بررسی بیان گیرنده انسانی فاکتور رشد اپیدرمی ۲ (HER2) در سلول‌های سرطانی افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ

ندا شناسی فام: کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق، تهران، ایران.neda.shenasifam@yahoo.com
* **الهام مسلمی:** استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). elham_moslemi60@yahoo.com
مهسا کاوسی: استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق، تهران، ایران.mkavosi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: سرطان روده چهارمین سرطان شایع در دنیا می‌باشد. تعداد موارد جدید بیماری از سال ۱۹۷۵ در حال افزایش است. فعالیت بیش از اندازه خانواده *EGFR* در انواع سرطان‌ها گزارش شده است و این امر نشان‌دهنده نقش گیرنده انسانی فاکتور رشد اپیدرمی ۲ (*HER2*) به‌عنوان یکی از اعضای این خانواده در بسیاری از سرطان‌ها به اثبات رسیده است. هدف از این مطالعه بررسی میزان بیان *HER2* در سرطان روده و ارتباط احتمالی آن با پیشرفت مراحل بیماری می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه ۳۰ نمونه بافت بلوک پارافینه‌ی افراد مبتلا به سرطان روده و ۱۰ نمونه غیر توموری مورد بررسی قرار گرفت. RNA نمونه‌ها، پس از پارافین زدایی با محلول RNX استخراج و سپس سنتز cDNA بر روی نمونه‌ها انجام شد. در انتها میزان بیان ژن *HER2* به کمک تکنیک Real-time PCR نسبی تعیین گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان نسبی ژن *HER2* در افراد بیمار به‌صورت میانگین نسبت به نرمال به میزان ۷/۴۸ برابر افزایش داشته است. مقایسه میزان بیان در نمونه‌ها نشان‌دهنده افزایش بیان *HER2* در بیماران در مرحله III نسبت به نمونه‌های در مرحله II و I بود. همچنین ارتباط معناداری با افزایش سن، مشاهده گردید که این ژن در افراد بالای ۵۰ سال بیشتر از افراد زیر ۵۰ سال بیان می‌گردد.

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش میزان بیان *HER2* در نمونه‌های سرطان روده بزرگ می‌توان بیان نمود که ارزیابی میزان بیان *HER2* می‌تواند هدفی احتمالی در تشخیص و پیش‌آگهی، سرطان روده در کنار سایر فاکتورها مطرح باشد.

کلیدواژه‌ها: سرطان روده، *HER2*، بیان ژن

مقدمه

سرطان روده یا کولون یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در مردها و زن‌ها می‌باشد (۱). در سال ۲۰۱۱ سرطان روده سومین نوع سرطان و سومین علت متداول مربوط به مرگ در آمریکا تشخیص داده شده است. در ۲۰۱۰ حدود ۱۰۲ موارد جدید سرطان روده تشخیص داده شده است (۲). سرطان روده چهارمین سرطان شایع در دنیا با برآورد ۷۸۳۰۰۰ مورد جدید در سال می‌باشد (۳). در ایران سالانه ۵۰۰۰ مورد جدید ابتلا به سرطان روده گزارش می‌شود. این سرطان در مردان ایرانی سومین و در زنان ایرانی چهارمین سرطان شایع می‌باشد (۴). در سراسر جهان تقریباً به‌طور سالیانه ۲٪ سرعت انتشار سرطان روده در حال افزایش است (۱).

فاکتورهای محیط و رژیم غذایی دو فاکتور مهم در ۹۵-۸۵ درصد موارد سرطان روده می‌باشد (۵). حداکثر شیوع کارسینومای روده در سن ۶۰ تا ۷۰ سالگی می‌باشد و کمتر از ۲۰ درصد موارد آن قبل از ۵۰ سالگی به وجود می‌آید. علاوه بر سن، نحوه زندگی و یا فاکتورهای محیطی نیز در ابتلا به سرطان روده مؤثر می‌باشند. فراوانی سرطان روده در مردان نسبت به زنان بیشتر از دو برابر است، درحالی‌که تومورهای روده با فراوانی مساوی در دو جنس اتفاق می‌افتد. طول مدت زنده ماندن بیمار پس از تشخیص سرطان روده بسیار متنوع است. در آمریکا در بسیاری از کشورهای اروپایی، در حدود ۵۵-۵۰ درصد از بیماران در حدود ۵ سال زنده می‌مانند. علت این اختلاف روشن نشده است و احتمالاً به علت تشخیص در مراحل مختلف

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

می‌باشد (۵).

