



الهویردی قنبری^۱، کیانا گلشنی^۲

۱. دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) میکروبیولوژی، گروه علوم پایه،

زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان

۲. دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

مروری بر کلیات و تازه های سرطان سینه

قرون وسطی تا بیش از ۱۳۰۰ سال پذیرفته شده بود که در این مدت، برداشت تومور به دلایل مذهبی ممنوع بود، لذا دانش انسان پیرامون ماهیت تومور محدود شده بود.

جالینوس از انواع تومورها و منشأ آن ها سخن گفته است و آن ها را در سه دسته متمایز کرده است. onkoi که توده ها و برآمدگی های سرتاسری است، karkinos که شامل زخم های سرطانی است و karkinomas که شامل سرطان هایی است که منجر به ایجاد زخم نمی شود. (۷) سلول های سرطانی در اندام های مختلف، بافت های متفاوت و همچنین سلول های مختلف می تواند ایجاد شود. از دیدگاه دانشمندان، امروزه مرگ و میر ناشی از سرطان به سرعت قابل توجهی در حال افزایش است به طوری که یکی از سه عامل اصلی مرگ و میر به شمار می رود. یکی از مهم ترین بیماری هایی که همواره سلامت زنان را تهدید می کند ابتلا به سرطان سینه، رحم و تخمدان است.

سرطان پستان

سرطان پستان دومین سرطان رایج در دنیا است. این سرطان بیشتر در میان بانوان رایج است در مردان هم به نسبت خیلی کم گزارش می شود. طوری که آمارها نشان می دهد، از هر هشت زن در دنیا یک نفر به این بیماری مبتلا می شود. در سال ۲۰۲۰ سرطان پستان بعنوان شایع ترین نوع سرطان از سرطان ریه پیشی گرفت. سرطان پستان در هر کشوری از جهان رخ می دهد و می تواند هزینه را که بعد از بلوغ است را مبتلا کند ولی میزان شیوع آن با افزایش سن، افزایش می یابد. کلید بهبودی و کاهش میزان مرگ و میر بستگی به تشخیص زود هنگام بیماری دارد و زنان مبتلا به سرطان پستان هرچه زودتر بیماری را تشخیص دهند، میزان پاسخ به درمان یا موفقیت پاسخ به درمان افزایش خواهد یافت. نتایج مطالعات پژوهشگران نشان می دهد که

واژه سرطان به خانواده بزرگی از بیماری ها اطلاق می شود که شامل رشد غیرطبیعی سلول ها است و این سلول ها این قابلیت را دارند که به سایر نقاط بدن گسترش یابند و به آن حمله کنند. طی این بیماری، زیرمجموعه ای از نئوپلاسم ها شکل می گیرد. یک نئوپلاسم یا تومور درواقع دسته ای از سلول ها است که طی یک رشد غیرقابل کنترل به وجود آمده و معمولاً در نهایت به تشکیل یک توده می انجامد؛ البته برخی سرطان ها به صورت توده نیستند. اما این توده یا سلول سرطانی می تواند در سرتاسر بدن گسترش یابد. این بیماری در هر قسمت از بدن مانند خون، پوست، سیستم گوارش، سیستم ادراری تناسلی، استخوان، ماهیچه، چشم و ... ممکن است آغاز شود و در مراحل پیشرفته به سایر نواحی بدن گسترش یابد. بسته به این که توده تشکیل شده در کدام بخش از بدن باشد، علائم ظاهر شده نیز متفاوت خواهد بود.

تاریخچه سرطان

کهن ترین مدارک مکتوبی که از ابتلای انسان ها به سرطان حکایت می کند، مربوط به آثاری است که در قرن نوزدهم در مصر کشف شد، به خصوص نوشته های Edwin Smith و George Ebers بود. قدمت این نوشته ها حدود ۱۵۰۰ تا ۱۶۰۰ پیش از میلاد است که قطعاً اطلاعات آن مربوط به چندین سال قبل است. می توان نوشته های Smith را اولین مدارک گزارشات سرطان سینه دانست چرا که به تومورهای ناحیه قدامی سینه اشاره می کند. او اظهار می کند که اگر این تومورها دردناک شود و سرتاسر سینه گسترش یابد، دیگر شانس برای درمان وجود نخواهد داشت.

