

بررسی ژن های دخیل در ابتلا به رتینوبلاستوما (Rb)

Investigate the genes involved in the affliction of retinoblastoma(Rb)

Abstract

Retinoblastoma (Rb) is the most common eye cancer in children and it can be inherited. Rb is quite rare and originators from the neural retina with a significant genetic component in etiology, which occurs in approximately 1 in every 20 000 births. In children with the heritable genetic form of Rb, there is a mutation on chromosome 13, called the retinoblastoma 1 (Rb1) gene. The two most

frequent symptoms revealing retinoblastoma are leukocoria and strabismus. Eye cancer has been created by heterogeneity or compounded homozygous gene mutation of retinoblastoma. Mutation retinoblastoma generative layer in Rb1 gene increase a person's risk of cancer.

Keywords:

Eye Cancer; Rb1Gene; Retinoblastoma

سرطان چشم (Rb) یکی از بهترین میزان های مداوا در همه سرطان های دوران کودکی را دارد که از هر ۱۰ مبتلا بیشتر از ۹ نفر تا بزرگسالی بقا یافته اند (۳ و ۲). Rb می تواند در دو شکل رخ دهد: (۱) شکل ارثی که اغلب تومورها در هر دو چشم یا گاهی فقط در یک چشم هستند و (۲) یک شکل غیر ارثی که یک تومور فقط در یک چشم است. تقریباً ۵۵٪ از کودکان مبتلا به Rb شکل غیر ژنتیکی داشته اند. شکل ارثی بیماری در هر دو چشم مشخص شده است و معمولاً قبل از ۱۲ ماهگی تشخیص داده می شود، در حالی که شکل غیر ارثی بر یک چشم اثر گذاشته و بین ۲-۵ سالگی تشخیص داده می شود. حدود دو سوم از موارد، فقط یک چشم مبتلا شده؛ در یک سوم دیگر، Rb در هر دو چشم ایجاد شده است (۴). تنها دلیل بروز این بیماری جهش در ژن Rb1 عنوان شده و تا به امروز تاثیر هیچ عامل دیگری در شروع بیماری گزارش نشده است. حدود ۴۰٪ از بیماران جهش اول را به صورت رده زایا (Germline) به ارث برده اند. در بخش عمده ای از

سرطان چشم (رتینوبلاستوما) شایع ترین سرطان در کودکان است و ارثی است که در شبکه ایجاد شده و به ندرت در بزرگسالان ایجاد می شود. سرطان چشم (Rb) کاملاً نادر است و از رتینای عصبی با علت ژنتیکی نشأت گرفته و تقریباً در هر ۲۰۰۰۰ تولد زنده ۱ نفر مبتلا می شود. در کودکان مبتلا به شکل ژنتیکی ارثی Rb، یک جهش روی کروموزوم ۱۳ بنام ژن رتینوبلاستوم وجود دارد. دو علامت شایع تر این بیماری عبارتند از: لوکوکوریا و لوچی است. سرطان چشم توسط ناهمگنی یا هموزیگوتی مرکب جهش های ژن رتینوبلاستوما ایجاد شده است. جهش ها در رتینوبلاستوما لایه زایشی در ژن Rb1 زمینه ساز ابتلای فرد به افزایش خطر سرطان است.

سرطان چشم (رتینوبلاستوما) ابتدا توسط Benedict گزارش شد (۱). سرطان چشم یک بیماری دوران کودکی است که علت آن، سلول های نارس شبکه در یک یا هر دو چشم است و می تواند از زمانی که کودک به دنیا می آید تا ۵ سالگی ایجاد شود و مسوول حدود ۳٪ از سرطان ها در کودکان زیر سن ۱۵ سال است. این بیماری یک سرطان به سرعت توسعه یابنده است که در سلول های شبکه، بافت ردیابی نور در چشم گسترش یافته است. در کشورهای توسعه یافته،

ساختمان ژن Rb1

ترکیب ژن Rb1 حاوی ۲۷ اگزون و ۲۶ اینترون است. ژن Rb1 انسان در بازوی بلند کورموزم ۱۳ واقع شده است (شکل ۲). طول DNA 178,143 pb است، طول mRNA معادل 772 4 bp، طول CDS معادل 2787 pb است که ۹۲۸ اسید آمینه را کد گذاری می کند (۱۳).

