مجله ایمنی زیستی
دوره ششم، شماره ۲، پاییز ۱۳۹۲

نقش کادهرین E در ایجاد سرطان پستان

فرشته محب افضلی [۱]، طاهره ناجی [۲*]

۱- گروه آموزشی علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، ۲- گروه آموزشی علوم پایه داروسازی، واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* ایمیل نویسنده مسوول: tnaji2002@gmail.com

چکیده

سرطان پستان شایع ترین بدخیمی و رایج ترین علت مرگ ناشی از سرطان نزد زنان است. کادهرین E مولکولی وابسته به کلسیم است و نقش اتصالات سلولی را برعهده دارد و به عنوان ژن سرکوبگر تومور در بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان پستان تعدیل می شود. از آنجایی که کادهرین E چسبندگی و توسعه ساختار طبیعی اپیتلیال و فنوتیپ آن را ارتقا می دهد، تنظیم رو به پایین آن در سلول های سرطانی با افزایش در انتقال مزانشیمی- اپیتلیالی، حرکت، تهاجمی بودن، و متاستاز کلی ارتباط دارد. این پروتئین در سطوح طبیعی در محل متاستاتیک بیان می شود و همچنین در سیتوپلاسم کارسینوم های لوبولار اولیه و متاستاتیک پستان تجمع می یابد. مطالعات نشان داده اند بیان پروتئین کادهرین E با افرادی که سرطان متاستاتیک پستان دارند وگیرنده استروژن منفی(ER-) هستند ارتباط دارد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان ، کادهرین E ، سلول های اپیتلیال پستانی، متاستاز

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

۱- مقدمه

سرطان پستان، شایعترین بدخیمی مهاجم در زنان جهان است که یک سوم از زنان سرطانی به این نوع سرطان مبتلا هستند (۱،۲). درهرسال بیش از یک میلیون مورد جدید بیماری تشخیص داده می‌شود (۳). علیرغم پیشرفت‌های چشمگیر در تشخیص و درمان سرطان پستان، مرگ و میردر نتیجه متاستاز سرطان پستان در زنان مبتلا با وجود انجام جراحی و درمان های لازم به عنوان معضل پزشکی همچنان باقی مانده است (۴). اعضای ابرخانواده کادهرین سبب تماس سلول به سلول و ارتباط در بسیاری از سیستم های اندام بدن می شوند. کادهرین متشکل از یک ابرخانواده بزرگ شامل شش گروه است: کلاسیک، چربی و daschous ، فلامینگو، پروتوکادهرین، غشاء گذر و کادهرین‌های دسموزومال. آن ها به عنوان گیرنده‌های غشاء گذر عمل می‌کنند که تاثیر متقابل هتروفیلیک و هموفیلیک وابسته به کلسیم بین سلول ها را میانجی‌گری می‌کند.

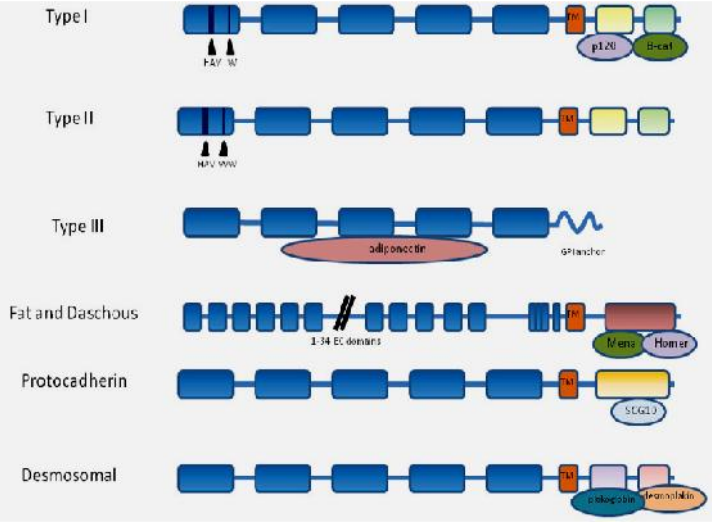
این واکنش‌ها با تاثیرات متقابل برای ارتقای توانایی سلول در تعامل با سلول‌های مجاور و همچنین برای سیگنال دهی سلول مهم هستند (۵). کادهرین E در سطوح طبیعی در محل متاستاتیک بیان می‌شود و همچنین در سیتوپلاسم کارسینوم‌های لوبولار اولیه و متاستاتیک پستان تجمع می یابد. کادهرین ها خصوصیات ساختمانی خاصی دارند که برای طبقه-بندی آن ها به کادهرین های iiنوع I، نوع II ، نوع III یا آتیپیک استفاده می شود (شکل۱).