بقراط، که آن را پدر پزشکی می نامند معتقد بود بدن انسان از ۴ نوع مایع تشکیل شده است شامل خون، بلغم، صفرا و زرد و صفرا سیاه. به عقیده بقراط، عدم تعادل این ۴ عامل در بدن انسان منجر به بیماری های مختلف خواهد شد و تجمع صفرا سیاه در یک اندام خاص به سرطان خواهد انجامید. این تفکر در

سرطان پستان متاستاتیک

سرطان پستان متاستاتیک که سرطان پستان در مرحله ۴ (بالاترین مرحله) یا سرطان پیشرفته پستان است، سرطانی است که به سایر قسمت های بدن گسترش یافته باشد. سرطان متاستاتیک پستان که مرحله چهارم سرطان پستان نامیده می شود، یکی از مراحل سرطان پستان است که در بخش های دیگر بدن مانند کبد، مغز، استخوان ها یا ریه ها گسترش یافته است. سلول های سرطانی می تواند از تومور اصلی پستان جدا شود و از طریق جریان خون یا سیستم لنفاوی که مجموعه بزرگی از گره ها یا رگ هاست، به قسمت های دیگر بدن منتقل شود.

عوامل مهم در سرطان پستان

با توجه به تنوع نوع سرطان، نمی توان گفت که کدام عامل به عنوان فاکتورهای ریسک یا زمینه ساز سرطان است ولی با توجه به تجربیات و مطالعات صورت گرفته، عواملی مانند افزایش سن، سابقه خانوادگی، بیماری های زمینه ای، تغییرات فیزیولوژیک، در معرض اشعه ها قرار گرفتن و جهش ژنتیکی می تواند در ایجاد سرطان دخیل باشد. امروزه با توجه به پیشرفت جوامع و مشکلات روزمره، فاکتورهای مساعدکننده ای مثل تغذیه، در معرض اشعه ها قرار گرفتن، زمینه را برای جهش ژنتیکی محیا کردند و می توان گفت به عنوان یکی از فاکتورهای مهم در ابتلا به سرطان به شمار می رود. آنچه که در مطالب بالا اشاره شد عوامل مختلفی در ایجاد سرطان پستان نقش دارند که یکی از عوامل می تواند ژنتیکی باشد. تقریباً ۱۵-۱۰ درصد عامل ایجاد سرطان پستان به دلیل عوامل ژنتیکی است.

اپیدمیولوژی سرطان پستان در ایران و جهان

طی دهه های اخیر با وجود موفقیت هایی در زمینه کنترل و پیشگیری از بیماری های واگیر، میزان بروز و شیوع بیماری های غیرواگیر بطور قابل توجهی افزایش یافته در این بین، در برخی از کشورها سرطان بعد از بیماری های قلبی عروقی دومین علت مرگ و میر به شمار می رود (۱۷).

سرطان سینه شایع ترین سرطان در میان زنان دنیا است و هر ساله در حدود ۱/۶۷ میلیون مورد آن گزارش می شود. این بیماری پنجمین عامل مرگ ناشی از سرطان زنان ایرانی به حساب می آید و سالانه ۸۵۰۰ مورد جدید در کشور گزارش می شود. سرطان سینه در زنان ایرانی در مقایسه با کشورهای غربی، حداقل یک دهه زودتر و در مراحل پیشرفته تر بروز می کند. خطر ابتلا به زن (تا سن ۸۵ سالگی) به سرطان سینه در سال ۱۹۴۰، ۵٪ یا یک در ۲۰ است؛ خطر ابتلا به سرطان سینه در حال حاضر ۱۳/۴٪ و یا بیشتر از یک در ۸ است.

سرطان پستان بیشتر در زنان بالای ۴۵ سال اتفاق می افتد، اما امروزه شاهد بروز سرطان پستان در زنان کمتر از ۴۰ سال نیز هستیم. لازم به توضیح است اساس بیماری های سرطانی این است که بلافاصله و در زمان کمتر خور را نشان نمی دهد بلکه مدت زمانی نیاز است تا علائم بیماری نشان داده شود، به همین دلیل است که یکی از نگرانی های بزرگ سازمان بهداشت جهانی، مقابله با سرطان به عنوان یکی از ۳ عامل اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می رود. سرطان پستان انواع مختلفی دارد. نوع آن بستگی به این دارد که کدام نوع از سلول های پستان دچار این اختلال شده اند. این سرطان ممکن است از جاهای مختلفی در پستان آغاز شود.

انواع سرطان پستان

کارسینوم مجاری شیری درجا (Ductal carcinoma in situ) نوعی سرطان پستان غیرتهاجمی است که از مجاری شیری شروع می شود و به این دلیل که به بافت سالم اطراف پستان سرایت نمی کند به آن سرطان غیرتهاجمی می گویند. این بیماری معمولاً خطر مرگ ندارد، اما مبتلایان به آن به نسبت افراد سالم ریسک بالاتری برای ابتلا به سرطان پستان تهاجمی در سال های بعد دارند.

