

غزل قدیمی^۱، زهرا براتی^۲، نداولی زاده^۳

۱- کارشناسی میکروبیولوژی، گروه علوم پایه، دانشگاه غیرانتفاعی

نبی اکرم (ص) تبریز

۲- کارشناسی بیوتکنولوژی، گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد تبریز

۳- کارشناسی علوم آزمایشگاهی دامپزشکی، گروه دامپزشکی،

دانشگاه سراسری تبریز

نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد سرطان سینه در زنان

سیستم ایمنی و دفاعی بدن عبور می کند؛ بنابراین مطالعه سرطان سینه حائز اهمیت است. فاکتورهای متعددی در سرطان سینه وجود دارد که عبارتند از: ژنتیک و وراثت (با جهش ژن های ویژه که در ادامه مورد بررسی قرار می گیرد خطر ابتلا به سرطان سینه را بطور چشمگیری افزایش می دهد)، سن (سن افراد رابطه مستقیمی با احتمال ابتلا به سرطان دارد)، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و تشعشعات، مصرف هورمون ها و تغییرات هورمونی (با مصرف طولانی مدت هورمون های جایگزین (HRT) برای یائسگی یا ضد بارداری خطر ابتلا به سرطان سینه و سرطان تخمدان را افزایش می دهد)، چاقی و اضافه وزن (چربی بدن با افزایش سطح استروژن که یکی از عوامل سرطان است خطر ابتلا را نیز افزایش می دهد)، چرخه های هورمونی اعم از شروع زود هنگام قاعدگی (قبل از ۱۲ سالگی)، یائسگی دیر هنگام (بعد از ۵۵ سالگی)، اولین شیردهی دیر هنگام (بعد از ۳۰ سالگی) و یا زنانی که بارداری کامل قبل از ۳۰ سالگی نداشتند بیشتر در معرض ابتلا به سرطان سینه قرار می گیرند. طبق بررسی های انجام شده حدود ۵ الی ۱۰ درصد سرطان های سینه ارثی و ژنتیکی است که ژن های BRCA1 و BRCA2 نقش قابل توجهی را ایفا می کند. این ژن ها نقش مهمی در ترمیم DNA داشته و جهش در آنها می تواند خطر ابتلا به سرطان سینه و سرطان تخمدان را بطور چشمگیری افزایش دهد. علاوه بر آن ها ژن های ترمیم جفت باز ناجور و ژن های دخیل در کنترل چرخه سلولی، متابولیسم هورمون های استروئیدی و مسیر های انتقال پیام

زمینه و اهداف: سرطان سینه یک مشکل فراگیر در همه جوامع دنیا به ویژه در ایران بوده که برخی ژن ها در توسعه و پیشرفت تکثیر سلول های سرطانی نقش بسزایی دارند. در گسترش و پیشرفت سرطان سینه مجموعه ای از ژن های مختلف از جمله ATM, Ki67, PTEN, ER-α, BRCA2, BRCA1 مورد نظر بوده و هدف از این مطالعه بررسی ژن های ذکر شده و تاثیرات آن ها بر روی سرطان سینه است.

روش بررسی: برای نگارش این مطالعه از مقالاتی در پایگاه های اطلاعاتی استفاده شده است.

نتیجه گیری: نتایج نشان می دهند در ایجاد سرطان سینه فاکتور ها و ژن های متعددی دخیل هستند که در این میان BRCA1 و BRCA2 نقش بسزایی دارند. از مطالعات بررسی شده نتیجه گرفته شد؛ اگرچه ژن های موجود در سلول های بافت سینه کارایی و فواید زیادی برای سلول ها دارند، در صورت ایجاد جهش حتی در یک نوکلئوتید خاص آنها سبب ایجاد بیماری و بدخیمی در افراد می شود. جهش ها نیز بر اثر عوامل محیطی اعم از قرار گرفتن در معرض ماده شیمیایی و تشعشعات، اضافه وزن و... و عوامل ژنتیکی و ارثی ایجاد می شوند.

سرطان سینه یکی از شایع ترین بیماری های بدخیم و دومین عامل مرگ و میر در میان افراد است که احتمال بقا و زنده ماندن مبتلایان به این بیماری بیشتر از سایر سرطان ها است. در سرطان سینه سلول های بدخیم از بافت سینه و معمولاً از مجاری شیر یا غدد شیری منشأ گرفته؛ بطور نامنظم و فزاینده ای تکثیر و بصورت توده متورم ظاهر می شوند.