در سرطان روده ژن‌های مختلفی درگیر می‌شوند که مهم‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از: ژن‌های *APC*، *DCC*، *K-rase*، *P53*، *MLH1*، *MSH2* و ژن Human epidermal growth factor receptor 2 *(HER2)*. علاوه بر ژن‌های فوق، ژن‌های دیگری نیز در سرطان روده نقش دارند (۶). *HER2* از اعضاء خانواده فاکتور رشد اپیدرمی (*EGFR*) می‌باشد. *EGFR* با اعضای خانواده‌اش *ErbB2/HER2-Erbb4/HER4 – Erbb3/HER3* هومو یا هترودایمرها را تشکیل می‌دهد که از طریق فعالیت ذاتی تیروزین کیناز و فعال‌سازی متعاقب پیام‌رسانی پایین‌دست باعث خود فسفریله کردن حوزه داخل سلولی می‌شود. *HER2* تکثیر و مهاجرت و تهاجم را در انواع مختلفی از سرطان‌ها تحریک می‌کند. میزان بیان این پروتئین پس از دایمر شدن افزایش می‌یابد (۵). *HER2* یک گلیکوپروتئین غشایی، واقع بر کروموزوم ۱۷ با وزن مولکولی ۱۷۰ کیلو دالتون می‌باشد. *HER2* سیگنال‌های کنترل را به سلول‌ها می‌فرستد تا آن‌ها را به رشد، تقسیم و تعمیرات هدایت کند (۵). افزایش بیان *HER2* در بسیاری از بدخیمی‌های اپی‌تلیالی گزارش شده است که شامل سرطان‌های روده و پروستات و مثانه و پانکراس و پستان و ریه می‌باشد (۷-۹). در مدل‌هایی از تومور افزایش *HER2* در روده با میتوژن و تبدیل شدن به فرم تهاجمی و افزایش تحرک سلولی و متاستاز وجود دارد (۵).

در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد سرطان‌های روده در زمان تشخیص متاستاز داده‌اند و کبد شایع‌ترین عضو برای متاستاز سرطان روده می‌باشد که از طریق وریدهای رکتال فوقانی و انتقال به این عضو صورت می‌گیرد. با توجه به اهمیت تشخیص سرطان روده در مراحل ابتدایی به‌منظور بهبود درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماری تشخیص در مراحل اولیه سرطان امری ضروری به نظر می‌رسد (۱۰-۱۱). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که افزایش بیان *HER2* یک فاکتور با اهمیت در جهت تشخیص بیماری در مراحل اولیه و یا حتی عامل پیش‌آگهی دهنده در سرطان روده می‌باشد.

تاکنون بررسی میزان بیان ژن *HER2* به‌عنوان یک آزمون غربالگری جهت پیش‌آگهی ابتلا به سرطان روده بر روی نمونه‌های بلوک پارافینه انجام نشده است و نتایج این مطالعه می‌تواند به‌عنوان قدمی کاربردی در غربالگری به حساب آید.

روش کار

تهیه نمونه: در این مطالعه ۳۰ نمونه بافت بلوک پارافینه از افراد مبتلا به سرطان روده و ۱۰ نمونه از افراد غیر توموری از بیمارستان شهدا و پارسیان تهران دریافت و مورد بررسی قرار گرفته شد. نمونه‌های تهیه شده مربوط به سال‌های ۹۲-۱۳۹۰ شمسی و از نظر سنی در طیف ۴۵-۸۶ قرار داشتند که از این میان تعداد ۱۰ نمونه از آن‌ها کمتر از ۵۰ سال و تعداد ۲۰ نمونه بالای ۵۰ سال سن داشتند. نمونه‌ها پس از جمع‌آوری به آزمایشگاه انتقال داده شد و مراحل استخراج بلافاصله بر روی آن‌ها انجام گردید.

استخراج RNA از بافت پارافینه: پس از برش گیری و تهیه نمونه، RNA نمونه‌ها مطابق پروتکل بهینه شده در مطالعه قبلی استخراج گردید (۱۲). پس از استخراج، کیفیت RNA ها توسط اسپکتروفتومتری و جذب نوری ۲۶۰/۲۸۰ نانومتری بررسی شد.

سنتز cDNA از روی RNA: ابتدا ۱۰ ماکرولیتر RNA template، به همراه ۱ ماکرولیتر از dNTP 10Mm و ۱ ماکرولیتر Random Hexamer و به دنبال آن ۱ ماکرولیتر Oligo dt مخلوط گردید. سپس لوله را به مدت ۵ دقیقه در ۶۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس مقدار ۲ ماکرولیتر از M-MuLV 10X buffer و ۰/۵ ماکرولیتر آنزیم M-MuLV به مخلوط اضافه شد در نهایت آب را اضافه کرده و حجم نهایی به ۲۰ ماکرولیتر رسید. درنهایت لوله به مدت ۱ ساعت در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید.