سرطان غدد شیری پستان

سرطان مجاری شیری یا همان کارسینوم شیری مهاجم (Invasive ductal carcinoma)، شایع ترین نوع سرطان پستان است که حدود ۸۰ درصد تمام سرطان های پستان را به خود اختصاص می دهد. سرطان مجاری شیری از مجاری شیری موجود در پستان شروع می شود که شیر را از غدد شیری (لوبول ها) به نوک پستان می رسانند. این نوع سرطان پستان به بافت های اطراف پستان هم انتشار پیدا می کند.

سرطان التهابی پستان

سرطان التهابی پستان به ندرت باعث ایجاد توده های پستان می شود و ممکن است در ماموگرافی نیز رویت نشود. معمولاً این نوع از سرطان های پستان، باعث به وجود آمدن توده ای مشخص در بافت پستان نمی شود و نمی توان آن را به وسیله ی خود آزمایی و حتی ماموگرافی به سادگی تشخیص داد. با این وجود به دلیل تغییرات واضح در پوست پستان، در صورت مراجعه به موقع و استفاده از سونوگرافی، در صورت ابتلا به بیماری، می توان به سرعت وجود یا عدم وجود بیماری را تایید کرد. علائم سرطان التهابی پستان به سرعت به وجود آمده و گسترده می شود. در واقع بیماری می تواند به سرعت پیشرفت کند.

علائم سرطان پستان

علائم سرطان پستان را می توان در دو گروه دسته بندی کرد. گروه اول علائم مربوط به مراحل اولیه که از نظر درمانی خیلی مهم است و بر عقیده پزشکان اگر سرطان پستان در مراحل اولیه تشخیص به موقع و قطعی داده شود، پاسخ به درمان بیشتر می شود و همچنین نیاز به درمان های تهاجمی مثل عمل جراحی نیست. علائم سرطان پستان به نوع سلول های سرطانی نیز بستگی دارد. علائمی مانند (احساس توده، تغییرات فیزیولوژیک قسمت های مختلف پستان، وجود ترشحات، احساس درد در نواحی مختلف پستان، احساس خارش و التهاب در ناحیه سینه، تغییر رنگ در ناحیه سینه، قرمز تر شدن سینه، وجود درد یا گودی در نوک پستان، افزایش اندازه یا تغییر در شکل پستان ها، تغییرات پوستی در ناحیه پستان) را می توان در سرطان پستان مشاهده کرد.

با وجود اینکه سرطان پستان در آقایان به ندرت دیده می شود، اما به هر حال امکان رخ دادن آن صفر نیست. سرطان پستان به همان اندازه ای که در زنان جدی گرفته می شود باید در مردان نیز به آن توجه جدی شود. علائم سرطان پستان در آقایان مشابه سرطان در خانم هاست و سرطان پستان در آقایان با علائمی متعددی از قبیل (وجود توده اغلب همراه با درد در پستان، ضخیم شدن پوست، تغییراتی در رنگ پوست پستان و نوک پستان، خروج ترشحات خونی و مایعات چرکی از نوک پستان) می تواند داشته باشد.

ژن های مستعد کننده ابتلا به سرطان پستان

مطالعات نشان داده است که ژن های مختلفی در ایجاد سرطان پستان می توانند نقش داشته باشند. ژن های BRCA1 و BRCA2، TP53، PTEN، CDH1، Palb-2 از مهمترین عوامل ژنتیکی در ایجاد سرطان پستان است.

ژن های BRCA1 و BRCA2 تنها مسئول ۲۰ درصد مجموع عوامل ژنتیک است. از دیگر ژن های مستعد ابتلا به بیماری سرطان پستان که میزان ۵۰ درصد از عوامل ژنتیکی را به خود اختصاص داده است ژن PTEN است. مطالعات اخیر نشان می دهد که ژن BRCA2 و Palb-2 ژن های مستعد ابتلا به سرطان پستان با میزان خطر بالا است.

ژن BRCA1 (Breast Cancer type1 susceptibility Protein)

پروتئین ۱ مستعدکننده به سرطان پستان، BRCA1 و BRCA2 به عنوان مستعدترین ژن های ابتلا به سرطان پستان شناخته شده و چندین عملکرد سلولی دارد که از جمله شامل نقش حیاتی در تعمیر DNA هومولوگ است.