کادهرین های نوع I یک موتیف یا نیمه هیستیدین- آلانین- والین خاص در توالی اسیدآمینه خود قبل از اولین محل پیوند کلسیم در پایانه آمینو پروتئین دارد و یک تریپتوفان تکی قبل از اولین محل پیوند کلسیم دارد که در واکنشها یا تاثیر متقابل کادهرین – کادهرین عمل می‌کند. کادهرین های نوع II حاوی نیمه (HAV) هستند اما دو تریپتوفان به جای یک تریپتوفان یافت شده در کادهرین های نوع I دارد. کادهرین های نوع III یا آتیپیکال محل های پیوند کلسیمی را دارند اما باقیمانده های HAV یا W را در توالی اسیدآمینه خود ندارند (۶). هر سه نوع کادهرین‌ها در غدد پستانی بیان می‌شوند (جدول۱).

کادهرین های نوع I که شامل کادهرین‌های اپیتلیال، نروال جفتی و شبکیه‌ایی هستند در غدد پستانی بیان می‌شوند (۱۰-۷). کادهرینE بطور استثناء در همه سلول‌های اپیتلیال پستانی بیان می‌شود، در حالی که کادهرین P نه تنها در سلول های اپیتلیال پستانی آلوئولها و مجاری بیان می‌شوند بلکه در سلولهای میواپیتلیال نیز بیان می‌شوند(۷،۹،۱۱). کادهرین N درسلولهای مزانشیمی استرومای پستان بیان می‌شوند. کادهرین R که ابتدا در شبکیه شناسایی شد، در سلولهای اپیتلیال پستان که متشکل از مجاری و لوبولها است، بیان می‌شود (۱۲). در سلول های اپیتلیال طبیعی پستان، کادهرین یک ارتباط محکم بین سلولهای اپیتلیال برقرار می‌کند و در محل جای می‌گیرد و با اجزای اتصال چسبنده واکنش می‌دهد. در اتصال چسبنده، دم سیتوپلاسمی کادهرین E محل های پیوندی را برای۷-کاتنین،P-120 و β-کاتنین ارائه می-دهد و ارتباطی بین اکتین سایتواسکلتون و مسیرهای سیگنال دهی برقرار می‌کند (۱۳). مولکولهای کادهرین E و β -کاتنین با هم شکل سلولی قطبی اپیتلیال را تثبیت می کنند.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]



شکل ۱- نمودار قسمتهای مختلف از کادهرین با ویژگی های متمایز مشخص در هر دو دمین خارج سلولی و سیتوپلاسمی(۶)

جدول ۱- شناسایی و توضیحات از کادهرین موجود در غدد پستان و تغییر در سرطان پستان (۱۴-۱۲).

کادهرین	نام	طبقه بندی	جایگزینی در غده پستانی	دخالت در سرطان پستان
CDH 1	E-cadherin	طبقه بندی نوع ۱	مجرای اپیتلیال	جهش های سوماتیک،تنظیم پایین و بیان بیش از حد
CDH2	N-cadherin	طبقه بندی نوع ۱	عصب و مزانشیمال	تنظیم بالا
CDH3	P-cadherin	طبقه بندی نوع ۱	میو اپیتلیال ، مجرای لنف و آلوئول	تنظیم بالا
CDH4	R-cadherin	طبقه بندی نوع ۱	اپیتلیال	تنظیم پایین
CDH5	VE-cadherin	طبقه بندی نوع ۲	عروق اندوتلیال	بیان بالا و نامفهوم
CDH11	OB-cadherin	طبقه بندی نوع ۲	ناشناخته	تنظیم بالا در اپیتلیال
CDH13	T/H-cadherin	طبقه بندی نوع ۳	مجرای اپیتلیوم ، اندوتلیال و سلول های ماهیچه صاف	تنظیم پایین،کاهش بیان،متیلاسیون پروموتر
CDH15	M-cadherin	طبقه بندی نوع ۳	ناشناخته	تنظیم پایین،LOH
FAT4	Protocadherin Fat4	چربی و Daschous	اپیتلیال	تنظیم پایین،متیلاسیون پروموتر
PCDH8	Protocadherin-8	پروتوکادهرین	مجرای اپیتلیال	somatic missense ،تنظیم پایین، ، حذف هوموزیگوس ،متیلاسیون LOH پروموتر
PCDH10	OL-protocadherin	پروتوکادهرین	اپیتلیال	تنظیم پایین ،متیلاسیون مکرر پروموتر
DSG2	Desmoglein-2	دسموزومال	اپیتلیال	ناشناخته
DSC3	Desmocollin-3	دسموزومال	اپیتلیال	تنظیم پایین ، متیلاسیون پروموتر