طراحی پرایمرهای اختصاصی برای ژن *GAPDH* و همچنین ژن *HER2*: در این مطالعه از ژن *GAPDH* به‌عنوان کنترل داخلی و نرمالایز نمونه‌ها استفاده شد. همچنین توالی ژن *HER2* و توالی ژن*GAPDH* از سایت NCBI به دست آمد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

جدول ۱- توالی پرایمرهای ژن HER2 و GAPDH برای تکنیک real time PCR

Amplicon Size	Primer	Name
79 bp	AGACACGTTTGAGTCCATGC	HER2=F
	GTTGTAGGGACAGGCAGTCA	HER2= R
85 bp	CCCACACACATGCACTTACC	GAPDH F
	TGCCTGTCCTTCCTAGCTCT	GAPDH R

و توسط برنامه Primer Express پرایمرهای اختصاصی طراحی گردید. پس از طراحی، توالی پرایمرها توسط Gene Runner و NCBI نیز Blast گردید تا دقت و اختصاصیت آن‌ها به‌طور کامل مورد بررسی قرار گیرد. توالی پرایمرها در جدول ۱ آمده است.

واکنش‌ها به‌صورت موازی در دستگاه Realtime PCR 7500 (Applied Bio System, USA) انجام شد. در هر واکنش از SYBR 10 µM TM(2X)®Premix و (Forward Primer and Reverse 10 µM) و cDNA الگو به غلظت ۲ میکروگرم استفاده شد. واکنش دمایی شامل ۴۰ چرخه کامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه می‌باشد. به‌منظور تأیید قطعه تکثیر شده و اطمینان از عدم وجود محصول غیراختصاصی، پرایمر دایمر و آلودگی، از آنالیز منحنی تفکیک استفاده شد.

پس از انجام واکنش، داده‌های خام توسط آنالیز دستگاه مورد بررسی قرار گرفته شد و نمودار آن به دست آمد. همچنین برای تأیید و بررسی دقیق‌تر اطلاعات به‌صورت ct از دستگاه برداشته شده و اندازه‌گیری میزان بیان با روش ΔΔCt انجام شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 5 نمودار بیان ژن رسم گردید.

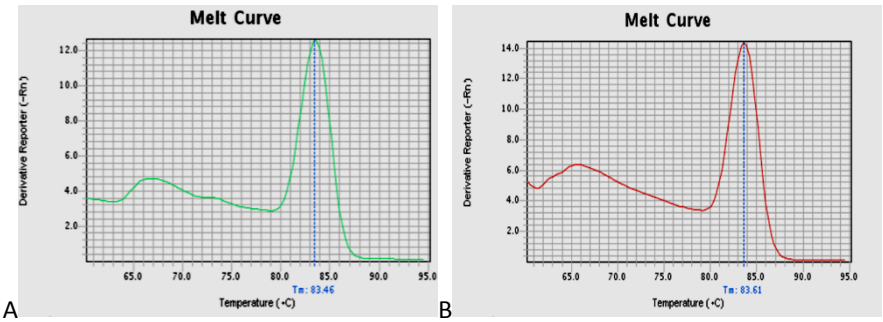
یافته‌ها

به‌منظور بررسی اختصاصیت پرایمرها و رنگ فلورسان (SYBR green) و اطمینان از تکثیر قطعات اختصاصی و بررسی عدم وجود قطعات غیراختصاصی در محصول PCR نمودار منحنی ذوب (شکل ۱) برای ژن *HER2* و *GAPDH* به‌صورت جداگانه توسط دستگاه Real time PCR (ABI 7500, USA) رسم گردید؛ که این امر تأییدی بر اتصال صحیح پرایمرها به ژن *HER2* و محصول Real time PCR به‌دست‌آمده دقیقاً برای ژن مورد نظر می‌باشد.

ct نمونه‌ها پس از انجام واکنش تکثیر، توسط دستگاه محاسبه و به (RQ) (Relative quantification) یا میزان بیان تبدیل شد و سپس اندازه‌گیری میزان بیان ژن با روش ΔΔ ct انجام شد. میزان بیان نمونه‌های بیمار به‌صورت مقایسه‌ای با نمونه‌های نرمال بیان گردید که در این امر نتایج به‌دست‌آمده نسبت به میزان بیان همان ژن در بافت نرمال می‌باشد RQ نمونه‌ها توسط دستگاه محاسبه و نمودار آن رسم گردید و نتایج به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار GraphPad Prism 5 رسم گردید (نمودار۳). نتایج نشان داد که میزان بیان ژن *HER2* در افراد بیمار نسبت به نرمال به میزان ۷/۴۸ برابر افزایش داشته است (نمودار۲).

