

یگانه گل دوست^۱، دکتر طاهره ناجی^۲

۱. گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین،

علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

۲. استادیار گروه علوم پایه داروسازی، دانشکده داروسازی، علوم پزشکی تهران

بررسی ارتباط و اهمیت P53 در سرطان پستان

نمی شود، بلکه سرطان وقتی روی می دهد که جهش در ژن های کلیدی رخ دهد. ژن های کلیدی سه دسته اند: ۱. پروتئوآنکوژن ها که مسئول شروع، پیشبرد رشد و تقسیم سلولی هستند. ۲. ژن های سرکوب کننده تومور (Gene Suppressor Tumor) که مهارکننده رشد سلولی هستند و عملکرد طبیعی این ژن ها، سلول را از تقسیم شدن باز می دارد (۳). ژن های ترمیم کننده DNA که مسئول ترمیم آسیب های وارد به ساختار ژنتیکی سلول هستند (۵).

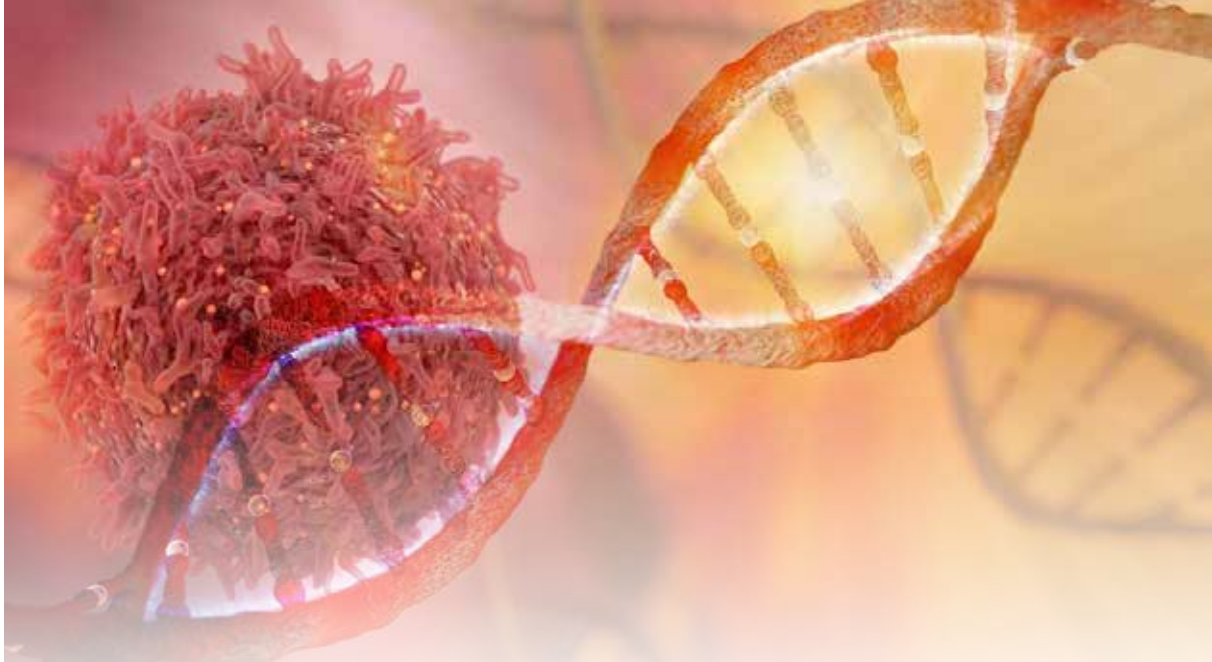
حدود ۵ تا ۱۰ درصد علت سرطان های پستان ناشی از عوامل ژنتیکی است. در سرطان پستان، تعدادی از ژن های سرکوب کننده تومور دچار جهش می شوند، که یکی از مهم ترین آن ها ژن p53 است. جهش های این ژن با تسریع رشد تومور، افزایش آنژیوژنز، اختلال در روند آپوپتوز و مقاومت درمانی همراه است. اعتقاد بر این است که پایداری پروتئین p53 در سلول های سرطانی نشانه ای از جهش ژن p53 است، که در ایجاد تومور و گسترش آن ایفای نقش می کند. مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر نشان می دهد که بیان ژن p53 در سرطان پستان می تواند به عنوان یک عامل مهم در پیش آگهی بیماری نیز مطرح باشد (۶).

