

# سیگنالهای ترمیم DNA در سرطان پستان، هورمون استروژن و تنظیم آپوپتوز، آپوپتوز القا شده توسط استروژن

ریزی شده یا مسیرهای خاموشی (senescence) راه اندازی می شوند. اگر مکانیسم های ترمیم DNA ناکارآمد باشند، ناپایداری ژنتیکی ایجاد می شود که یکی از نشانه های (hallmarks) تومورزایی است. به دلیل آنکه علت و نوع آسیب DNA در انواع مختلف سرطان متفاوت است، مسیرهای اختصاصی ترمیم DNA در برخی سرطانها بیشتر فعال هستند و تغییرات این مسیرها ممکن است مشخصه انواع سرطانهای خاص باشد.

## پاسخ به آسیب DNA و سیگنالینگ گیرنده استروژن

قراردگیری مزمن در معرض استروژن، فاکتور خطری برای ایجاد سرطان پستان است. افزایش غلظت استروژن در خون با خطر بالای ایجاد سرطان پستان در زنان یائسه در ارتباط است. هورمون درمانی، یک درمان راهبردی به خوبی شناخته شده در سرطانهای پستان با گیرنده استروژنی مثبت (ER مثبت) است. مشخص شده است که سیگنالینگ ER $\alpha$  با پاسخ آسیب DNA و کینازهای اجرایی ترمیم DNA مداخله می کند که منجر به ناپایداری ژنومی می شود. هرچند مکانیسم این رویداد شناسایی نشده است. ER $\alpha$  بیان کیناز ATM را از طریق فعالسازی خانواده های miR-18a و miR-106a مهار می کند. به طور مشابه ER $\alpha$  فعالسازی ATR و سیگنالینگ ATR-Chk1 به فاز M/G2 پیشرفت چرخه سلولی را مهار می کند. از سوی دیگر، ممکن است ER $\alpha$  به طور مثبت (DNA-protein kinase C (DNA-PKc) را تنظیم کند. ER $\alpha$  می تواند به DNA-PKc متصل شود که منجر به پایداری سازی آن و فعال سازی پاسخ آسیب به DNA از طریق مسیر non-homologous end-joining می شود. در مجموع بیان ER $\alpha$  در تومورهای پستان می تواند بر ترمیم DNA تاثیر بگذارد. شواهد رو به افزایشی برای مکانیسم غیروابسته به ER $\alpha$  وجود دارد، که ایجاد سرطان پستان القا شده توسط استروژن را به پیش می راند. متابولیت های استروژن (2,3-quinone catechols و 3,4-quinone catechols) می توانند تولید گونه های واکنشگر اکسیژن را القا کنند که به نوبه ی

ترمیم آسیب DNA یک فرایند چند منظوره است که وابسته به تعامل میان چندین مسیر برای ترمیم این آسیب ها است. پیشرفت تومورزایی با افزایش نابسامانی و ناپایداری ژنتیکی هماهنگی دارد. در این باره باور بر این است که ناتوانی های ترمیم DNA، برآمده از کاستی ژنتیک، می تواند زمینه سازها همه ی تومورها باشد.

در سلول های سرطانی، چندین نوع آسیب DNA شامل بازهای Mismatched، متبله شده و اکسید شده، اتصالات عرضی داخل و میان رشته ای DNA، شکست دورشته ای DNA و اداکت های پروتئین-DNA می تواند رخ دهد. به دنبال آسیب DNA، سلولها یک یا چند مسیر شامل موارد ذیل را فعال می کنند:

Base excision repair (BER)، single strand break repair (SSBR)، nucleotide excision repair (NER)، homologous recombination (HRR)، non-homologous end-joining (NHEJ).  
ژن های کدکننده پروتئین های مورد نیاز برای هر مسیر با سرطان پستان ارتباط دارند.