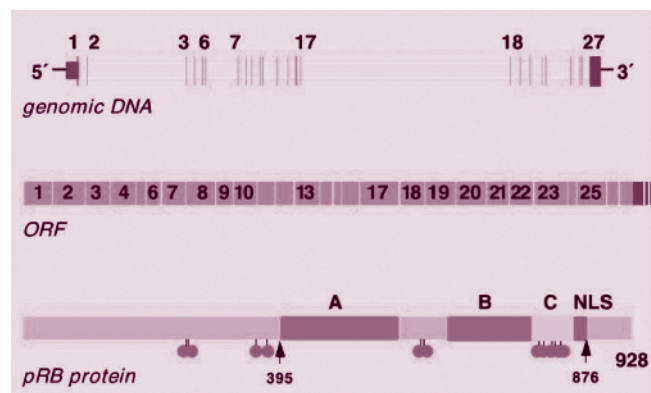
عملکرد ژن Rb1

Rb1 می تواند انواع تومور ها را مهار کرده و نقش مهمی در سرطان هایی مانند رتینوبلاستوم، سرطان ریه، استئوسارکوم، سرطان پانکراتیک و سرطان پستان داشته باشد. در مطالعات بی شماری نشان داده شده که سرکوبگر تومور Rb1 و نقش آن در چرخه سلول، تمایز سلول، سن سلول، اپوپتوزیس (مرگ برنامه ریزی شده سلولی) و سرکوب رشد با تنظیم ارتباط زیاد داشته است (۱۵ و ۱۴). Rb1 یک تنظیم کننده منفی چرخه سلول است. تنظیم سلول، چرخه ای بوده و عمدتاً توسط ترکیب E2F انجام شده و بدین وسیله مانع ادامه یافتن چرخه سلول ها از طریق چک پوینت G1-S شده است و در نهایت چرخه سلول متوقف شده است. Rb1 به عنوان عامل مهم تنظیم کننده تکثیر و تمایز سلول در نظر گرفته شده است (۱۶ و ۱۳). تنظیم کننده مهم Rb1 در تقسیم سلولی به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل کرده و به عنوان یک سرکوبگر نسخه برداری ژن های هدف E2F1 نیز عملکرد داشته است. شکل فعال و فسفوریلات شده Rb1 با E2F1 تعامل داشته و فعالیت نسخه برداری آن را سرکوب و عامل توقف چرخه سلول است (۱۷ و ۸).

رتینوبلاستومای ارثی یک سندروم پیش زمینه سرطان است و فردی که حامل جهش ژن Rb1 است، دارای ۹۰٪ خطر بالاتر ابتلا به رتینوبلاستوما است، اما افزایش احتمال ابتلا به انواع دیگر سرطان نیز هست. تشخیص این سرطان توسط فوندوسکوپی امکان پذیر شده است. اولتراسوند، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و اسکن توموگرافی کامپیوتری ممکن است در تشخیص نقش داشته باشد. در هدایت و درمان بیمار مبتلا به رتینوبلاستوما باید جوانب

این افراد جهش دوم به صورت سوماتیک در تعدادی از سلول های شبکه رخ داده و غالباً منجر به شکل گیری فرم دوطرفه بیماری شده است. بیماری این افراد می تواند به صورت یک صفت اتوزومی غالب با نفوذ بالا به نسل بعد انتقال یابد (۶ و ۵). شایع ترین و واضح ترین علامت Rb یک ظاهر غیر طبیعی مردمک، لوکوکوریا است. علائم و نشانه های شایع تر عبارتند از: زوال دید، قرمزی و التهاب چشم، تاخیر رشد و نمو. البته هیپوپيون یا چرک در اتاقک پیشین چشم، خونریزی در اتاقک پیشین چشم، گاو چشمی، سلولیت کره چشم و گزروفتالمی هم ممکن است مشاهده شود. بعضی از کودکان مبتلا به رتینوبلاستوما می توانند دچار لوچی شوند که cross eyed اطلاق می شود (۷ و ۸).

