پاتولوژیک بافت جدا شده از بیمار تایید شده بود. گروه کنترل شامل ۱۶۰ نفر زن با میانگین سنی $49/8 \pm 12/9$ سال بودند که از نظر سن و جنس با گروه بیمار مطابقت داشتند و فاقد هرگونه سابقه سرطان و بیماری های خودایمنی در خود و بستگان درجه اول خود بودند. افراد هر دو گروه با

رضایت کتبی و اطمینان از اینکه اطلاعات آنها محرمانه خواهد ماند، وارد مطالعه شدند.

از داوطلبان حدود ۱ سی سی خون سیاهرگی همراه با ماده ضد انعقاد EDTA (محلول ۱۰ درصد) گرفته شده و DNA آنها به روش استخراج نمکی استخراج گردید. جذب نوری در طول موج ۲۶۰ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد. جهت تعیین ژنوتیپ افراد مورد مطالعه در موقعیت C/T ۱۰۱۴ در ژن CCR4 و از روش-PCR RFLP استفاده شد. بدین منظور از دو پرایمر Forward و Reverse برای تکثیر قطعه مورد نظر استفاده گردید. سپس محصولات واکنش PCR تحت تاثیر آنزیم های محدودکننده مربوطه قرار گرفتند و بر اساس تعداد و اندازه قطعات به دست آمده ژنوتیپ DNA مورد آزمایش تعیین گردید. به منظور تعیین ژنوتیپ در موقعیت C/T ۱۰۱۴ در ژن CCR4 DNA مورد نظر در یک واکنش PCR با زوج پرایمر های مربوطه تکثیر شد(۱۹).

به هر تیوب ۱۱/۱ میکرولیتر آب، ۱/۷ میکرولیتر بافر، ۴/ میکرولیتر کلرید منیزیم، ۰/۶ میکرولیتر dNTP، ۰/۶ میکرولیتر پرایمر Forward، ۰/۷ میکرولیتر DNA Reverse و ۲ میکرولیتر DNA polymerase افزوده شد. تیوب ها در دستگاه ترموسایکلر(اپندورف-آلمان) قرار گرفته و قطعه مورد نظر با دمای اتصالی برابر ۵۵ درجه سانتی گراد و تعداد ۳۰ سیکل تکثیری، تکثیر شدند.

داری نشان نداد ($p > 0.05$). به عبارت دیگر توزیع ژنوتیپ های مطالعه شده از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می نمودند.

بر اساس نتایج فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT در افراد گروه مورد به ترتیب؛ ۵۷/۸، ۳۵/۱ و ۷/۱ درصد و در گروه شاهد ۵۴/۴، ۳۹/۴ و ۶/۲ درصد بود. هم چنین فراوانی آلل های C و T در افراد گروه مورد به ترتیب؛ ۷۵/۳، ۲۴/۷ درصد و در گروه شاهد ۷۴/۱ و ۲۵/۹ درصد بود. که تفاوت معنی داری بین توزیع ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم ناحیه C/T ۱۰۱۴ ژن CCR4 و فراوانی آلل ها بین افراد دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد ($p > 0.05$) (جدول ۱).

نتایج مطالعه نشان داد، ارتباط معنی داری بین فراوانی ژنوتیپ های به ارث رسیده به وسیله بیماران با فاکتورهای کلینیکی و پاتولوژیکی بیماری شامل؛ هیستولوژی تومور، مرحله تومور، درگیری غدد و رگ های اطراف تومور، اندازه تومور، درجه تومور، متاستاز به غدد لنفاوی درناژکنند تومور، بیان رسپتور هورمون های استروژن و پروژسترون و نیز پیش آگهی تومور بر اساس شاخص ناتینگهام مشاهده نشد ($p > 0.05$).

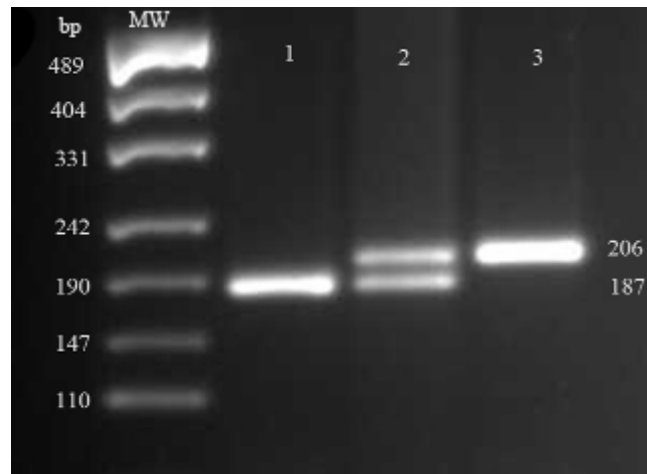
1-Statistical Package for Social Sciences
2- Chi-square Test
3-Fisher Test