P53، یک فاکتور رونویسی فسفوپروتئینی است که بیان بیش از ۲۵۰۰ ژن هدف را تنظیم می کند و در فرآیندهای مختلف سلولی از جمله حفظ ثبات و پایداری ژنوم، طول عمر، متابولیسم و مهم تر از همه سرکوب تومور درگیر است (۴). ژن p53 در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ (17p) واقع است و اطلاعات مربوط به فسفوپروتئین هسته ای

سرطان پستان یکی از مهم ترین تومورهای بدخیم در دنیا است و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در خانم ها است (۱). یکی از عوامل مهم در بروز سرطان پستان تغییرات ژنتیکی است. یک تغییر ژنتیکی مهم در سرطان پستان غیر فعال شدن ژن های سرکوبگر تومور (Tumor Suppressor Genes) است. در سرطان پستان جهش در ژن p53 که یک ژن سرکوبگر تومور است روی کروموزوم 17p مشاهده می شود. میزان بالای جهش در ژن p53 تأکیدی بر نقش مهم این ژن در روند تومورزایی سرطان پستان است و تغییرات این ژن به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده مفید در پیشگیری و درمان سرطان پستان محسوب می شود (۲).

سرطان بیماری است که با تغییر شکل طبیعی سلول به وسیله جهش ژنی در DNA آغاز می شود (۳). سرطان پستان، شایع ترین سرطان در زنان در کشورهای پیشرفته و در روند پیشرفت است. هر ساله بیش از ۱/۱ میلیون زن در گستره جهانی با سرطان پستان شناسایی می شوند و بیش از ۴۱۰ هزار نفر از آن ها بر اثر این بیماری فوت می کنند. در کشور ما نیز سرطان سومین عامل مرگ و میر بوده و ۳۰۰۰۰ ایرانی هر ساله به علت سرطان می میرند. سرطان پستان یکی از فراوان ترین بدخیمی ها در میان زنان ایرانی است و میزان شیوع آن در کشورمان رو به افزایش است (۴).

سرطان وقتی ایجاد می شود که ژن های درون یک سلول طبیعی دچار جهش (Mutation) شوند. جهش بطور تصادفی یا در اثر عواملی که جهش زا (Mutagen) نامیده می شوند، القاء می شود. برخی مواد شیمیایی یا اشعه های مضر از جمله جهش زاها هستند. در هر سلول انسان در حدود ۳۵۰۰۰ ژن وجود دارد. جهش در یک ژن باعث ایجاد سرطان



را ترمیم کند، P53 به سلول فرمان خودکشی یا Apoptosis می دهد تا ژن های جهش یافته به سلول های دختری منتقل نشوند. آسیب به ژن P53 در بیشتر موارد به صورت اکتسابی در طول زندگی فرد رخ می دهد، ولی در موارد نادری در حدود ۱٪ موارد سرطان های تک گیر پستان (Sporadic Breast Cancer) را شامل می شود. ژن جهش یافته P53 از پدر و مادر به فرزندان به ارث می رسد که باعث ایجاد سندرومی به نام Fraumeni - Li می شود که استعداد مبتلا شدن به سرطان ها و منجمله سرطان پستان را از سنین پائین خواهند داشت (۵).

پروتئین p53 در سیتوپلاسم و هسته نقش های اختصاصی ایفا می کند، یعنی در سیتوپلاسم تنش سلولی (آسیب DNA، انکوژن های فعال شده، هایپوکسی، فقدان ریونوکلوئوتیدی و فرسایش تلومر) را نشان می دهد. اما در هسته پاسخ های سلولی مانند آپوپتوز، توقف چرخه سلولی، ترمیم DNA، تمایز، پیری و مهارگ زایی را موجب می شود (۷).