در بسیاری از کشورهای پیشرفته و در حال پیشرفت سرطان به عنوان یکی از مهم ترین مشکلات بهداشتی محسوب می شود. در این میان، شیوع سرطان پستان حدود یک سوم از تمامی سرطان های زنان را تشکیل می دهد و دومین سرطان شایع بعد از سرطان ریه و شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است. سرطان پستان شایع ترین بدخیمی زنان در سراسر دنیا است و بروز سرطان پستان در زنان ایرانی رو به افزایش است. ۰/۸٪ موارد جدید سرطان پستان در مردان روی می دهد و موجب ۰/۲٪ مرگ ناشی از سرطان می شود. سن متوسط این سرطان در مردان ۶۳ سال است. یکی از سرطان های شایع زنان در ایران مربوط به پستان است و مجموع مبتلایان به سرطان پستان در ایران ۴۱ هزار نفر است و سالیانه بیش هزار بیمار به این تعداد اضافه می شود. مطالعات نشان می دهد که بیش از ۴۰٪ از مبتلایان در بازه سنی ۳۸-۵۱ سال هستند. میزان بروز سرطان پستان در ایران به میزان ۳۱ مورد جدید در هر ۱۰۰,۰۰۰ زن در سال است که برابر ۶۰۰۰ مورد جدید در هر سال است. شیوع این بیماری در کشورهای آسیایی پایین تر از کشورهای در حال توسعه است اما در این کشورها نیز رو به پیشرفت است.

آمارهای مختلفی از ابتلا به سرطان پستان در ایران گزارش شده است که در یکی از این امارها میزان خام بروز کانسر پستان در ۲۲/۴٪ در هر ۱۰۰ هزار زن برآورد شده و داده های موجود حکایت از آن دارد که بیماری در ایران روند افزایشی در پیش گرفته و از سال ۱۳۸۰ به بعد مقام اول را در بین سرطان های ثبت شده برای زنان در سطح ایران را به خود اختصاص داده است. در یکی دیگر از گزارش های وزارت بهداشت ایران در طول چهارده اخیر، افزایش میزان بروز سرطان پستان، آن را در زمره شایع ترین بدخیمی زنان ایرانی قرار داده است و زنان ایرانی را یک دهه زودتر از هم تاهایشان در کشورهای پیشرفته تحت تأثیر قرار می دهد. میزان ابتلا به سرطان پستان در زنان ایرانی ۲۷ مورد در صد هزار نفر است. میزان بقای ۵ ساله این بیماران در مراکز مختلف بین ۵۰ تا ۸۵ درصد و میزان بقای کلی ۷۰ درصد است. بروز سرطان پستان در ایران در مطالعات مختلف از ۱۲ مورد در صد هزار نفر در استان اردبیل تا ۲۳ مورد در صد هزار نفر در استان آذربایجان شرقی ذکر شده است. در گزارش کشوری ثبت سرطان در سال ۱۳۸۷، سرطان پستان همچنان در زنان شایع ترین سرطان است و با میزان بروز استاندارد شده سنی ۳۲ شایع تر از سرطان پوست است. سرطان پستان در استان های مختلف دارای پراکندگی یکسانی است.

این سرطان در همه استان ها به غیر از استان های اردبیل و کهگیلویه و بویراحمد در رتبه اول قرار دارد. در استان اردبیل سرطان پستان بعد از سرطان مری و معده رتبه سوم و در استان کهگیلویه و بویراحمد بعد از سرطان پوست رتبه دوم را دارد.



نوترکیبی هومولوگ مورد نیاز است.

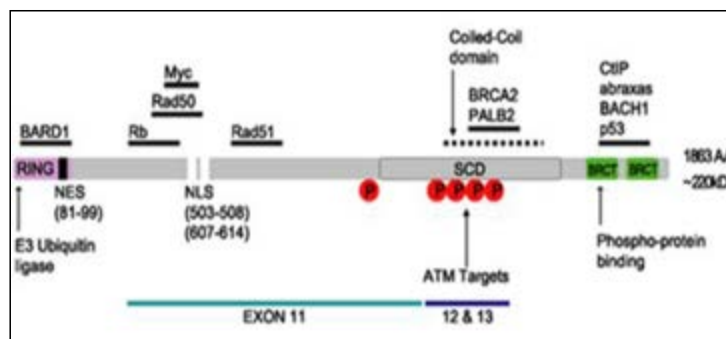
جهش های BRCA1 و BRCA2 اکثرا از نوع جهش در سلول های رده زایا، جهش های سوماتیک و متیلاسیون پروموتور است. جهش ها در ژن های BRCA1 و BRCA2 در کل مناطق کدکننده و در نواحی اسپلایسینگ یافت می شود. اکثریت این جهش ها اضافه شدن های کوچک و یا حذف که منجر به تغییر قالب، جهش های بی معنی یا تغییرات جایگاه اسپلایس است که با کدون پایان زودرس همراه است. (۲۳) اخیرا در حدود ۱۲۰۰۰ ناقل جهش های BRCA1 و در حدود ۱۱۰۰۰ ناقل جهش BRCA2 به ثبت رسیده است. پروتئین BRCA2 حاوی تعداد ۳۹ تکرار اسید آمینه است که برای اتصال به آنزیم RAD51 پروتئین کلیدی در ترمیم نوترکیبی هم ساخت DNA و مقاومت در برابر درمان متیل متان سولفونات حیاتی است.

