

بررسی ارتباط ژن بتا کاتنین و میکروریبونوکلیک اسید بر سرطان پستان

روش های درمانی که شامل جراحی، پرتودرمانی، هورمون درمانی، درمان های بیولوژیکی هدفمند و درمان های سیتوتوکسیک است. در این مقاله با توجه به روش های پر درد و هزینه تشخیصی و درمانی و با توجه به اینکه هیچ کدام از روش ها به صورت کامل قابل اطمینان نیستند به آینده نگرایی درمانی با روش های تهاجمی کمتر می پردازیم.

پیوند ژن *B-catenin* با سرطان پستان

نقش اساسی و کلیدی ژن *B-catenin* در شکل گیری و تکامل پستان و همچنین سرطان پستان مشخص شده است. پژوهش های انجام گرفته بر روی موش ها نشان دهنده نقش کلیدی این ژن در مراحل مختلف تکامل توده ای پستان و سلول های بنیادی است. کاهش *B-catenin* به عنوان یکی از اجزای چسبیده دیواره سلول به همراه *E-cadherin* می تواند باعث ایجاد پیشرونده های سرطان پستان باشد. همچنین انواع رسپتورهای مسیر سیگنالینگ مرسوم دارای نقش اساسی در تمایز رده های سلولی پستان دارند حتی در بلوغ نیز سیگنالینگ *Wnt/Bcatenin* دارای نقشی در تکامل و بلوغ پستان ها از طریق دخالت در عوامل هورمونی دارد. سیگنالینگ مرسوم *Wnt* جزئی ضروری در تمایز سلول های توده ای پستانی و متعهد شدن آنها است مشاهده شده که سیگنالینگ بیش از حد *Wnt1* یا حذف هایی در ژن *Bcatenin* که باعث افزایش بیان و تجمع در این ژن می شود می تواند باعث تجمع سلولی پیشروندگی آنها و یافتن خواص سلول های بنیادی شود که توانایی تشکیل کلونی توده را می دهد چنین موتاسیون هایی در سرطان پستان انسانی بوده ولی در ۴۰ درصد از تومورهای اولیه سرطان پستان افزایش تجمع *B-catenin* مشاهده می شود، که این تومورها همراه با پاسخ به درمان

سرطان پستان بیشترین سرطان تشخیص داده شده در میان زنان است. این بدخیمی دومین عامل مرگ و میر وابسته به سرطان پس از سرطان ریه به شمار می آید. در این سال ها شانس دچار شدن به سرطان پستان در زنان بالاتر رفته است. بالا رفتن میانگین زندگی، افزایش سن بچه دار شدن و شمار کم فرزندان، می تواند زمین ساز این بدخیمی باشد. سرطان پستان در ایران دارای رتبه نخست ابتلا به سرطان در زنان است. همچنین استفاده از قرص های هورمونی جهت تاخیر در دوران یایستگی نیز می تواند از دیگر علل افزایش نرخ ابتلا بالای سرطان پستان باشد (۱).

این بیماری در گام های نخست، بی نشانه بوده و با معاینه دوره ای و یا پس از از بروز نشانگان بالینی توسط ماموگرافی و در پی احساس توده در پستان می تواند تشخیص داده شود. روش های تشخیصی شامل ماموگرافی که از دوزهای پایین اشعه جهت دیدن ساختار داخل پستان استفاده می شود، که پس از چهل سالگی باید به صورت سالیانه انجام شود. از معایب ماموگرافی می توان به مثبت کاذب هایی اشاره کرد که برای بررسی بیشتر به نمونه های بیوپسی نیازمند است. از محدودیت های ماموگرافی می توان به عدم حساسیت در ۱۰۰ درصد آن اشاره کرد. یعنی گاهی در ماموگرافی تومورها دیده نمی شود. با این همه کاستی ها و مثبت های کاذب هنوز هم ماموگرافی موثرترین و کارآمدترین روش جهت شناسایی سرطان پستان است، که توان تشخیص را سال ها پیش از آغاز نشانه های بالینی را فراهم می کند. همچنین استفاده از MRI که در خانم ها با ریسک بالا، به همراه ماموگرافی در صد تشخیص را افزایش می دهد. MRI بیشتریک روش مکمل است. معاینه کلینیکی پستان در سال های ۲۰-۳۰ زندگی، هر ساله سودمند و نیاز است که با پزشک متخصص انجام گیرد. همچنین معاینه با دست خود فرد، برای دیدن هر گونه ناهنجاری و اطلاع به پزشک واجب است. روش اولترا سوند پستان که در برخی موارد کاربرد دارد ولی توصیه نمیشود که جایگزین روش ماموگرافی شود (۲).

پایین هستند. همچنین بهم ریختگی های بیانی در این ژن اغلب در سرطان های پستان شبه بازال و سه گانه منفی مشاهده می شود. این پروتئین دارای نقش دو گانه ای به عنوان فاکتور رونویسی و شرکت در دیواره سلولی دارد. در این بررسی ها نقش اساسی و اصلی سیگنالینگ Wnt و به ویژه مسیر وابسته به β -catenin در تشکیل و شکل گیری پستان اشاره شده، به طوریکه این مسیر سیگنالینگ چه در دوران جنینی در تعیین سرنوشت سلولی در بافت اپیتلیوم پستان و چه در دوران بلوغ و پس از آن نقش دارند. نقش اصلی بین این مسیر بیشتر در سلول های بنیادی پستانی است که پس از آن نیز در هنگام فعال شدن نا به جا باعث ایجاد خاصیت خود ترمیمی، نامیرایی و تمایز زدایی در پستان شده و می تواند م به سرطان های پستان بیانجامد (۳).