LOH : از دست دادن هتروزیگوسیتی

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

اتصال کادهرینE با β–کاتنین سبب ایجاد یک کمپلکس چسبنده کاتنین–کادهرین E می‌شود که نتیجه آن مهارعملکرد β –کاتنین در مسیر wnt مخروطی است. تقسیم شدن β –کاتنین توسط کادهرینE سبب القای بیان ژن می‌شود و سلول را به صورت تومور تهاجمی هدایت می کند (۱۴). کادهرین E به عنوان ژن سرکوبگر تومور در بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان پستان تعدیل می‌شود. از آنجایی که کادهرین E چسبندگی و توسعه ساختار طبیعی اپیتلیال و فنوتیپ آن را ارتقا می‌دهد، تنظیم رو به پایین آن در سلول های سرطانی با افزایش در انتقال مزانشیمی– اپیتلیالی، حرکت، تهاجمی بودن، و متاستاز کلی ارتباط دارد (۱۵،۱۶). سرکوبگرهای نسخه برداری متعدد مانند Zeb1, Zeb2, Snail1, Snail2 قادر هستند کادهرینE را به طرف پایین تنظیم کنند، بنابراین توانایی سلول برای حفظ خصوصیات چسبندگی مناسب را حفظ کرده و سلول را برای افزایش تهاجم و متاستاز سرطان پستان آماده می‌کنند (۱۷). کادهرین E نیز با گیرنده فاکتور رشد اپیدرم تعامل کرده و سیگنال دهی تیروزین کیناز گیرنده را سرکوب می کند که تکثیر سلول را تنظیم می کند (۱۸).

۲– بیان کادهرین E در کارسینومای اولیه پستان و متاستاز دور آن

تهاجم تومور با متاستاز متعاقب علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان است. توسعه متاستاز برای بیماران مبتلا به سرطان مهمترین فاکتور پیش بینی کننده است و همه بیماران با متاستاز دور دست در مقابل بیماری به زانو در می آیند (۲۱–۱۹). مطالعات بیشماری بیان اشتباه اتصال کادهرین E را با توسعه متاستاز در سرطان پستان و سرطان های دیگر ارتباط داده اند. فرآیند متاستاز توسط یکسری از عوامل ژنی از جمله مولکول های چسبندگیِ بین سلولی کنترل و تنظیم می شود. تضعیف اتصالات سلول–سلول و سلول – ماتریکس برای ایجاد متاستاز الزامی است . خانواده های متعددی از مولکو های چسبندگی شامل کادهرین ها ، اینتگرین ها ، مولکول های چسبندگی مرتبط با خانواده ایمونوگلوبولین ها ، سلکتین و CD 44 شناخته شده است.