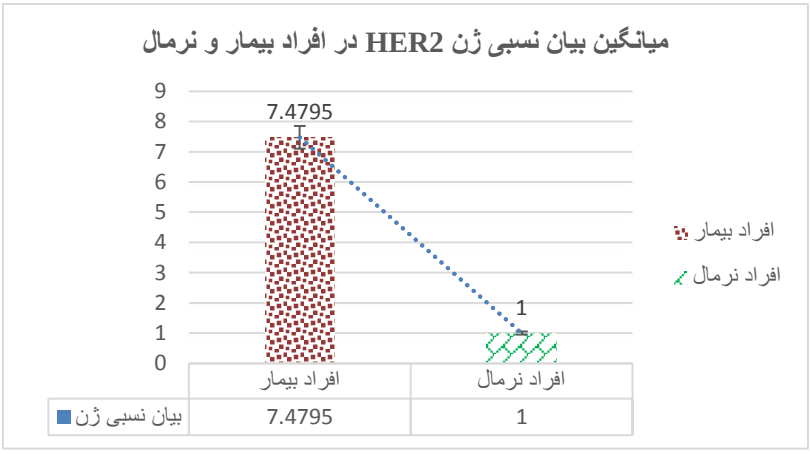
همان‌طور که در نمودار۳ مشاهده می‌شود در تمام نمونه‌های بیمار نسبت به نمونه نرمال افزایش بیان دیده می‌شود. بیشترین بیان مربوط به نمونه‌های ۹، ۱۲، ۱۴ و ۲۶ می‌باشد که تمام آن‌ها در مرحله سه (III) بیماری قرار دارند. بعد از آن، نمونه‌های ۱۳، ۱۷، ۲۱ و ۲۴ در مرحله دو (II) بیماری قرار داشته که نسبت به نمونه‌های مرحله سه میزان بیان کمتری داشته و نمونه‌های ۸، ۱۵، ۱۶ و ۲۸ با کمترین میزان بیان مربوط به بیماران مرحله یک (I) بوده که میزان بیان آن‌ها نسبت به مراحل II و III به‌شدت کاهش یافته است. همچنین در این مطالعه از ۱۰ نمونه نرمال استفاده شد که میزان بیان ژن *HER2* نمونه‌های بیمار را نسبت به آن می‌سنجد. بررسی نتایج نشان داد که میزان بیان ژن *HER2* در افراد بیمار نسبت به نمونه‌های نرمال به‌صورت میانگین در افراد زیر ۵۰ سال ۶/۹۶۷ برابر، نسبت به افراد نرمال افزایش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



A B

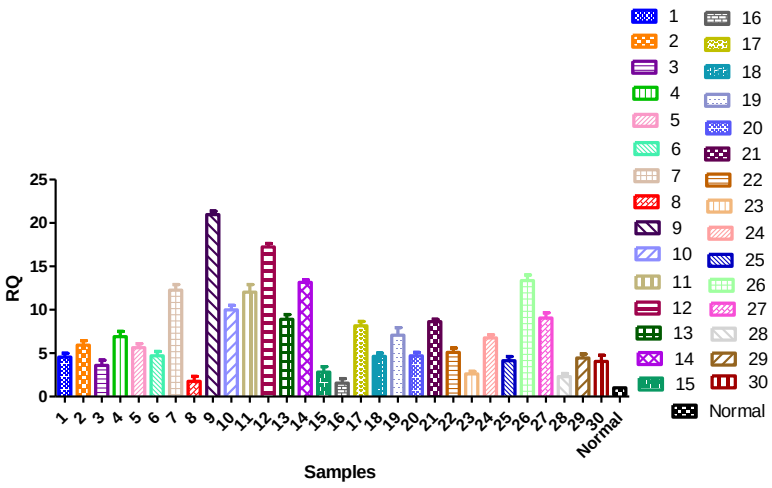
شکل ۱- نمودار منحنی ذوب ژن های GAPDH , HER2.
A: منحنی ذوب ژن HER2 ، B: منحنی ذوب ژن GAPDH



نمودار ۲- میانگین بیان نسبی ژن در افراد بیمار و نرمال

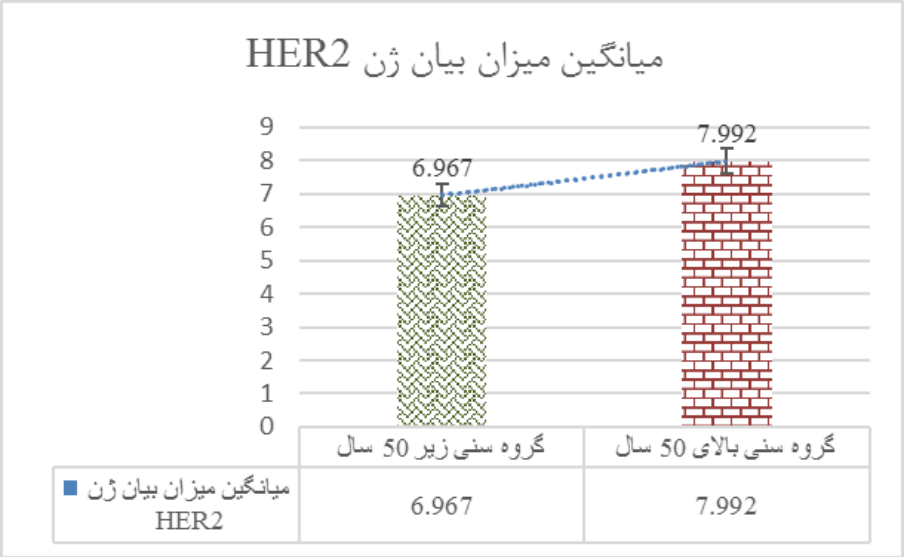
یافته است و در افراد بالای ۵۰ سال این مقدار به ۷/۹۹۲ برابر نسبت به افراد نرمال تغییر و افزایش نشان داده که این طبقه‌بندی فقط با گروه سنی افراد، بدون در نظر گرفتن مرحله بیماری و جنسیت صورت گرفته شد؛ بنابراین می‌توان بیان نمود که با افزایش سن افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ، بیان ژن *HER2* نیز افزایش می‌یابد (نمودار۴).