نقش miRNAها به عنوان مارکر در تشخیص سرطان پستان

پژوهش هایی با رویکرد استفاده احتمالی از miRNA های موجود در گردش خون، به عنوان مارکرهای زیستی و تشخیص در گام های نخستین سرطان پستان با استفاده از روش های مبتنی بر Microarray و همچنین Real time کمی و با همسنجی میزان بیان miRNA های گوناگون، مشاهده شده که نه تنها miRNA های دارای افزایش بیان در بین نمونه های کنترل و تومری تفاوت بیان داشتند، بلکه می توان از miRNA های دارای بیان کاهش یافته نیز جهت تفریق بیماران دارای سرطان پستان از افراد سالم و کنترل استفاده کرد. سرانجام برای یافتن نقش احتمالی آنها در تومورزایی و ایجاد سرطان پستان، بررسی های بیوانفورماتیکی این miRNAها در مسیر های سیگنالینگ گوناگون انجام دادند تا ژن های هدف احتمالی را شناسایی کنند و به نقش آن در سرطان پستان پی ببرند. بیشتر یافته ها نشان دهنده درگیر بودن و نقش این miRNAها در مسیر های سیگنالینگ و فرایندهای مهم سلولی و نیز آغاز و پیشروی سرطان است. در پایان امکان استفاده و توجه به miRNA های موجود در گردش خون، به عنوان روشی غیر تهاجمی جهت شناسایی سرطان پستان در گام های نخست، مورد توجه قرار گرفت (۴).

miR-200 و **miR-21** با سرطان پستان در ارتباط بوده و در عود دوباره و پیشرفت و شکل گیری سرطان پستان نقش دارند (۴). برخی مانند **miR-121** در بسیاری از سرطان های پستان دچار افزایش بیان می شوند و می تواند به عنوان مارکر تشخیصی و یا درمانی مورد استفاده قرار گیرد. زیرا که افزایش

بیان آن باعث افزایش فعالیت بسیاری از مسیر های سیگنالینگ دخیل در رشد و تکثیر سلولی می شود. سنجش اولیه بیان **miR-141** توسط روش Real time PCR نیز کاهش بیان را این miRNA را در رده ی سلولی سرطان پستان در مقایسه با رده های سلولی پستان نرمال را نشان می دهد (۵). با در نظر گرفتن نقش اساسی miRNAها به عنوان رابطی میان ژنوم و محصول حاصل از ترجمه، می توان گفت که در همه فعالیت های اساسی و حیاتی سلول از قبیل زمان بندی تکاملی، تمایز سلولی، مرگ سلولی، کنترل متابولیک، سوخت و ساز و خاموش سازی ترانسپوزون ها و دفاع ضد ویروسی نقش دارد. miRNAها به عنوان مولکول های تنظیمی در سطوح پس از رونویسی که اخیرا شناسایی شده اند توانایی کنترل و تنظیم انواع فعالیت های سلولی را دارا هستند (۶). بهم ریختگی در بیان برخی miRNAهای شناخته شده در سرطان پستان می تواند باعث مقاومت به دارو درمانی و یا حساسیت به شیمی درمانی شود مانند **miR-19**، **miR-21** و **miR-34**. برخی دیگر از اعضای این خانواده های میکرو اسید نوکلئیک ها نیز به عنوان مارکرهای احتمالی مد نظر هستند (۷).

نتیجه گیری

در روش های تشخیصی مرسوم، با نگرش به معایب این روش ها و درد ناک بودن روش های بیوپسی، هرگاه کسی ماموگرافی مشکوک داشته باشد برای پایش آسان بیماران دچار به سرطان پستان، می تواند از روش آسان تر، یعنی بررسی ژن **B-catenin** و **miRNA** به عنوان مارکر تشخیصی سرطان پستان بهره مند شد.

منابع

- 1.Desantis C., et al., Breast cancer statistics 2013. CA: a cancer journal for clinicians 1)2014.64 ,):p.52-62.
- 2.Alteri R. , C. Barnes and A. Burke, American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014 2013 ,).
- 3.Incassati, A. et al., key signaling nodes in mammary gland development and cancer: beta-catenin. Breast Cancer Res 6)2010.12,):p.213.
- 4.Zhao, H., et al. A pilot study of circulating miRNA as potential biomarkers of early stage breast cancer. PLoS one 10)2010.5,):p.e13735.
- 5.Faryal, R. , Role of miRNA in breast cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2011.12 ,):p.3175-3180.
- 6.Cai, Y., et al., A brief review on the mechanisms of miRNA regulation. Genomics proteomics & bioinformatics 4)2009.7,):p.147-157.
- 7.Singh, R. and Y.-Y. Mo Role of microRNA in breast cancer. Cancer Biol Ther 3)2013.14,):p.201-12.