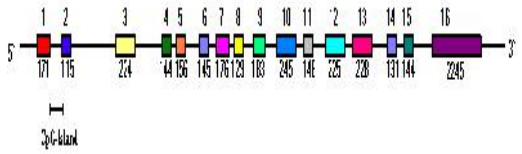
براساس این فرضیه که فقدان یا کاهش بیان این مولکول ها موجب افزایش میزان متاستازمی شود، می توان از این مولکول ها به عنوان نشانگرهای متاستاز استفاده کرد (۲۴–۲۲). اگرچه مطالعاتی نیزوجود دارد که در اثبات ارتباط بین بروز این مولکول با متاستازناموفق بوده اند (۲۵). کادهرینE یک گلیکوپروتئین غشاء گذر است که چسبندگی داخل سلولی وابسته به کلسیم را میانجی می کند و در چسبندگی سلول – سلول اپیتلیال نقش دارد (۲۸–۲۶). همچنین در تمایز و ساختمان بافتی نقش دارند . سلول های بدن در نقاط مختلف بدن، رنگ پذیری و بروز یکنواخت کادهرینE را به شکل رنگ پذیری غشاء سلولی نشان می دهند .عملکرد کادهرینE وابسته به مولکول کاتنین است که دارای سه جزء پویای α، β و γ و همچنین P120 است (۲۳،۲۴). ژن CDH1 گلیکوپروتئین کادهرینE واقع در کروموزوم 16q22.1 که یک تنظیم کننده مهم مورفوژنز است را به رمز در می آورد (۳۰،۲۹). این گلیکوپروتئین دارای ۱۶ اگزون و وزن مولکولی۱۲۰ کیلودالتون است.همچنین شامل ۵ دومین خارج سلولی حاوی توالی تکراری اسیدآمینه (تکرار کادهرین)،۱ دومین غشاء گذر ، ۱ دومین داخل سلولی است (۳۱). که به تشکیل غده،

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

لایه بندی آن و قطبی شدن آن کمک می کند (۱۵). در لایه های سلولی مختلف، یک رابطه متقابل بین سطوح بیان EC و تهاجمی شدن وجود دارد. کاهش بیان EC در تومورهای تهاجمی مری، تخمدان، و معده دیده شده است (۴۸-۵۰). ساز و کارهایی که بدان وسیله بیان پروتئین EC از بین می رود شامل جهش ژن EC و کاهش آلل نوع وحشی بوسیله از بین رفتن هتروزیگوسیتی است (۵۳-۵۱). این یافته ها نشان می دهند که EC یک ژن سرکوبگر تومور کلاسیک است (۵۱،۵۴).

در سرطان کاهش بیان کادهرینE یکی از تغییراتی است که فنوتیپ تهاجمی را مشخص می کند و داده ها از نقش آن به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور حمایت می کنند (۳۵-۳۲). مطالعات نشان داده اند که بیان کادهرینE اشتباه با کسب تهاجمی شدن و مراحل پیشرفته تر تومور برای بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان ریه، سرطان پروستات، سرطان معده، کارسینوم کولورکتال، و سرطان پستان همراه است (۴۳-۳۶). سلول های اپیتلیال طبیعی داکتال در غده پستان،پروتئین کادهرینE را در غشای سیتوپلاسمی بیان می کنند (۴۵،۴۴). بعضی از مطالعات در سرطان پستان نشان داده اند که بیان کادهرینE اشتباه با گیرنده منفی درجه بالای استروژن و کارسینوم متاستاتیک پستان ارتباط دارد، در حالی که مطالعات دیگر نتوانستند این یافته را تایید کنند (۴۷-۴۵).



شکل ۲- سازمان های ژنومی ژن انسانی کادهرینE . جایگاه اگزون ها در جعبه های رنگی با تعداد جفت باز از هر اگزون.اینترون ها اتصال خطوط هستند(۳۱).

۳- بحث و نتیجه گیری

مولکول های چسبندگی مانند کاتنین، کادهرین E و امثال آن ها به عنوان نشانگر تومور در تعیین پیش آگهی بیماری و احتمال ایجاد متاستاز برای تصمیم گیری جهت درمان کمک کننده هستند (۵۵،۵۶). به گونه ای که در زمان مراجعه برای بیمارانی که از نظر کلینیکی N_0 هستند و تغییرات واضح عوامل متاستاتیک را دارند، درمان های وسیع تری مد نظر قرار گیرد، تا در این حالت یک مرحله از بیماری جلوتر بوده و بتوان پیش آگهی و بقا را بهبود بخشید. از طرف دیگر براساس این فرضیه اثبات شده که تمام سلولهای سالم بدن نوع طبیعی مولکول های چسبنده را بروز می دهند و با شناخت نوع تغییر در مولکول های چسبندگی، می توان آنتی بادی هایی ساخت که به صورت انتخابی علیه سلول هایی با مولکول های چسبندگی تغییر یافته وارد عمل شوند و عوارض درمان جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی را با احتراز از انجام این اعمال به حداقل رسانند . این مساله افق های جدیدی در درمان سرطان پیش رو خواهد گشود. پژوهشگران می توانند با نقشه برداری هر ژن نرمال در بدن انسان، توالی غیر طبیعی دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (دی.ان.ا) را که منجر به سرطان می شود مقایسه کنند. یافته های ناشی از پروژه