در بررسی نتایج و با تفکیک مرحله بیماری افراد، مشخص گردید که میانگین افزایش بیان ژن

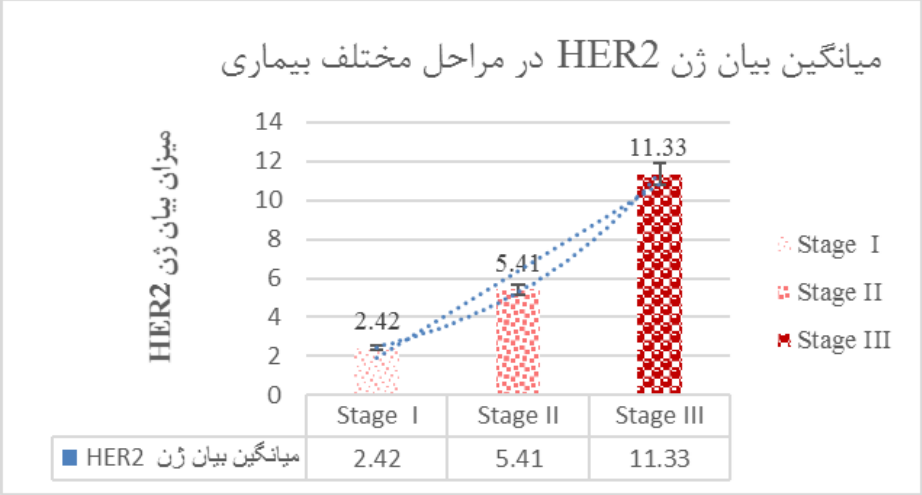


نمودار۳. آنالیز بررسی بیان ژن HER2 در نمونه های بیمار نسبت به کنترل (Relative Quantification) RQ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



نمودار ۴- میانگین میزان بیان ژن HER2 در نمونه های بیمار تا ۵۰ سال و بالای ۵۰ سال



نمودار ۵- میانگین میزان بیان ژن HER2 در نمونه های بیمار با در نظر گرفتن مرحله بیماری

HER2 در stage1 بیماری برابر با ۲/۴۲ ($p<۰/۰۱$) و در stage2 بیماری برابر با ۵/۴۱ ($p<۰/۰۰۵$) و در stage3 برابر با ۱۱/۳۵ ($p<۰/۰۰۳$)، مشاهده گردید (نمودار۵)؛ که این امر نشان‌دهنده آن است که ژن *HER2* با افزایش مرحله بیماری افزایش می‌یابد و بیان این ژن مرتبط با پیشرفت بیماری می‌باشد؛ بنابراین می‌توان عنوان نمود که ژن *HER2* می‌تواند در روند بیماری مؤثر بوده و بررسی آن در بیماران سرطانی امری ضروری به نظر می‌رسد. همچنین نمونه‌ها با ۳ بار تکرار مورد بررسی قرار گرفته و میانگین آن‌ها در مطالعه مورد بررسی قرار گرفته شد.

پس از آنالیز نتایج بیان ژن *HER2* مشخص شد که تمامی نمونه‌های بیمار در مقایسه با نمونه نرمال افزایش بیان داشتند و بررسی این ژن در بیماران دارای سرطان روده بزرگ مشخص نمود که میزان بیان این ژن در افراد بالای ۵۰ سال بیشتر از افراد زیر ۵۰ سال بیان می‌گردد و همچنین این ژن در مراحل مختلف بیماری نقش داشته و با روند پیشرفت بیماری و مراحل بیماری افزایش بیان معنی‌داری مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان روده بزرگ دومین سرطان در جهان غرب است که علی‌رغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه داروهای بازدارنده، همچنان باعث مرگ و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

میر افراد زیادی می‌شود (۱۷). تقریباً ۱/۵ میلیون نفر مبتلا به سرطان روده بزرگ شناخته شده‌اند که در هر سال ۶۰۰۰۰۰ نفر از این بیماری جان خود را از دست می‌دهند (۱۰). بیشترین میزان ابتلای به این سرطان در استرالیا، زلاندنو، اروپا و آمریکای شمالی گزارش شده است. درحالی‌که کمترین میزان در آفریقا و جنوب مرکزی آسیا یافت شده است. ابتلا به سرطان روده در ملت‌های صنعتی ۵ درصد ثابت بوده است. برخلاف آن شیوع آن در کشورهای درحال‌توسعه رو به افزایش است (۲). موتاسیون‌های مهم در برخی از ژن‌ها به‌عنوان مکانیسم‌های ایجاد سرطان روده شناخته شده‌اند. عملکرد ژن‌های اصلی سرطان روده در دهه گذشته به‌خوبی شناسایی شده است. سه دسته پیشنهادی از ژن‌های درگیر در سرطان کلورکتال شامل ژن‌های سرکوبگر تومور، انکوژن‌ها و ژن‌های ترمیم‌کننده DNA است (۱۴ و ۱۸). ژن *HER2* انکوژنی است با ریشه یکسان از *HER1* و *HER3* و *HER4* که تکثیر و مهاجرت و تهاجم را در انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله روده تحریک می‌کند (۱۱).