ژن Palb-2 (Partner and localizer of BRCA2)

ژن Palb-2 بعنوان شریک و همراه BRCA2 روی کروموزوم ۱۶P12.2 کدگذاری شده است و از ۱۱۸۶ باقی مانده آمینواسیدی تشکیل شده است. این پروتئین در حفظ ژنوم انسان و ترمیم DNA حیاتی است و به عنوان یک سرکوب کننده تومور عمل می کند ولی جهش های جفت آلی در ژن Palb-2 منجر به آنمی فانکونی می شود، در حالی که جهش های تک آلی در Palb-2 ناقلین را دچار سرطان های متعدد همچون سرطان پستان، پانکراس، تخمدان می کند. محصول ژن Palb-2 پروتئینی است که احتمالا به عنوان سرکوبگر تومور عمل می کند. این پروتئین با پروتئین BRCA2 در فضای هسته ای ارتباط دارد و به احتمال زیاد اجازه می دهد موضع پایدار بین هسته ای و از دیاد BRCA2 را در بر داشته باشد. ژن Palb-2 در همکاری مستقیم با BRCA2 فعالیت می کند. یعنی این ژن پروتئینی می سازد که در عملکرد BRCA2 نقش دارد. اخیرا به عنوان یک ژن سرطان پستان شناخته شده است که ممکن است در پاسخ آسیب DNA نقش دارند طول ۳۸ کیلوبایت شامل ۱۳ آگزون و ۱۲ اینترون و پروتئینی را با نقشی در مسیر مرتبط با BRCA2 کد می کند. جهش های از دست دادن عملکرد در ژن PALB2 در ۱ تا ۲ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان در چندین جمعیت رخ داده است که در مقایسه با BRCA1 و BRCA2 پتانسیل کمتری برای افزایش خطر سرطان پستان ارثی نشان می دهد.

امروزه با پیشرفت در حوزه های تشخیصی پزشکی در کنار معاینات فیزیولوژیک، می توان گفت اقدامات موثرتری در بحث تشخیص و درمان سرطان ها بوجود آمده است. از روش

پروتئین های BRCA1 و BRCA2 نقش حیاتی در تعمیر DNA دورشته ای شکسته شده دارند که این فرآیند توسط فرآیند نوترکیبی هومولوگ تعمیر می شود. (۲۰) بنابراین جهش موروثی در هر یک از این ژن ها همراه با فقدان هتروزیگوسیتی، سلول ها را به بی ثباتی کروموزومی و تا حد زیادی افزایش احتمال به تغییر و توسعه سرطان مستعد می کند. ژن BRCA1 به عنوان نخستین ژن پرنفوذ عامل سرطان پستان در سال ۱۹۹۴ شناسایی شد که خطر احتمال ابتلاء به سرطان پستان و نیز خطر ابتلاء به سرطان تخمدان را افزایش می دهد. (۲۱) این ژن در روی کروموزوم 11q21 به طول ۸۰ کیلو جفت باز از DNA ژنومی قرار دارد و دارای ۲۲ آگزون کدکننده و ۲ آگزون غیر کدکننده است و پروتئینی با ۱۸۶۳ اسید آمینه را تولید میکند. بیش از ۵۰۰ نوع جهش متفاوت در این ژن شناسایی شده است که شامل جایگزینی های تک نوکلئوتیدی جهش در سلولهای رده زایا، حذف و الحاق است. ظهور ژن BRCA1 تحت تنظیم پیچیده ای است. رونوشت این ژن تحت کنترل دو پروموتور است که دو رونوشت متمایز α و β را تولید می کنند.

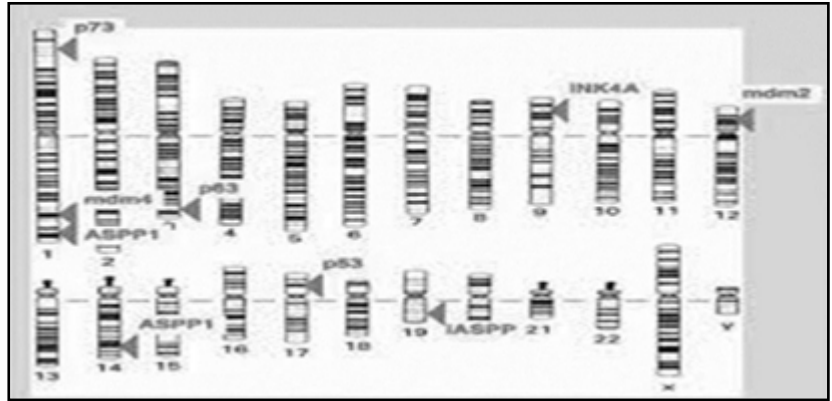


شکل (۱) دومین BRCA1 Ring Finger

در شکل شماره (۵-۱) نقشه دومین BRCA1؛ دومین Ring Finger، حاوی سربین. خطوی افقی مشکی رنگ، نشان دهنده دومین های متصل شونده به پروتئین برای مولکول های همیار ذکر شده هستند. دایره های قرمز محل های فسفرگیری را نشان می دهد.