برای انجام روش RFLP جهت شکست در قطعه مورد نظر در ژن CCR4 از آنزیم محدود کننده RsaI استفاده شد. مخلوط واکنش جهت RFLP شامل؛ ۲/۲۵ میکرولیتر آب، ۱/۵ میکرولیتر بافر آنزیم، ۰/۲۵ میکرولیتر آنزیم RsaI و ۱۰ میکرولیتر محصول PCR بود که به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. محصولات RFLP سپس در ژل آگارز ۲ درصد تحت تاثیر نیروی الکتروفورز از هم جدا شدند. در صورت وجود آلل C در قطعه تکثیر یافته (به طول ۲۰۶ جفت باز) شکست محصول PCR اتفاق می افتاد که اندازه قطعات DNA تولید شده حاصل از واکنش آنزیمی ۱۹۱۸۷ جفت باز بود که قطعه کوچک به سرعت از ژل خارج می شد.

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزارهای SPSS^(۱) و EPI Info و آزمون های آماری مجذور کای^(۲) و فیشر^(۳) تجزیه و تحلیل شدند. برای بررسی این که ژنوتیپ های مورد مطالعه در جایگاه مورد بررسی از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می کنند یا خیر، از الگوریتم های موجود در برنامه آرلی کوبین استفاده شد.

یافته ها

محصول الکتروفورز واکنش RFLP انجام شده در تصویر ۱ نشان داده شده است. مطابق قانون تعادل هاردی واینبرگ توزیع ژنوتیپ های مشاهده شده با توزیع ژنوتیپ های مورد انتظار اختلاف معنی



تصویر ۱: محصول الکتروفورز واکنش RFLP تعیین ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم موقعیت C/T ۱۰۴ در ژل آگارز ۲/۵ درصد (۱: هموزیگوت CC، ۲: هتروزیگوت CT، ۳: هموزیگوت TT. MW؛ شاخص وزن مولکولی)

جدول ۲: مقایسه فراوانی (تعداد و درصد) ژنوتیپ ها و آلل های حاصل از پلی مورفیسم C1014T ژن CCR4 در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه شاهد

متغیر	گروه	مورد (تعداد=۱۵۴ نفر)	شاهد (تعداد=۱۶۰ نفر)	سطح معنی داری
ژنوتیپ؛	CC	(۵۷/۸)۸۹	(۵۴/۴)۸۷	۰/۶۲
	CT	(۳۵/۱)۵۴	(۳۹/۴)۶۳	۰/۵
	TT	(۷/۱)۱۱	(۶/۲)۱۰	۰/۹۲
آلل؛	C	(۷۵/۳)۲۳۲	(۷۴/۱)۲۳۷	۰/۷۸
	T	(۲۴/۷)۷۶	(۲۵/۹)۸۳	۰/۷۸

بحث

می شود (۲۳ و ۲۲، ۱۴، ۱۲). طبق گزارشات منتشر شده گیرنده کموکاینی CCR4 بر سطح سلول های Th2 و سلول های T تنظیمی بیان می شود که این سلول ها باعث مهار پاسخ های ضد توموری می شوند. از طرفی کموکاین CCL22 نه تنها به وسیله سلول های ایمنی بلکه به وسیله سلول های توموری در انسان بیان می شوند (۲۴ و ۱۴). لذا واکنش CCR4 و CCL22

سرطان پستان یکی از سرطان های شایع است (۲۰). سیستم ایمنی انسان عمدتاً با تعادل سایتوکاین های دو گروه سلولی T کمکی نوع ۱ و ۲ (Th1 و Th2) و نیز فعالیت سلول هایی به نام T تنظیمی (Treg) کنترل می شود. فراخوانی این سلول ها به محل تومور به واسطه گیرنده های کموکاینی انجام

بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفته است، بنابراین در صورتی که بررسی بر روی جمعیت بزرگتری از این بیماران صورت گیرد، ممکن است جواب دقیق تر و قابل تفسیرتری به دست آید. پلی مورفیسم‌هایی در نواحی دیگر ژن CCR4 شناخته شده است که باعث به ارث بردن ژنوتیپ‌های مختلف می‌شود، با توجه به این که هر کدام از آلل‌های حاصل از این پلی مورفیسم‌ها، اثر خود را مستقل از دیگری اعمال نمی‌کنند و میزان بیان ژن به وسیله مجموعه عوامل کنترلی تعیین می‌شود، بنابراین بررسی پلی مورفیسم‌های دیگر این ژن در این بیماران ممکن است بتواند گوشه‌ای از ابهامات موجود در تفاوت بیان ژن در این دو گروه را مرتفع سازد. همچنین ممکن است علاوه بر پلی مورفیسم در ژن این کموکاین، پلی مورفیسم در ژن کموکاین‌های پیش‌التهابی دیگری که مشابه CCR4 عمل می‌نمایند یا اعمال اجرایی آنها واسطه عمل CCR4 می‌باشد، در این سرطان نقش داشته باشد. ضمن این که ممکن است پلی مورفیسم ناحیه C/T ۱۰۱۴ ژن CCR4 در استعداد ابتلا به سرطان پستان نقش نداشته باشد. پیشنهاد می‌شود اهمیت نقش کموکاین‌ها در سرطان پستان با تحقیقات بیشتر و افزایش جمعیت مورد مطالعه دنبال شود.

1-Atopic Dermatitis

باعث مهاجرت سلول‌های Th2 و Treg به سمت تومور شده و یک محیط مناسب برای رشد تومور فراهم می‌آورند(۲۵). هدف این مطالعه، بررسی پلی مورفیسم 1014 C/T ژن گیرنده کموکاینی شماره ۴ در بیماران مبتلا به کارسینومای سینه در منطقه جنوب ایران بود. در نتیجه مقایسه بین ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی مورفیسم ناحیه C/T ۱۰۱۴ در سرطان پستان و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری به دست نیامد. همچنین ارتباط معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌های به ارث رسیده به وسیله بیماران با فاکتورهای کلینیکی - پاتولوژیکی بیماری نیز مشاهده نشد.

با وجود نتایج این مطالعه بیان مولکول CCR4 در بسیاری از سرطان‌ها از جمله؛ adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) و peripheral T-cell lymphoma (PTCL) گزارش شده است(۲۶ و ۲۹). هرچند بررسی این پلی مورفیسم برای اولین بار بر روی سرطان انجام می‌شود. در مطالعه‌ای که بر روی بیماران ژاپنی مبتلا به حساسیت پوستی^(۱) صورت گرفت نیز ارتباطی بین حساسیت به این بیماری و پلی مورفیسم این ناحیه به دست نیامد(۱۹).

با توجه به این که تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها در این پلی مورفیسم مشاهده نشد می‌توان به عوامل زیر به عنوان دلایل احتمالی این تفاوت اشاره نمود؛ مطالعه بر روی جمعیت کمی از

نتیجه گیری

در مجموع نتایج حاصل از مطالعه حاضر همراهی پلی مورفیسم ژن CCR4 در موقعیت C/T ۱۰۱۴ را با استعداد ابتلا به سرطان سینه در جمعیت جنوب ایران نشان نداد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران بود که با حمایت مالی مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد.

REFERENCES

1. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol* 2002; 10(4):183-92
2. Luther SA, Cyster JG. Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nat Immunol* 2001; 2(2): 102-7.
3. Moser B, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nat Immunol* 2001 ; 2(2): 123-8.
4. Imai T, Baba M, Nishimura M, Kakizaki M, Takagi S, Yoshie O. The T cell-directed CC chemokine TARC is a highly specific biological ligand for CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 1997; 272(23): 15036-42.
5. Imai T, Chantry D, Raport CJ, Wood CL, Nishimura M, Godiska R, et al. Macrophage-derived chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor 4. *J Biol Chem* 1998; 273(3): 1764.
6. Samson M, Soularue P, Vassart G, Parmentier M. The genes encoding the human CC-chemokine receptors CC-CCR1 to CC-CCR5 (CMKBR1-CMKBR5) are clustered in the p21.3-p24 region of chromosome 3. *Genomics* 1996; 36(3): 522-6.
7. Ito A, Ishida T, Yano H, Inagaki A, Suzuki S, Sato F, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(8):1195-206.
8. Iellem A, Mariani M, Lang R, Recalde H, Panina-Bordignon P, Sinigaglia F, et al. Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 2001; 194(6): 847-53.
9. Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, et al. Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 1999; 11(1): 81-8.
10. Godiska R, Chantry D, Raport CJ, Sozzani S, Allavena P, Leviten D, et al. Human macrophage-derived chemokine (MDC), a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells, and natural killer cells. *J Exp Med*. 1997; 185(9): 1595-604.
11. Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol* 2001; 2(2): 95-101.
12. Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. *Cancer Sci* 2006; 97(11): 1139-46.
13. Fisher SA, Moody A, Mirza MM, Cuthbert AP, Hampe J, Macpherson A, et al. Genetic variation at the chromosome 16 chemokine gene cluster: development of a strategy for association studies in complex disease. *Annals of human genetics. Research Support Non US Gov't* 2003; 67(5): 377-90.
14. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Kusumoto S, Ri M, et al. The CCR4 as a novel-specific molecular target for immunotherapy in Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2006; 20(12): 21.
15. Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* 2002; 99(5): 1505-11.
16. Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, Hirohashi S. Prevalence of FOXP3+ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions. *Clin Cancer Res* 2006; 12(18): 5423-34.
17. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. *Cancer Res* 2006; 66(11): 5716-22.
18. Yuan Q, Bromley SK, Means TK, Jones KJ, Hayashi F, Bhan AK, et al. CCR4-dependent regulatory T cell function in inflammatory bowel disease. *J Exp Med* 2007; 204(6): 1327-34.
19. Tsunemi Y, Sekiya T, Saeki H, Hirai K, Ohta K, Nakamura K, et al. Lack of association of CCR4 single nucleotide polymorphism with atopic dermatitis in Japanese patients. *Acta Derm Venereol* 2004; 84(3): 187-90.
20. Breast cancer. <http://www.bcaction.org/Pages/GetInformed/Top10Myths.html>. 2012.
21. Wang Y, Wang W, Gong F, Fu S, Zhang Q, Hu J, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Arthritis Rheum* 2013; 65(3):805-14.