## مسیر پاسخ به آسیب DNA

در سلول های انسانی، DNA پیوسته تحت بمباران عوامل آسیب رسان ژنومی است، که مایه ی آسیب آن می شوند. منبع آسیب DNA می تواند درون زاد (مانند برهمکنش با آب، محصولات جانبی متابولیسم یا گونه ای واکنشگر اکسیژن درون زاد) باشد یا توسط مواد برون زاد (مانند عوامل محیطی، اشعه یا مواد شیمی درمانی) القا شود. برای حفاظت از یکپارچگی ژنوم، چندین مسیر کمپلکس، مکمل و تا حدودی دارای همپوشانی برای شناسایی و ترمیم آسیبها تشکیل شده است.

اشکال متفاوت آسیب DNA پاسخی از شاخه ای متفاوت از این سیستم کمپلکس را برمی انگیزد. به دنبال آسیب DNA، پروتئین های حسگر متصل شده و به کینازهای نقاط واریسی چرخه سلولی و نقاط واریسی آسیب DNA سیگنال ارسال می کنند. این عمل باعث القای توقف چرخه سلولی شده و مسیر ترمیم آسیب DNA آغاز می شود. چنانچه ترمیم موفق باشد، سلول به همانندسازی ادامه می دهد، در غیر این صورت مرگ سلولی برنامه

خود باعث آسیب اکسیداتیو بازهای DNA می‌شوند. متابولیت‌های استروژن همچنین می‌توانند به طور مستقیم آسیب ژنوم را القا کنند. برای نمونه 3,4-quinones catechols می‌توانند با بازهای آدنین و گوانین برهمکنش داده و اداکت‌های 4-OH-E2/E1-1-N3 adenine and 4-OH-E2/E1-1-N7 تولید کنند که مستعد دپوریناسیون و تشکیل جایگاه‌های موتاژنیک نهفته هستند. تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و دپوریناسیون القا شده با متابولیت‌های استروژن یک منبع مهم آسیب بازهای DNA است که محرک‌هایی قوی برای فعال‌سازی ترمیم base excision هستند. این مساله می‌تواند منطقی برای هدف‌گیری سرطان پستان ER $\alpha$  مثبت با مهارکننده‌های ترمیم base excision فراهم آورد.

### سرطان‌های فامیلی

جهش در ژن‌های ترمیم DNA در سلول‌های زایا منجر به ایجاد سرطان پستان فامیلی می‌شود. هرچند میزان شیوع و نفوذپذیری جهش‌ها در این ژن‌ها بسیار متغیر است. نمونه‌هایی که بیشترین مطالعه بر روی آن‌ها انجام شده است، ژن‌هایی با نفوذپذیری بالا شامل BRCA1، BRCA2، TP53 و PTEN هستند. حدود ۵۵-۶۵٪ زنانی که یک جهش آسیب‌رسان هتروزیگوس در ژن BRCA1 و حدود ۴۵٪ زنانی که جهش آسیب‌رسان در ژن BRCA2 به ارث می‌برند تا سن ۷۰ سالگی مبتلا به سرطان پستان خواهند شد. تومور ساپرسور TP53 تنها مسئول ۱٪ سرطان‌های پستان است اما خطر بیش از ۹۰٪ ابتلا تا سن ۶۰ سالگی را در بیماران دارای جهش‌های اتوزوم غالب ایجاد می‌کند. ژن با نفوذ بالای دیگر PTEN است که آنزیم فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز را رمز می‌کند. بیان نابجای PTEN منجر به ایست چرخه سلولی و اپوپتوز تغییر یافته می‌گردد که منتج به افزایش تکثیر سلولی می‌شود.

به دنبال کشف ژن‌های با نفوذ بالا، تحقیقات آزمایش ژن‌های کاندید منجر به کشف ژن‌هایی شد که جهش در آن ژن‌ها یک افزایش حدواسط در خطر ایجاد سرطان پستان را ایجاد می‌کند. این ژن‌ها به عنوان ژن‌های بانفوذ متوسط در نظر گرفته می‌شوند. گزارش شده است که حامل‌های هتروزیگوس جهش‌های خاصی در ژن‌های ترمیم آسیب DNA شامل CHEK2، ATM، PALB2، BRIP1، BARD1، MRE11، RAD51C، RAD51D، NBS1 و FANCM منجر به افزایش متوسط در خطر ابتلا به سرطان پستان می‌گردد.