ژن BRCA2 (Breast Cancer type 1 susceptibility Protein)

ژن BRCA2 به عنوان دومین مکان ژنی پرنفوذ روی کروموزوم ۱3q12 است که به طول ۷۰ کیلو جفتباز از DNA ژنومی قرار دارد. این ژن دارای ۲۷ آگزون است که یک پروتئین ۳۴۱۸ اسید آمینه ای را کد می کند. بیش از ۳۰۰ نوع جهش در ژن BRCA2 شناسایی شده است که اغلب این جهش ها از نوع کدون های پایانی است. دومین C-terminal در پروتئین BRCA2 منطقه حفاظت شده است و با ssDNA و DSS1 باند می شود که برای



شکل (۲) جایگاه ژن p53 بر روی کروموزوم ۱۷ را نشان می دهد

آمیزی ایمنوهیستوشیمیایی ردیابی می شود، عمدتاً از نوع محصولات جهش یافته ژن p53 هستند. نام p53 در سال ۱۹۷۹ میلادی جهت توصیف جرم مولکولی ظاهری به کار رفت. تحلیل SDS-PAGE نشان می دهد که این پروتئین دارای وزن مولکولی ۵۳ کیلودالتون است. با این حال، وزن حقیقی پروتئین p53 با طول کامل، براساس جمع جرم های ریشه های آمینواسیدی، تنها ۴۳٫۷ کیلودالتون است (۲۸). این اختلاف وزن به علت تعداد بالای ریشه های پرولینی در پروتئین است که مهاجرتش را بر روی SDS-PAGE کند کرده و ازین رو موجب سنگین تر شدن وزن ظاهری آن می شود. ژن TP53، علاوه بر رمز کردن پروتئین با طول کامل، حداقل ۱۵ ایزوفورم پروتئینی را رمز می کند که اندازه هایشان از ۳٫۵ تا ۴۳٫۷ کیلودالتون است. تمام این پروتئین های p53 را ایزوفرم های p53 می نامند (۲۷ و ۲۸). ژن TP53 فراوان ترین میزان جهش را در سرطان انسانی داراست (بیش از ۵۰ درصد)، از همین رو، ژن TP53 در پیشگیری از تشکیل سرطان نقش حیاتی را داراست. ژن TP53 پروتئین هایی متصل شونده به DNA را رمز کرده و بیان ژن را جهت پیش گیری از جهش های ژنومی تنظیم می کند.

جایگاه ژن p53

در انسان ها، ژن p53 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار دارد. این ژن ۲۰ کیلوباز طول دارد که اگرزن غیررمزکننده آن ۱ و اولین اینترون بسیار طولیش ۱۰ کیلوباز طول دارند. دنباله رمزکننده شامل پنج ناحیه است که نشان دهنده درجه بالایی از حفاظت در مهره داران است، که در اگرزن های ۲، ۵، ۶، ۷ و ۸ حضور برجسته تری دارد، اما دنباله هایی که در یافت می شود، تنها شباهت دوری را با p53 پستانداران داران از خود نشان می دهند. اورتولوگ های p53 در اکثر پستاندارانی که برایشان داده های ژنومی کاملی وجود دارد، مورد شناسایی قرار گرفته است.

ژن p53 دارای ۱۱ اگرزن است که ۱۱ اگرزن آن در ترجمه RNA دخالت دارد. به طور کلی ۱۸ Transcript دارد. شامل ۳۹۳ اسید آمینه است (۲۸). تا به امروز مشخص شده که در اغلب سرطان های انسانی یا p53 غیر فعال می شود و یا عملکرد آن مختل می شود و این که این پروتئین یک نقش حیاتی در جلوگیری از گسترش تومور دارد تصور عمومی بر آن است که در حالت عادی p53 در سلول های غیر توموری غیرفعال است و هرگاه که سلول با یک عامل کارسینوژن مواجه می شود در پاسخ به سیگنال های متفاوتی این ژن فعال می شود (۲۶). از میان عملکردهای فراوان p53 مهار رشد غیر طبیعی سلول ها و آغاز مرگ برنامه ریزی شده سلول ها بود (۲۹). از آنجا که روند مهار رشد غیر طبیعی سلول و هدایت سلول