22. Columba-Cabezas S, Serafini B, Ambrosini E, Sanchez M, Penna G, Adorini L, et al. Induction of macrophage-derived chemokine/CCL22 expression in experimental autoimmune encephalomyelitis and cultured microglia: implications for disease regulation. *Journal of neuroimmunology* 2002; 130(1-2): 10-21.
23. Erfani A. Induced abortion in Tehran, Iran: estimated rates and correlates. *Int Perspect Sex Reprod Health* 2011; 37(3): 134-42.
24. Wu CS, Wang ST, Liao CY, Wu MT. Differential CCR4 expression and function in cutaneous T-cell lymphoma cell lines. *Kaohsiung J Med Sci* 2008; 24(11): 577-90.
25. Olkhanud PB, Baatar D, Bodogai M, Hakim F, Gress R, Anderson RL, et al. Breast cancer lung metastasis requires expression of chemokine receptor CCR4 and regulatory T cells. *Cancer Res* 2009; 15;69(14):5996-6004.
26. Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* 2002; 99(5): 1505-11.
27. Ohshima K, Karube K, Kawano R, Tsuchiya T, Suefuji H, Yamaguchi T, et al. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: Analysis of prognosis. *International Journal of Oncology* 2004; 25(3): 605.
28. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al. CXCR3 chemokine receptor 3 and CXCR4 chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clinical Cancer Research* 2004; 10(16): 5494-500.
29. Ishida T, Inagaki H, Kusumoto S, Inagaki A, Komatsu H, Iida S, et al. CXCR4 chemokine receptor 4-positive diffuse large B-cell lymphoma involving the skin: a case report. *International Journal of Hematology* 2005; 82(2): 148-51.

Polymorphism in CCR4 Gene (1014 C/T) in Patients with Breast Carcinoma from the South of Iran

Moghaddasi F¹, Haghshenas MR², Naeimi S^{3*}

¹Department of biology, Islamic Azad University of Sciences and Research branch, Tehran, Iran, ²Institute for Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, ³Department of biology, Islamic Azad University of Kazerun branch, Kazerun, Iran

ABSTRACT

Background & aim: CCR4 gene polymorphism at position C/T1014 has been associated with changes in mRNA stability and is involved expression of this molecule. The aim of this study was to investigate CCR4 gene polymorphism at position 1014 C/T in breast carcinoma patients in southern Iran.

Methods: In this case-control study, 150 women with breast carcinoma and 160 healthy women as controls were included. PCR-RFLP method was used to genotyping of CCR4, receptor gene. The data were analyzed using chi-square and Fisher.

Results: Genotype frequencies of CC, CT and TT, in case group were 57.8, 35.1 & 7.1%, where as in control group showed 54.4, 39.4 & 6.2% respectively. In addition, C and T allele of the cases were, 75.3 & 24.7% and in control group 74.1 & 25.9% respectively ($p>0.05$).

Conclusion: CCR4 gene polymorphism has no role in increasing of susceptibility to breast cancer in the south of Iran population.

Key words: Polymorphism, CCR4, Breast cancer

*Corresponding Author: Naeimi S, Department of biology, Islamic Azad University of Kazerun branch, Kazerun, Iran
Email: naeimis@kau.ac.ir