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

ژنوم انسانی می تواند کمک شایانی در تعیین ژنهای سرطانی کند، باعث توسعه تست های ژنتیکی بهتر و منجر به پیشرفت در مداخلات پیش گیرنده و درمانی شود . مطمئنا در آینده، برای هر فرد این قابلیت میسر خواهد بود که با اسکن کامل ژنوم خود احتمال ابتلا به انواع بیماری ها از جمله سرطان را بیابد.

منابع مورد استفاده References

1- **Kalemi TG, Lambropoulos AF, Gueorguiev M, Chrisafi S, Papazisis KT, Kotsis A. (2005).**The association of p53 mutations and p53 codon 72, Her 2 codon 655 and MTHFR C677T polymorphisms with breast cancer in Northern Greece. Cancer Lett. 222(1):57-65.

2- **Khadang B, Fattahi MJ, Talei A, Samsami Dehaghani A, Ghaderi A. (2007).** Polymorphism of TP53codon 72 showed no association with breast cancer in Iranian women. Cancer Genet Cytogenet. 173(1):38-42.

3- **Ferlay J, Bray F, Pisane P, Parkin DM. (2001).** Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer.94(2):153-6.

4- **Uria J.A, Stahle- Bachdahi M, Fueyo A,Lopez-otin C. (1997).** Regulation of colagenaseexpression

in human breast carcinoma is mediated by stromal epithelial cell intractions. Cancer Research. 57: 4882-8.

5-**Peinado H, Portillo F, Cano A. (2004).**Transcriptional regulation of cadherins duringdevelopment and carcinogenesis. Int J Dev Biol. 48:365-375.

6- **Nelson WJ. (2008).** Regulation of cell-cell adhesion by the cadherin-catenincomplex. Biochem Soc Trans. 36:149-155.

7- **Hazan RB, Kang L, Whooley BP, Borgen PI. (1997).** N-cadherin promotes adhesionbetween invasive breast cancer cells and the stroma. Cell Adhes Commun. 4:399-411.

8- **Radice GL, Sauer CL, Kostetskii I, Peralta Soler A, Knudsen KA. (2003).** Inappropriate P-cadherin expression in the mouse mammary epithelium is compatiblewith normal mammary gland function. Diff erentiation. 71:361-373.

9- **Paredes J, Milanezi F, Reis-Filho JS, Leitao D, Athanazio D, Schmitt F. (2002).** Aberrant P-cadherin expression: is it associated with estrogen-independent growth in breast cancer? Pathol Res Pract. 198:795-801.

10- **Sommers CL. (1996).** The role of cadherin-mediated adhesion in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 1:219-229.

11- **Paredes J, Milanezi F, Viegas L, Amendoeira I, Schmitt F.(2002).** P-cadherin expression is associated with high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. Virchows Arch. 440:16-21.

12- **Agiostratidou G, Li M, Suyama K, Badano I, Keren R, Chung S, Anzovino A, Hulit J, Qian B, Bouzahzah B, Eugenin E, Loudig O, Phillips GR, Locker J, HazanRB.(2009).** Loss of retinal cadherin facilitates mammary tumor progression andmetastasis. Cancer Res. 69:5030-5038.

13- **Nelson WJ, Nusse R. (2004).** Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. Science. 303:1483-1487.

14- **Wheelock MJ, Johnson KR. (2003).** Cadherin-mediated cellular signaling. Curr Opin Cell Biol. 15:509-514.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

15- **Bracke ME, Depypere H, Labit C, Van Marck V, Vennekens K, Vermeulen SJ, Maelfait I, Philippe J, Serreyn R, Mareel MM.(1997).** Functional down regulation of the E-cadherin/catenin complex leads to loss of contact inhibition of motility and of mitochondrial activity, but not of growth in confl uentepithelial cell cultures. Eur J Cell Biol. 74:342-349.