های نوین تشخیصی مطالعات مولکولی و انجام تست های PCR است. روش های مولکولی معمولاً بر پایه مطالعات ژنتیکی هستند (۱۱). امروزه از عوامل مستعد کننده ابتلا به سرطان نقش بیماری های ژنتیکی خیلی موثر است. آنچه که در مطالب اولیه اشاره شد، ژن های مختلفی می تواند در ایجاد سرطان دخیل باشد. یکی از ژن های مهم در ایجاد سرطان، ژن P53 است (۲۰). این ژن از نظر بالینی نقش مهمی دارد به طوری که بیان بش از اندازه و همچنین عدم فعالیت این ژن می تواند زمینه ساز ابتلا به خیلی از بیماری ها باشد. باتوجه به اینکه در ایجاد سرطان ژن های زیادی درگیر است، یافتن ژن های نامزد برای درمان سرطان بسیار مهم است. یکی از مهم ترین ژن های هدف، P53 است که به دلیل مشارکت آن در پهنه بسیار وسیعی از تومور ها (حدود ۵۵٪)، فوق العاده مورد توجه قرار گرفته است.

این ژن، در واقع بیشترین هدف جهش در سرطان های انسانی است، به نحوی که در سال ۱۹۹۳ به عنوان (مولکول سال) گزینش شده است. در ۲۰ تا ۲۵٪ سرطان های پستان و در بیش از ۵۰٪ سرطان های مثانه، کولون و ریه جهش هایی در ژن p53 مشاهده شده است. این جهش ها در کلیدهای رمز متفاوت که در نواحی به شدت القاشده در اگرزن های ۱۰ تا ۱۵ به حالت خوشه مستقر هستند، رخ می دهد.

ژن P53

ژن p53 یک ژن سرکوب کننده تومور است (۲۱). پروتئین p53 محصول این ژن بوده که از طریق آپوپتوز از تشکیل تومور و انتشار سلول هایی که از نظر ژنتیکی آسیب دیده اند، جلوگیری می کند. اختلال یا غیرفعال شدن پروتئین p53 به دلیل جهش این ژن، می تواند منجر به رشد کنترل نشده سلول ها و در نتیجه ایجاد سرطان شود. موتاسیون های ژن p53 منجر به تجمع پروتئین p53 در هسته های سلول های سرطانی می شود که با روش های ایمنوهیستوشیمیایی قابل ردیابی است.

به دلیل نیمه عمر کوتاه محصولات ژن p53 و طولانی بودن نیمه عمر انواع جهش یافته آن، پروتئینی که به وسیله رنگ



بوجود آمده است. از روش‌های نوین تشخیصی مطالعات مولکولی و انجام تست های PCR است.

درمان سرطان

انتخاب نوع درمان در بحث بیماری سرطان خیلی مهم است و این بستگی به نظر پزشک معالج دارد. معمولاً در بحث سرطان پستان، بعد از تشخیص نهایی و درجه بندی شدت سرطان، در بعضی مواقع پزشکان بدون عمل جراحی و ماستکتومی، فقط از شیمی درمانی برای معالجه استفاده می کنند. گاهی نیاز است که عمل جراحی و اصطلاحاً ماستکتومی یا برداشت پستان و تخلیه غدد لنفاوی در ناحیه زیر بغل صورت گیرد. در این مواقع که شدت بیماری بیشتر است، معمولاً پزشکان شیمی درمانی و رادیوتراپی را برای درمان انتخاب می کنند. بسیاری از داروهای شیمی درمانی که بطور گسترده در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار می گیرد، مولکول‌های متعلق به خانواده تاکسان‌ها بوده به عنوان مثال، دوستاکسل و پاکلی تاکسل و یا خانواده آنتراسایکلین همچون دوکسوروبیسین است. از جمله داروهای شیمی درمانی مورد استفاده در بیماران، سیس پلاتین، سیکلوفسفامید، کربوپلاتین، آلکالوئیدهای وینکا، تالیدومید و مشتقات تالیدومید، فلوروپیریمیدین‌ها که معمولاً در درمان سیستمیک تومورهای سلول‌های زایا استفاده می شود. آنتاگونیست‌های فولات، مانند متوترکسات، به دلیل فعالیت قوی آن‌ها در جلوگیری از تکثیر سلولی، به ویژه در مرحله S چرخه سلولی، مدت هاست برای درمان سرطان پستان استفاده می شود.