### سرطان پستان انفرادی (Sporadic breast cancer)

علاوه بر دگرگونی‌های سلول‌های زایا که در بررسی‌های فامیلی شناخته شده‌اند، جهش‌های نقطه‌ای، دگرگونی در شمار کپی‌ها، و بازاریابی‌های کروموزومی در ژن‌های پاسخ به آسیب

DNA، اکنون با سرطان پستان از طریق توالی‌یابی ژنوم‌های چندین سرطانی مرتبط شده‌اند. ۱۰٪ سرطان‌های انفرادی دارای واریانت‌های نقطه‌ای سلول زایا در ژن‌های پاسخ به آسیب DNA شامل: BRCA1، ATM، BRCA2، CHEK2، PTEN و TP53 هستند. البته وابستگی کارایی این واریانت‌ها هنوز چندان مشخص نمی‌باشد. از سوی دیگر آنالیز بازاریابی‌های کروموزومی، تغییرات کارکردی در پاسخ آسیب DNA در برخی تومورها را نشان می‌دهد. برای نمونه: بسیاری از سرطان‌های پستان سه گانه منفی دوتایی شدن‌های متوالی در در نواحی بازاریابی شده را نشان می‌دهند، در حالی‌که تومورهای معیوب BRCA1 این را نشان نمی‌دهند که این مساله پیشنهاد می‌کند که مکانیسم‌های جایگزین بازاریابی کروموزومی در این تومورها وجود دارد. همچنین برخی اثر انگشت‌های جهشی (mutational signatures) زیرگروه‌های خاص تومورها را تعیین می‌کنند و می‌توانند تکامل تومورها را نشان دهند. برخی تومورهای پستان با سه اثر انگشت که ۱B، ۲ و ۳ نامیده می‌شوند، شناسایی می‌شوند که این سه امضا به ترتیب با سن، فعالیت APOBEC و جهش‌های BRCA1/2 مرتبط هستند. امضای 1B (مرتبط با سن) با جهش‌هایی که به آهستگی و به طور مداوم در طول زندگی افراد کسب شده‌اند سازگار است. افزایش فعالیت خانواده APOBEC سیتیدین دامینازها می‌تواند برای امضای ۲ در نظر گرفته شود. سیتیدین دامینازها سیتیدین را به یوراسیل تبدیل می‌کنند و فعالیت آن‌ها با ترمیم base excision مرتبط است. امضای ۳ معمولاً با جهش‌های غیرفعال کننده در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 مرتبط است. هرچند عدم وجود جهش در این ژن‌ها در سلول‌های زایای بسیاری از بیماران، عدم حضور نوترکیب‌های هومولوگوس عملکردی یا مسیرهای non-homologous end-joining تغییر یافته در بیماران دارای امضای ۳ را پیشنهاد می‌کند.

سرطان‌ها با دارا بودن جهش‌های فراوان یا تغییرات عمده در تعداد کپی مشخص می‌شوند و به ندرت هر دو مورد وجود دارد. سرطان پستان در دسته‌ای قرار می‌گیرد که در آن عمدتاً تغییرات تعداد کپی وجود دارد. گروهی متمایز از این تومورها دارای تغییرات تعداد کپی در تنظیم چرخه سلولی یا مسیرهای پاسخ به آسیب DNA هستند که می‌توانند به غیرفعال سازی BRCA1 و BRCA2 و افزایش بیان تنظیم کننده میتوز یعنی AURKA مرتبط باشند.

### بنمایه‌ها:

- 1.Caldon CE. Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Front Oncol* 106:4;2014.
- 2.Ali R, Rakha EA, Madhusudan S, Bryant HE. DNA damage repair in breast cancer and its therapeutic implications. *Pathology*. 2017 Feb 65-156:(2)49;1.
- 3.Okoh V, Deoraj A, Roy D.
- 4.M. Clemons, P. Goss, Estrogen and the risk of breast cancer, *N. Engl. J. Med.* 276 (2001) 344.