ژن Rb1 رتینوبلاستوما اولین ژن سرکوبگر تومور کلون شده است. پروتئین کدگذاری شده توسط این ژن یک تنظیم کننده منفی چرخه سلولی است. هتروکروماتین برای حفظ ساختمان کرماتین کلی توسط پروتئین کد گذاری شده تثبیت شده است. شکل فعال هیپوفسفوریلات شده پروتئین با عامل نسخه برداری E2F1 پیوند تشکیل داده است. نقص در این ژن یک علت Rb سرطان دوران کودکی، سرطان مثانه، و سارکوم استئوژنیک است. Rb یک تومور بدخیم است که از شبکه در حال نمو منشا گرفته است (۲ و ۹). جهش ها در هر دو آلل ژن Rb1 برای نمو این تومور پیش نیاز بوده و در اغلب بیماران مبتلا به Rb یک طرفه تک گیر، جهش های ژن Rb1 در سلول های سوماتیک رخ داده و به فرزندان منتقل نشده است (۱۰ و ۱۱ و ۱۲).



شکل (۲) ساختمان ژن Rb1 (۱۳).

اپیدمیولوژی و ژن Rb1 رتینوبلاستوما	
۱۰۰,۰۰۰ بروز در هر	۰.۵ (بالغ بر ۵ سال سن)
۱۰۰,۰۰۰ شیوع در هر	۱.۵ (زیر سن ۱۵ سال)
اتیولوژی	جزء ژنتیکی مهم
محل ژنتیکی	باند q14 کروموزوم ۱۳
سن شروع	فرقی نمی کند
نژاد	فرقی نمی کند
بهترین میزان مداوا	۹۵٪ - ۹۸٪ در کشورهای توسعه یافته
ترکیب ژنی Rb1	۲۷٪ گزوف و ۲۶٪ ایترون

جدول (۱) اپیدمیولوژی و ژن Rb1 رتینوبلاستوما (۱۹۶۳-۱۹۹۰)

اولیه و انتقال باید برای بیماران مبتلا به رتینوبلاستوما ارائه شود (۲۰).

نتیجه گیری

رتینوبلاستوما شایع ترین بدخیمی داخل چشمی اولیه دوران کودکی است و دراکثریت موارد قبل از ۵ سالگی تشخیص داده می شوند. رتینوبلاستوما در بزرگسالان بی نهایت نادر است. کودکان تشخیص داده شده با شکل ارثی رتینوبلاستوما که توسط جهش لایه زایشی در ژن سرکوبگر تومور Rb1 ایجاد می شود، بقای بسیار خوبی دارند، اما با افزایش خطر سارکومای مغز استخوان و بافت نرم همراه است. رتینوبلاستومای ارثی یک سندرم پیش زمینه سرطان است و دلیل بروز این بیماری جهش در ژن Rb1 عنوان شده است و تا به امروز تاثیر هیچ عامل دیگری در شروع بیماری گزارش نشده است.

منابع

1. Benedict WL. (1929). Homologous retinoblastoma in identical twins. Trans Am Ophthalmol Soc;27:173-176
2. Lohmann D. (2010). Retinoblastoma. Adv Exp Med Biol;685:220-227
3. Dimaras H, Dimba EA, Gallie BL. (2010). Challenging the global retinoblastoma survival disparity through a collaborative research effort. Br J Ophthalmol;94(11):1415-1416
4. Canty CA. (2009). Retinoblastoma: an overview for advanced practice nurses. J Am Acad Nurse Pract; 21(3): 149-155
5. Knudson AG Jr. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA. Apr; 68(4): 820-3.

مختلف بیماری در نظر گرفته شود: مانند خطر بینایی، ماهیت ارثی احتمالی بیماری، خطر تهدیدکنندگی زندگی و غیره. تخلیه چشم هنوز در بیماران یک طرفه مورد نیاز است. تصمیم برای درمان کمکی طبق فاکتورهای خطر هیستولوژیکی، تعیین شده و درمان محافظه کارانه برای حداقل یک چشم در اغلب موارد یک طرفه لازم



است: شامل لیزر به تنهایی یا ترکیب با شیمی درمانی، کرایوتراپی و براکی تراپی است. کاربرد رادیوتراپی بیم خارجی برای تومورهای چشمی بارز و پخش منتشر در وتروئوس به دلیل خطرات اثرات دیر هنگام شامل سارکومای ثانویه، محدود است. پیش آگهی زندگی مربوط به رتینوبلاستوما در بیماران مبتلا به شکل های یک طرفه یا دوطرفه رتینوبلاستوما عالی نیست. پیگیری طولانی مدت و مشاوره اولیه با توجه به خطر تومورهای