سرطان سینه به دو دسته تهاجمی و غیر تهاجمی تکثیر می شود و بدون اینکه موجب دفاع سیستم ایمنی شود از



سلولی نیز نقش مهمی دارند[۱]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد جهش در ژن‌های BRIP1، ATM، CHEK2 نیز می‌تواند خطر ابتلا به سرطان سینه را تا ۸۰٪ افزایش دهد؛ دراین میان جهش ژن CHEK2 عامل بخش عمده‌ای از سرطان‌های خانوادگی [۱] و ژنتیکی است. در مطالعات پیش‌رو ژن‌های PTEN، Ki-67، ATM، ER- α ، BRCA2، BRCA1 و جهش‌های آنها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

روش تحقیق

برای نگارش این مطالعه از مقالاتی در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar، Iran paper، Pub Med برای جمع‌آوری اطلاعات استفاده شده است.

بررسی ژن‌های BRCA1، BRCA2 در سرطان سینه

شناخته شده‌ترین و مستعدترین علت سرطان سینه ارثی، جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 است که در سلول‌های طبیعی، این ژن‌ها به ساخت پروتئین‌هایی کمک می‌کند که در ترمیم DNA آسیب دیده نقش دارند. در ۴۵٪ از بیمارانی که سرطان سینه ارثی دارند و ۹۰٪ بیمارانی که سرطان همزمان پستان و تخمدان دارند ژن BRCA1 مثبت است [۲]؛ لذا خطر ایجاد سرطان تخمدان مرتبط با BRCA1 در طول زندگی ۴۵٪ است [3-5]. در نسخه‌های جهش یافته، این ژن‌ها می‌توانند منجر به رشد غیرطبیعی سلولی و در نهایت بروز سرطان شود؛ که جهش در این ژن‌ها می‌تواند از نوع جهش در سلول‌های رده‌زایا، جهش‌های سوماتیک و میتواسیون پروموتور باشد [۱]. بطور عمده زنانی با جهش ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در معرض ابتلا به سرطان سینه در سنین پایین‌تر، ابتلا به سرطان در هر دو سینه، ابتلا به سرطان تخمدان و سایر سرطان‌ها قرار دارند. ژن BRCA1 به عنوان یکی از عوامل تنظیم‌کننده سلول‌های بنیادی سرطان عمل می‌کند [۲]. این ژن روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ (17q21,31) و موتاسیون ژن BRCA2 روی کروموزوم 13 قرار دارد [2].

بررسی ژن PTEN در سرطان سینه

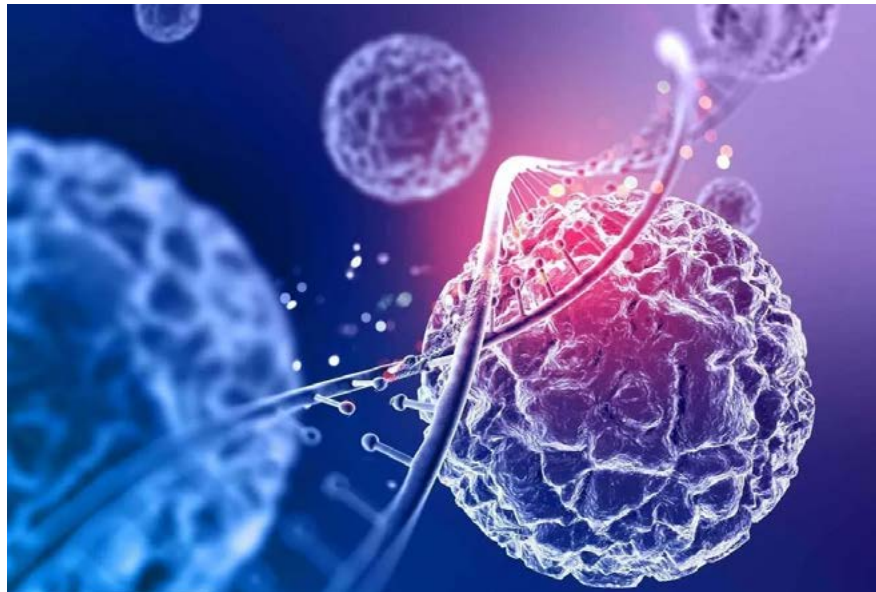
ژن PTEN تولیدکننده تیروزین فسفاتاز است که نقش سرکوبگری تومور برای آن فرض شده است. این ژن روز کروموزوم ۱۰ قرار دارد [۱]؛ یکی از پلی مورفیسم‌های رایج این ژن IVS4 است که درج ۵ نوکلئوتید ACTAA در ۱۰۹ جفت