HER2 نقش مهمی را در رشد و تمایز سلول دارد. مهم‌ترین مسیر سیگنالینگ که *HER2* راه‌اندازی می‌کند شامل راه‌اندازی مسیرهای MAPK و P13K می‌باشد و به‌عنوان یک ژن کلیدی برای بقای سلول مهم است. افزایش بیان *HER2* تومور را به سمت بدخیمی هدایت می‌کند. *HER2* برای فعال شدن باید دایمر شود، تا در مسیر Signaling داخل سلولی قرار گیرد، که تکثیر سلولی و افزایش تحرک سلولی و مهاجرت و Oncogenesis را به دنبال خواهد داشت (۱۵).

در سال ۲۰۱۴ Khelwatty و همکارانش در مطالعه‌ای بیان اعضای خانواده *HER* را در نمونه‌های تومور ۸۶ بیمار مبتلا به سرطان روده Dukes'c و Dukes'D متاستازی با استفاده از ایمونوهیستوشیمی آزمایش کردند. در کل، ۴۳٪، ۷۷٪، ۵۲ و ۹۲٪ موارد به ترتیب در مورد *EGFR*، *HER-2*، *HER-3* و *HER-4* مثبت بودند. در این مطالعه ۳۵٪، ۲۴٪، ۴۳٪ و ۱۸٪ موارد به ترتیب *EGFR/HER2*، *EGFR/HER3*، *EGFR/HER-4* و چهار عضو از خانواده *HER*، باهم به‌طور همزمان بیان می‌کردند. آن‌ها اعلام کردند بیان همزمان تمام اعضای خانواده *HER* در سرطان روده تأییدی بر نیاز جهت بررسی بیشتر در مورد ارزش پیشگویی جهت پاسخ به درمان با آنتی *EGFR* mAbs می‌باشد (۱۳). از آنجایی که در این مطالعه نیز از روش IHC استفاده شده بود مشاهده بیان ۵۲٪ دور از انتظار نیست چرا که روش IHC به‌عنوان یک تکنیک غربال‌گری مطرح بوده و حساسیت و دقت تکنیک Real Time PCR را نداشته و بنابراین مزیت مطالعه حاضر نسبت به این مطالعه استفاده از یک تکنیک تأییدی به‌جای تست غربالگری و استناد پذیری بیشتر نتایج می‌باشد. در سال ۲۰۰۳ Pellegrini Caterina و همکارانش همخوانی بین دو روش Real-Time PCR و FISH بر روی ۸۳ نمونه را حدود ۹۸٪ گزارش کردند. همچنین حساسیت Real-Time PCR حدود ۹۶٪ گزارش شده است (۸). در مطالعه Barberis و همکاران نیز تطابق ۸۷ درصدی بین نتایج Real-Time PCR و IHC مشاهده شده است (۷).

HER2 یک نشانگر آنتی‌ژنی در مطالعات ایمونولوژی در کارسینومای روده می‌باشد که می‌تواند در پیش‌آگهی دادن مورد استفاده قرار گیرد (۵). رایج‌ترین روش استفاده شده برای تشخیص ژن *HER-2*/neu ایمونوهیستوشیمی است. نتایج غیرقابل سنجش، عدم تکرارپذیری و زمان طولانی از اشکالات عمده این روش بوده که محققان را بر آن داشته تا در جهت یافتن روش مدرن بر اساس تکنیک‌های مولکولی مانند روش Real Time-PCR تلاش کنند. روش‌های زیادی برای ارزیابی *HER2* وجود دارد که از آن‌ها می‌توان به ایمونوهیستوشیمی، الایزا، وسترن بلات و روش‌هایی که نشان‌دهنده تقویت ژن *HER2* می‌شود که شامل FISH, PCR، CISH است (۱۶). تمامی این روش‌ها دارای خطا هستند و امکان وجود جواب اشتباه تا حدود زیادی وجود دارد. علیرغم اینکه در روش Real-Time PCR نیز این اشتباهات و خطاها نیز وجود دارد، اما این تکنیک مزایایی همچون، عدم آلودگی نمونه‌ها با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

یکدیگر، انجام این تست در زمان بسیار کمتر با تعداد نمونه‌های بالا (۹۶ نمونه)، حساسیت و دقت بالاتر، انجام تست‌های مقایسه‌ای در حین انجام واکنش برای تأیید پاسخ صحیح یا اشتباه و ... را نیز دارا می‌باشد و درصد خطای کمتری نسبت به مابقی تکنیک‌ها نیز دارد. هرچند که نیاز به مطالعه و بررسی این روش با سایر روش‌های تشخیصی کاملاً مشهود است و هنوز به‌طور قطع نمی‌توان آن را برای تشخیص و پیش‌آگهی مورد استفاده قرار داد.