چندین پلی مورفیسم ژنی در ژن P53 وجود دارد. یکی از این پلی مورفیسم ها کدون ۷۲ است که بر روی اگزون ۴ ژن P53 قرار دارد، این کدون دو آلل متفاوت دارد که اسید آمینه ی آرژینین و یا پرولین را در پروتئین P53 تولید می کنند. با توجه به نتایج تحقیقات و پژوهش هایی که در سرطان پستان انجام شده، این احتمال داده می شود که در فرآیند تغییر بافتی که منجر به بدخیمی غده پستان می شود، نوع خاصی از ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 تاثیر بیشتری دارد که از یک ناحیه تا ناحیه دیگر می

p53 را در خود دارد که موجب بیان ژن های هدف می شود. فرآورده این ژن ها، چرخه سلولی را در G1 و با ممانعت از فعالیت کمپلکس های cdk2-سایکلین D و cdk2-سایکلین E متوقف می کند و بدین ترتیب، موجب مهار آنزیم های کینازی وابسته به گروهی از پروتئین ها به نام سایکلین می شود (۷). پروتئین p53 طبیعی شامل ۳۹۳ آمینو اسید و چندین دمین ساختاری - عملکردی است که عبارت از: دو دمین فعال کننده رونویسی در انتهای آمین، یک دمین غنی از پرولین، دمین مرکزی متصل شونده به DNA و دمین های تترامریزاسیون و پایه در انتهای کربوکسیل است (۴).

ژن P53 در حالت طبیعی به سلولی که DNA آن دچار آسیب شده باشد، فرمان توقف تکثیر می دهد تا آسیب وارده را اصلاح نماید، و اگر سلول نتواند آسیب وارده را اصلاح نماید، فرمان خودکشی (Apoptosis) را صادر می کند. اگر ژن P53 آسیب ببیند و عملکردش مختل شود، سلولی که DNA آن آسیب دیده به تکثیر خود ادامه می دهد و سلول های غیرطبیعی بیشتری تولید می شود. به همین دلیل به P53 فرنام هایی چون «نگهبان ژنوم»، «ژن فرشته نگهبان» و «استاد نگهبان» داده اند، که با کارایی خود در مرحله G1-S در چرخه سلولی، از سلول در برابر آسیب حمایت می کند (۷و۵).

P53 یک نقش محوری در کنترل چرخه سلولی به عهده دارد، چرا که عملکرد طبیعی این ژن نه تنها باعث تشخیص موارد آسیب وارده به DNA می شود، بلکه سلول را وادار می کند که وارد یک مرحله «وقفه» یا Break شود تا بتواند آسیب را ترمیم نماید. اگر سلول نتوانست آسیب DNA خود



ژنتیکی و اپی ژنتیکی مربوط به آن سرطان است تا بتوان با طراحی منطقی داروهای ترکیبی، مولکول‌ها و مسیرهای تغییر یافته را هدف قرار داد (۷). در سرطان پستان جهش ژن p53 رویدادی شایع است و در ۲۰ تا ۵۰ درصد موارد، پروتئین p53 در آن مثبت است. ارزیابی مارکربیولوژیک p53 می‌تواند با کمک در تخمین پیش آگهی بیماران، در انتخاب روش درمانی در افرادی که در مرحله بالینی یکسانی هستند، مؤثر باشد (۸).