باز، پایین‌تر از آگزون ۴ واقع در اینترون ۴، با تشخیص زودرس سرطان سینه همراه است [۶]. بطور معمول این ژن به رشد سلولی کمک می‌کند و جهش‌های ارثی در این ژن می‌تواند باعث سندرم کادن شود. سندرم کادن یک اختلال نادر است که افراد را در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان و رشد تومورهای خوش‌خیم در سینه‌ها، دستگاه گوارش، تیروئید، رحم و تخمدان قرار می‌دهد.

بررسی ژن ER- α در سرطان سینه

ژن ER- α یکی از مهم‌ترین واسطه‌ها در روند پاسخ هورمونی در بافت‌های حساس به استروژن مانند سینه است [۷]؛ که دارای نقش حیاتی در رشد و تمایز و همچنین در روند سرطانی شدن سینه نقش به سزایی دارد [۸]. این ژن روی کروموزوم ۶ (24-27q) با ۸ آگزون [9] و در سلول‌های مجرای اپیتلیوم طبیعی و یا سرطانی (ولی نه در همه سلول‌های استرومای) سینه بیان می‌شود و به نظر می‌رسد در بروز سرطان سینه نقش مهمی دارد [۱۰]. در یکی از پژوهش‌های انجام شده، غریبالگری آگزون ۴ ژن ER- α افراد مبتلا به سرطان سینه و افراد سالم با تعیین توالی نشان داد که تنها یک نوع از جهش ساکت از نوع پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single Nucleotide Polymorphism) یا SNP در کدان ۳۲۵ در جمعیت مورد مطالعه وجود داشت که در آن نوکلئوتید C به G تبدیل شده است (CCC تبدیل به CCG) و هر دو کدان اسید آمینه پرولین می‌باشند [۱۱]. مشاهده افراد با ژنوتیپ‌های مختلف نشان داد که این SNP از تعادل هاردی واینبرگ در هر دو گروه شاهد و بیمار تبعیت می‌کند این در حالی است که تفاوت فراوانی این پلی مورفیسم در هر دو شکل هموزیگوت (CCC/CCC) و هتروزیگوت (CCG/CCC) و هتروزیگوت (CCG/CCC) در بیماران مبتلا به سرطان در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بود [۱۱].

در سلول‌های سرطانی با درجه بدخیمی تومور ارتباط دارد [۱۶]. با وجود آن که Ki-67 به عنوان یک عامل پیش آگهی ضعیف در سرطان است؛ اما مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کند در بیمارانی که این پروتئین در آن‌ها مثبت می‌باشد استفاده از داروهای ضد هورمونی در درمان آن‌ها موثر است و تعیین این مارکر قبل از شیمی درمانی به روش ایمونو هیستوشیمی توصیه می‌شود [۱۷-۱۸].