در این مطالعه سعی بر راه‌اندازی و بهینه‌سازی تست Real Time PCR صورت گرفت تا قدمی هرچند کوچک جهت بومی‌سازی این تکنیک در کشورمان صورت گیرد. در این مطالعه برای اولین بار نمونه‌های بلوک پارافینه در افراد دارای سرطان روده با هدف بررسی میزان بیان ژن *HER2* در این افراد و تأثیر آن در روند بیماری و همچنین مطالعه روند تغییرات این ژن و به دست آوردن ارتباطی با مراحل بیماری و تشخیص و نقش پیش‌آگهی دهنده این مارکر انجام شد. تاکنون مطالعات بسیاری در رابطه با بیان ژن *HER2* و خانواده *EGFR* در ایران و جهان صورت گرفته است و تمام این مطالعات نشان‌دهنده‌ی افزایش بیان ژن در مراحل سرطان‌های مختلف را نشان می‌دهند (۱۵ و ۱۲ و ۱۹)؛ اما تاکنون مطالعه‌ای برای به دست آوردن ارتباطی بین بیان ژن و مراحل بیماری در سرطان روده با بررسی بلوک‌های پارافینه به چاپ نرسیده است. امید است که در آینده مطالعات گسترده‌تری بر روی جمعیت بیشتری از افراد دارای سرطان روده انجام پذیرد تا بتوان با دیدگاه جامعی از دقت و صحت جایگزینی این تست به‌جای روش رایج در امر تشخیص و درمان استفاده نمود. نتایج این مطالعه نشان داد که بیان ژن*HER2* در تمام افراد مبتلا به سرطان نسبت به افراد سالم افزایش داشته، بنابراین می‌توان ایده دخالت این عامل در ابتلا و یا پیشرفت بیماری را مطرح نمود. نتایج دیگر نشان داد که بیان این ژن در افراد دارای سرطان روده که بالای ۵۰ سال داشتند، بیشتر از افراد زیر ۵۰ سال بیان می‌گردد. همچنین بیان این ژن در مراحل مختلف بیماری نقش داشته و با روند پیشرفت بیماری و مراحل بیماری افزایش بیان پیدا می‌کند. امروزه نقش *HER2* در سرطان‌های مختلف مانند سرطان پستان به اثبات رسیده بطوریکه تشخیص صحیح و به‌موقع این بیماری یکی از بهترین روش‌های کنترل بیماری در این نوع سرطان به حساب می‌آید (۱۵ و ۱۳ و ۱۹ و ۲۰ و ۲۱). علیرغم مطالعات گسترده‌ای که در زمینه سرطان در سراسر جهان صورت گرفته، صحت عوامل تعیین شده همچنان جای تردید دارد. به‌علاوه، پیشرفت بیماری با افزایش خطر مرگ ناشی از این بیماری همراه می‌باشند. انجام مطالعات آتی جهت تعیین نقش عوامل مختلف بالینی و آسیب‌شناختی در جهت شناخت پیش‌آگهی سرطان پستان ضروری به نظر می‌رسد.

نتایج این مطالعه نشان داد *HER2* می‌تواند نقش مهم و مؤثری در تشخیص اولیه سرطان روده بزرگ به‌عنوان یک مارکر زیستی، بر عهده داشته باشد. با توجه به‌به افزایش میزان بیان *HER2* در نمونه‌های سرطان روده بزرگ می‌توان بیان نمود که ارزیابی میزان بیان *HER2* به‌عنوان یک فاکتور مؤثر در تشخیص این سرطان به حساب می‌آید. این مطالب اطلاعات اولیه در زمینه نقش *HER2* بوده و مطالعات گسترده‌تری برای تأیید دقیق نقش پیش‌آگهی دهنده این فاکتور مورد نیاز است. همچنین تغییر در بیان این ژن‌ها نقش مهمی را در تمایز سلول‌های سرطان روده و پیشروی تومور ایفا می‌نماید.

منابع

1. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. Annals of internal medicine. 2002;137(7):603-612.
2. Popek S, Vassiliki LT. Epidemiology of Inherited Colon Cancer. In Seminars in Colon and Rectal Surgery. WB Saunders. 2011;22(2):77-81.
3. Beji A, Horst D, Engel J, Kirchner T, Ullrich Al. Toward the prognostic significance and therapeutic potential of HER3 receptor tyrosine kinase in human colon cancer. Clinical Cancer Research. 2012;18)(4):956-968.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

4. Haghighi Montazer M, Radpour R, Aghajani K, Zali N, Molaei M, Zali MR. Four novel germline mutations in the MLH1 and PMS2 mismatch repair genes in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. International journal of colorectal disease. 2009;24(8):885-893.