منابع:

۱. گل محمدی ر، نمازی م. بررسی نقش سرطان زایی ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن p53 در کارسینومای مهاجم مجرای سرطان پستان. دوماه نامه فیض. ۱۳۹۲؛ ۴(۱۷): ۳۹-۲۹.
۲. اعتمادی ک، مهدی پور پ. بررسی مولکولی جهش‌های ژن p53 در بیماران مبتلا به سرطان پستان با روش غیررادیواکتیو PCR-SSCP. مجله پزشکی بالینی ابن سینا (مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمان همدان). ۱۳۸۱؛ ۹(۴): ۶۵-۷۰.
۳. خادمی م، سجادی هزاوه م. سرطان پستان: یک مطالعه پدیدارشناسی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک. ۱۳۸۸؛ ۱(۴۶): ۲۹-۳۹.
۴. پولادی ن، حسین پور فیضی م، خانی ح. بررسی جهش در آگزون‌های هفت و هشت ژن TP53 در بیماران آذری مبتلا به سرطان پستان. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۳۹۴؛ ۱۹(۲): ۱۸-۲۵.
۵. میرمالک ع، الهام کنی ف. کاربرد بالینی بیولوژی سرطان پستان مروری بر مقالات و منابع پزشکی. نشریه جراحی ایران. ۱۳۸۸؛ ۱(۱): ۱۷-۱.
۶. گل محمدی ر، پژمان اکبر. بیان ژن p53 با شاخص‌های بافتی و آسیب شناسی در سرطان پستان. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار. ۱۳۸۹؛ ۱۷(۲): ۱۲۳-۱۲۸.
۷. نوری دلویی م، عبدالله زاده ر. نقش p53 در آپوپتوز و درمان سرطان. افق دانش. ۱۳۹۳؛ ۲۰(۳): ۱۹۱-۲۰۲.
۸. فاخری ت، نجفی ب، فداکار سوتی غ. بررسی ارتباط p53 با برخی از عوامل پاتولوژیک بالینی و گیرنده‌های استروئیدی در بیماران سرطان پستان. مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان. ۱۳۸۵؛ ۱۵(۵۸): ۱-۶.

تواند متفاوت عمل کند، که مشخص کردن آن می‌تواند در تعیین پیشرفت، پیش آگهی و درمان، راهنما و کمک کننده باشد (۱). از ۵۶۰ نوع جهش متفاوت که در ژن p53 دیده شده است در مجموع بیش از ۹۰٪ در آگزون ۸-۵ مشاهده گردیده است. در ژن p53 شش نقطه داغ برای موتاسیون وجود دارد، که سه تای آن‌ها در آگزون ۷ (کدون‌های ۲۴۵، ۲۴۸، ۲۴۹) قرار دارد. لذا به نظر می‌رسد آگزون ۷ یکی از مستعدترین نقاط ژن p53 برای بروز موتاسیون باشد (۲).

بر اساس نوع تغییر ژنتیکی ایجاد شده در p53 در سلول‌های توموری و سالم، ترکیبی از داروهای متفاوت را به کار می‌برند. برای نمونه در تومورهای با p53 طبیعی، پرتو-شیمی درمانی می‌تواند در ترکیب با داروهای فعال کننده p53 مورد استفاده قرار گیرد. یا ترکیبی از پرتو-شیمی درمانی با داروهایی که موجب بازیابی فعالیت p53 جهش یافته می‌شوند، یا داروهایی که از طریق سازوکار کشندگی سنتزی عمل می‌کنند، موجب افزایش کارایی داروها علیه تومورهای می‌شوند که p53 جهش یافته دارند. افزون بر این، با فهم بهتر از مسیرهای پیام‌رسانی که p53 در آنها درگیر است، می‌توان پروتئین‌های بالادست یا پایین دست جدیدی را کشف کرد که به عنوان اهدافی برای داروهای جدید عمل کنند. سرانجام می‌توان گفت که با شناسایی و فهم بهتر مسیرهای پیام‌رسانی که ژن فرشته نگهبان یعنی p53 از طریق آن‌ها موجب مهار سرطان زایی می‌شود، می‌توان داروهای تازه‌ای را تولید کرد که به کمک آن‌ها با توان هرچه بیشتر به نبرد با سرطان پردازیم (۷).

نتیجه گیری

برای درمان موثر هر سرطان، نیاز به فهم دقیقی از تغییرات