16- **Tryndyak VP, Beland FA, Pogribny IP. (2010).** E-cadherin transcriptional down regulation by epigenetic and microRNA-200 family alterations is related tomesenchymal and drug-resistant phenotypes in human breast cancercells. Int J Cancer. 126:2575-2583.

17- **Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. (2009).** E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 inmalignant progression of cancer. Cancer Metastasis Rev .28:151-166.

18- **Fedor-Chaiken M, Hein PW, Stewart JC, Brackenbury R, Kinch MS.(2003).** E-cadherin binding modulates EGF receptor activation. Cell Commun Adhes .10:105-118.

19- **Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, Johnson J, Doyle PJ, CampbellFC, Nicholson RI, Griffiths K.(1982).** A prognostic index in primary breast cancer. Br J Cancer. 45:361-366.

20- **Rosen PR, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. (1989).** A longterm follow -up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. J Clin Oncol. 7:355-366.

21- **Danforth DN, Lichter A, Lippman ME.(1988).** The diagnosis of breast cancer. In Diagnosis and Management of Breast Cancer. Edited by Danforth Jr DN, Lichter A, Lippman ME (Eds). Philadelphia, PA: WB Saunders. 50-94.

22- **Christofori G, Semb H. (1999).**The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as tumorsuppressor gene. Trend Biochem Sci.24: 73-76.

23- **Rodrig JP, Dominguez F, Alvarez C. (2003).** Expression of E-cadherin, CD44s and CD44 V6 in laryngeal and pharyngeal carcinomas. Amer Jour Otolaryn. 6(24): 384-389.

24- **Hiroshashi S. (1998).** Inactivation of E-cadherin–mediated cell adhesion system in human cancers. Am J Pathol. 153: 333-9.

25- **Takes RP, Herman J, Schuring E. (1997).** Markers for assessment of nodal metastasis in laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 123(4):412-9.

26- **Gumbiner BM. (2000).** Regulation of cadherin adhesive activity. J Cell Biol .148:399-404.

27- **Deman JJ, Van Larebeke NA, Bruyneel EA, Bracke ME, VermeulenSJ, Vennekens KM, Mareel MM. (1995).** Removal of sialic acid from thesurface of human MCF-7 mammary cancer cells abolishes Ecadherin-dependent cell–cell adhesion in an aggregation assay. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 31:633-639.

28- **Shore EM, Nelson WJ. (1991).** Biosynthesis of the cell adhesion molecule uvomorulin (E-cadherin) in Madin-Darby canine kidney epithelial cells. J Biol Chem. 266:19672-19680.

29- **Day ML, Zhao X, Vallorosi CJ, Putzi M, Powell CT, Lin C, Day KC. (1999).** E-cadherin mediates aggregation-dependent survival of prostate and mammary epithelial cells through the retinoblastoma cell cycle control pathway. J Biol Chem. 274:9656-9664.

30- **Peifer M. (1997).** Beta-catenin as oncogene: the smoking gun. Science .275:1752-1753.

31- **T. Onder, P. Gupta, S. Mani, J. Yang, E. Lander, R. Weinberg.(2008).** Loss of E-Cadherin Promotes Metastasis via Multiple Downstream Transcriptional Pathways. Cancer Research 68. 3645-3654.

32- **Gamallo C, Palacios J, Suarez A, Pizarro A, Navarro P, Quintanilla M, Cano A. (1993).**Correlation of E-cadherin expression with differentiation grade and histological type in breast carcinoma. AmJ Pathol. 142:987-993.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

33- **Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, Lochner D, Birchmeier W.(1991).** E-cadherin-mediated cell–cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol. 113:173-185.

34- **Pierceall WE, Woodard AS, Morrow JS, Rimm D, Fearon ER. (1995).** Frequent alterations in E-cadherin and alpha- and beta-cateninexpression in human breast cancer cell lines. Oncogene. 11:1319-1326.

35- **Chen WC, Obrink B. (1991).** Cell–cell contacts mediated by E-cadherin (uvomorulin) restrict invasive behavior of L-cells. J Cell Biol.114:319-327.

36- **Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, Noguchi M, Shimosato Y, Takeichi M, Abe O.(1989).** Cadherin cell-adhesion molecules inhuman epithelial tissues and carcinomas. Cancer Res. 49:2128-2133.