منابع

1. Ghyasvand R. Epidemiology of breast cancer. Cancer Research Center Cancer Institute of IR Iran. 2015;12(8):2-18.
2. Oh E-Y, Ansell C, Nawaz H, Yang C-H, Wood PA, Hrushesky WJ. Global breast cancer seasonality. Breast cancer research and treatment 2010;123(1): 33-43.
3. Holick, M, Chen TC. Vitamin D deficiency: a world-wide problem with health consequences. American Journal of Clinical Nutrition 2008; 18(7):25-31
4. Bahare L. Breast cancer in Iranian women in an ecological study, IJOGI, Vol. 17, No. 129, pp. 17-25, Jan 2015
5. Mansour Bahardoust, Elahe Zenynali, Predictors of Recurrence Rate in Women with Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Multicenter Retrospective Cohort Study, Iranian Journal of Breast Diseases. 2024; 17(3):4-15
6. Carolina M, Vincenzo DP, Angela M, Giuseppe D, Salvatore B, Gabriele S, et al. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2019;90(1):11-5.
7. Thomas VM, Alexander SA, Bindal P, Vredenburg J. Idiopathic granulomatous mastitis—a mystery yet to be unraveled: a case series and review of literature. Cureus. 2020;12(2): 86-95
8. Coley HM. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2008; 34(4): 78-90.
9. Ripperger T, Gadzicki D, Meindi A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. Eur J Hum Genet 2009; 17(6): 22-31.

به سمت آپوپتوز جهت حفظ تحکیم سلولی و تخریب سلول به عنوان نگهبان ژنوم شناخته شد بعدها سایر عملکردهای مهم p53 از قبیل ترمیم DNA و مهار آنژیوژنز نیز کشف شد. یک عامل نسخه برداری هسته ای با توالی اختصاصی است به صورت یک تترامر متصل و به جایگاه‌های معینی بر روی DNA متصل می شود و نسخه برداری ژن‌های هدف را تحت تأثیر قرار می دهد. p53 این ژن‌ها را به دو طریق تنظیم می کند. فعالیت نسخه برداری و به وسیله اتصال مستقیم به سایر پروتئین‌ها و تنظیم فعالیت آنها. فعالیت ژن‌های هدف که توسط P53 القاء می شود ممکن است منجر به القاء توقف رشد قبل از رپلیکاسیون در مرحله G1 از چرخه سلولی یا قبل از میتوز در مرحله G2 شود. توقف رشد، امکان ترمیم DNA آسیب دیده را فراهم می کند (۲۷). سلول‌های آسیب دیده که ترمیم نمی شود به وسیله ی مرگ برنامه ریزی شده سلول که اغلب تحت عنوان آپوپتوز از آن نام برده می شود از بین می روند و در نتیجه از انتقال آسیب DNA به شکل جهش به سلول‌های نسل بعد چرخه سلولی جلوگیری می کند.

P53 دارای چندین دمین ساختاری عملکردی است که عبارتند از: دودمین فعال کننده‌ی رونویسی در انتهای آمینی، یک دمین غنی از پرولین، دمین مرکزی متصل شونده به DNA و دمین‌های تترامریزاسیون و پایه در انتهای کربوکسیلی است (۲۸). با توجه به مطالب بالا، می توان اهمیت ژن p53 را به راحتی درک کرد و به نقش‌های اساسی و کلیدی آن در انواع سرطان‌ها پی برد. بررسی بر روی سلول‌های سرطانی و همچنین عوامل ایجاد کننده سرطان، می تواند بسیار مهم و متنوع باشد. امروزه آنچه که خیلی اهمیت دارد نقش و جایگاه روش‌های جدید آزمایشگاهی در تشخیص، درمان و مطالعات تکمیلی است.

تشخیص سرطان سینه

با توجه به مطالب گفته شده در بالا، می توان گفت که سرطان یکی از بیماری‌های مهم بوده و به عنوان یکی از ۳ عامل اصلی مرگ و میر در جهان محسوب می شود. بیماری سرطان از این جهت مهم است که تشخیص به موقع و صحیح آن خیلی مهم است. با توجه به تحقیقات صورت گرفته حدود ۸۰ درصد از سرطان‌ها زمانی تشخیص داده می شود که شخص دارای علائم بالینی است، لذا در این مواقع سرطان پیشرفت کرده و درمان آن نیز سخت خواهد بود. انجام معاینات بالینی به صورت مستمر، انجام ماموگرافی، در صورت تشخیص اولیه و ظاهر شدن علائم بالینی نمونه برداری و انجام مطالعات بافت شناسی و پاتولوژی نیز می تواند کمک کننده باشد، اما امروزه با پیشرفت در حوزه های تشخیصی پزشکی در کنار معاینات فیزیولوژیک، می توان گفت اقدامات موثرتری در بحث تشخیص و درمان سرطان‌ها