5. Manmeet Kaur G, Manjari M, Jain K, Kaur T. Expression of Her-2/neu in colon carcinoma and its correlation with the histological grades and the lymph nodes status. JCDR. 2011;5:1564-8.

6. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians 2014;64(1):9-29.

7. Massimo B, Pellegrini C, Cannone M, Arizzi C, Coggi G, Bosari S. Quantitative PCR and HER2 testing in breast cancer a technical and cost-effectiveness analysis. American journal of clinical pathology. 2008;129(4):563-570.

8. Pellegrini C, Falleni M, Marchetti A, Cassani B, Miozzo M, Buttitta F, et al. HER-2/Neu alterations in non-small cell lung cancer A comprehensive evaluation by real time reverse transcription-PCR, fluorescence in situ hybridization, and immunohistochemistry. Clinical cancer research. 2003;9(10):3645-3652.

9. Shuyuan Y, Lin HK, Kang HY, Thin TH, Lin MF, Chang CS. From HER2/Neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators: a novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999;96(10):5458-5463.

10. Hong L, Han Y, Li Sh, Yang J, Zheng J, Zhang H, et al. The malignant phenotype-associated microRNA in gastroenteric, hepatobiliary and pancreatic carcinomas. Expert opinion on biological therapy. 2010;10(12):1693-1701.

11. Janmaat ML, Giaccone G. The epidermal growth factor receptor pathway and its inhibition as anticancer therapy. Drugs of today. 2003;39:61-80.

12. Izadi A, Moslemi E, Poorhosseini SM, Yassaee VR, Kheiri HR, Elikai HR. UBD identify inparaffin tissues in patients with colorectal cancer. J Isfahan Med Sch. 2014;32(291):pp???.

13. Khelwatty SA, Essapen S, Bagwan I, Green M, Seddon AM, Modjtahedi H. Co-Expression of HER Family Members in Patients with Dukes' C and D Colon Cancer and Their Impacts on Patient Prognosis and Survival. PloS one. 2014; 9(3):e91139.

14. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell. 1996;87(2):159-170.

15. Basi A, Raoofi A, Vaseghi H, Zare Mehrjardi A. Study of HER2 expression and its relation to tumor characteristics among gastric adenocarcinoma patients of Firoozgar hospital, Tehran, Iran; in 2010 and 2011. International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research. 2012;6(4):25-

29.

16. King SM, ed. Dyneins: structure, biology and disease. Academic Press, 2011.

17. Rinella E, Bankaitis E, Threadgill D. Dietary calcium supplementation enhances efficacy but also toxicity of EGFR inhibitor therapy for colon cancer. Cancer biology & therapy. 2012;13(3):130-137.

18. Zhang DW, Jeang KT, Lee CGL. p53 negatively regulates the expression of FAT10, a gene upregulated in various cancers. Oncogene. 2006;25(16):2318-2327.

19. Subik K, Lee JF, Baxter L, Strzepek T, Costello D, Crowley P, et al. The expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. Breast cancer: basic and clinical research. 2010;4:35.

20. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2002;20(3):719-726.

21. Hosoda M, Yamamoto M, Nakano K, Hatanaka KC, Takakuwa E, Hatanaka Y, et al. "ifferential expression of progesterone receptor, FOXA1, GATA3, and p53 between pre-and postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2014;144(2):249-261.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

Assessment of the expression level of (HER2) human epidermal growth factor receptor 2 in tumor cells derived from individuals with colorectal cancer

Neda Shenasifam, MSc, Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
*__Elham Moslemi__, Assistant Professor, Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding author). elham_moslemi60@yahoo.com
Mahsa Kavosi, Assistant Professor, Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Colorectal cancer is the fourth most common cancer in the world. It is the third largest risk factor for cancer individuals. The number of new cases is rising since 1975. Hyper activities of EGFR family have been reported in various cancers. The purpose of this study was to investigate the expression levels of HER2 in colorectal cancer and its possible association with advanced stages of disease.

Methods: In this study 20 samples of colorectal cancer paraffin block and 10 non-tumor individual samples were collected. After de-paraffin, RNA molecules were extracted from samples by RNX plus solution, after that CDNA was synthetized by reverse transcription method and finally the relative HER2 gene expression was evaluated by Real Time PCR.

Results: In 20 cases of colorectal cancer compared with non-tumor samples, over expression of HER2 gene was observed. The increased expression compared with non-tumor samples observed in all patient samples and the amount of over expressed HER2 in patients with stage III was more than stage II and I. expression levels were also increased by increasing the age. The observation showed that the increased expression of HER2 occurs from the early stages of the disease.

Conclusion: Due to the increased HER2 expression in colorectal cancer, it is clear that the HER2 assessment can be considered as a valuable prognostic factor for screening especially in early stages of disease.

Keywords: Colorectal cancer, HER2, Gene expression

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]