37- **Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, Karthaus HF, Oosterhof GO, Debruyne FM, Schalken JA.(1994).** Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patientswith prostate cancer. Cancer Res. 54:3929-3933.

38- **Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Xue Y, Debruyne FM, Schalken JA.(1997).** Relation between aberrant alpha-catenin expressionand loss of E-cadherin function in prostate cancer. IntJ Cancer. 74:374-377.

39- **Mayer B, Johnson JP, Leitl F, Jauch KW, Heiss MM, SchildbergFW, Birchmeier W, Funke I. (1993).** E-cadherin expression in primaryand metastatic gastric cancer: down-regulation correlateswith cellular dedifferentiation and glandular disintegration. Cancer Res. 53:1690-1695.

40- **Dorudi S, Hanby AM, Poulsom R, Northover J, Hart IR. (1995).** Level of expression of E-cadherin mRNA in colorectal cancer correlates with clinical outcome. Br J Cancer. 71:614-616.

41- **Rasbridge SA, Gillett CE, Sampson SA, Walsh FS, Millis RR. (1993).** Epithelial (E-) and placental (P-) cadherin cell adhesion moleculeexpression in breast carcinoma. J Pathol. 169:245-250.

42- **Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, Takatsuka Y, Matsuyoshi N, Hirano S, Takeichi M. (1993).** Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancertissues and its relationship to metastasis. Cancer Res. 53:1696-1701.

43- **Palacios J, Benito N, Pizarro A, Suarez A, Espada J, Cano A, Gamallo C. (1995).** Anomalous expression of P-cadherin in breast carcinoma. Correlation with E-cadherin expression and pathological features. Am J Pathol. 146:605- 612.

44- **Bukholm IK, Nesland JM, Borresen-Dale AL. (2000).** Re-expression of Ecadherin, alpha-catenin and beta-catenin, but not of gammacatenin, in metastatic tissue from breast cancer patients [see comments]. J Pathol. 190:15-19.

45- **Bukholm IK, Nesland JM, Karesen R, Jacobsen U, Borresen-Dale AL. (1998).** E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenin protein expression in relation to metastasis in human breast carcinoma. J Pathol. 185:262-266.

46- **Jones JL, Royall JE, Walker RA. (1996).** E-cadherin relates to EGFRexpression and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. Br J Cancer. 74:1237-1241.

47- **Moll R, Mitze M, Frixen UH, Birchmeier W. (1993).** Differential loss of Ecadherin expression in infiltrating ductal and lobular breast carcinomas. Am J Pathol. 143:1731- 1742.

48- **Takeichi M. (1993).** Cadherins in cancer: implications in invasion andmetastasis. Curr Opin Cell Biol. 5:806-811.

49- **Tang A , Amagai M, Granger LG, et al. (1993).** Adhesion of epidermalLangerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. Nature. 361:82-85.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]

50- **Handschuh G, Candidus S, Luber B, et al. (1999).** Tumour-associatedE-cadherin mutations alter cellular morphology, decreasecellular adhesion and increase cellular motility. Oncogene. 18:4301-4312.

51- **Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, et al. (1995).** E-cadherin is atumour/invasion suppressor gene mutated in human lobularbreast cancers. EMBO J. 14:6107-6115.

52- **Vos CB, Cleton-Jansen AM, Berx G, et al. (1997).** E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an earlyevent in tumorigenesis. Br J Cancer. 76:1131-1133.

53- **Kanai Y, Oda T, Tsuda H, et al. (1994).** Point mutation of the Ecadheringene in invasive lobular carcinoma of the breast. Jpn J Cancer Res. 85:1035-1039.

54- **Vleminckx K, Vakaet L, Mareel M, et al. (1991).** Geneticmanipulation of E-cadherin expression by epithelial tumorcells reveals an invasion suppressor role. Cell. 66:107-119.

55- **Heimann R, Lan F, McBirde R, et al. (2000).** Separating favorablefrom unfavorable prognostic markers in breast cancer: the role of E-cadherin. Cancer Res. 60:298-304.

56- **Siitonen SM, Kononen JT, Helin HJ, et al. (1996).** Reduced Ecadherin expression is associated with invasiveness and unfavorable prognosis in breast cancer. Am J Clin Pathol. 105:394- 402.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-14]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1392.6.2.3.6]