بحث و نتیجه گیری

سرطان سینه یک مشکل فراگیر در همه دنیا می‌باشد و با بیش از یک میلیون مورد جدید در سال و ۱۸٪ کل بدخیمی‌ها، فراوان ترین سرطان زنان را تشکیل می‌دهد [۱۹]. در این میان حدود ۲۵٪ از بیماران مبتلا به سرطان سینه سالانه جان خود را از دست می‌دهند [۲]. از این مطالعات نتیجه می‌گیریم که در میان عوامل خطر مورد مطالعه سابقه خانوادگی سرطان سینه و متاستاز غدد لنفاوی (LN) و سن شروع قاعدگی اختلاف آماری معنی داری بین ژنوتیپ‌های مختلف نشان داد [۱۱]. بررسی سابقه فAMILIAL سرطان سینه مثبت نشان داد که در میان بیماران مبتلا به سرطان سینه با سابقه سرطان سینه در فAMILIAL درجه ۱ فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیرنرمال (CCG/CCG) سه برابر بیشتر از کسانی است که هیچ گونه سابقه سرطان سینه در فAMILIAL درجه ۱ نداشتند و بالعکس در میان بیماران مبتلا به سرطان سینه و با هیچ سابقه ای از سرطان سینه در فAMILIAL درجه یک فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (CCC/CCC) شش برابر بالاتر از کسانی با فAMILIAL درجه ۱ مبتلا به سرطان سینه، برای عامل خطر متاستاز غدد لنفاوی در میان بیماران مبتلا با متاستاز غدد لنفاوی فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت غیرنرمال نسبت به افراد بدون متاستاز، پنج برابر بالاتر و بالعکس در میان بیماران مبتلا و بدون متاستاز گره‌های لنفاوی فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت نرمال نسبت به بیماران با متاستاز LN دو نیم برابر بیشتر است [۱۱]. در مطالعات حاضر میزان جهش‌های BRCA1 از نظر پروتئین‌های

بررسی ژن ATM در سرطان سینه

ژن ATM (مخفف Ataxia Telangiectasia Multated) نقش اساسی در حفظ سلامت سلول‌های بدن ایفا می‌کند. وظیفه اصلی این ژن، کمک به ترمیم DNA آسیب دیده است؛ در صورتی که DNA به درستی ترمیم نشود، ژن ATM سلول را به مرگ برنامه ریزی شده هدایت می‌کند؛ تا از تکثیر سلول‌های آسیب دیده و بالقوه سرطانی جلوگیری شود. به ارث بردن ۲ ژن ATM منجر به بیماری آتاکسی - تلانژکتازی می‌شود. این بیماری نادر عصبی - عضلانی با علائمی مانند عدم تعادل، لرزش، مشکلات گفتاری و افزایش حساسیت به نور همراه است؛ همچنین مطالعات نشان داده است که به ارث بردن ۱ ژن جهش یافته از ATM با افزایش قابل توجه خطر ابتلا به سرطان سینه در برخی افراد همراه است.

بررسی ژن Ki-67 در سرطان سینه

Ki-67 ژن دیگری است که نقش مهمی در پاتوژنز سرطان سینه دارد [۱]. این ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ (10q25) قرار دارد [۱۲]. محصول این ژن یک پروتئین غیرهیستونی به نام PCNA است که نیمه عمر آن حدود ۶۰ الی ۹۰ دقیقه می‌باشد [۱۳-۱۴]. این پروتئین را می‌توان در سلول‌های در حال تقسیم با روش ایمونوهیستوشیمی مشخص کرد؛ زیرا PCNA در تمام مراحل چرخه سلولی S, Gap2, Gap1 و میتوز فعال است [۱۵]. در حالی که در سلول‌های در حال استراحت G(0) غیرفعال است [۱۵]. میزان PCNA با پرولیفراسیون سلولی و سنتز DNA ارتباط مستقیمی دارد و مقادیر زیاد آن

7. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001; 38(1): 106-113

8. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343(2): 78-85

9. Feigelson HS, Henderson BE. Future possibilities in the prevention of breast cancer: role of genetic variation in breast cancer prevention. *Cancer Res Treat* 2003; 80(1):127-131

10. Clarke RB, Howell A, Potten CS, et al. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res* 1997; 57: 4987-4991

11. سکینه عباسی، سیروس عظیمی، سمیرا کلباسی، پلی مورفسم ژنتیکی در گیرنده استروژن آلفا (rs1801132) و خطر ابتلا به سرطان پستان در ایران. فصلنامه بیماری های پستان ایران بهار ۱۳۹۱؛ ۵(۱): 7-13

715. دکتر رحیم گل محمدی، دکتر اکبر پنهان. پیام مارکر پرولیفراتیو Ki-67 در سرطان سینه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان. پاییز ۱۳۹۰؛ ۱۳(۳): ۶۵-۷۱

16. Onda H, Yasuda M, Serizwa A, Osamura RY, Kawamura N. Clinical outcome in localized renal cell carcinomas related to immunoexpression of proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 antigen and tumor size. *Oncol Rep.* 1999 Sep-Oct; 6(5): 1039-1043

17. Xu L, Liu YH, Zhao JX, Duan XN, Zhang LB, et al. Relationship between Ki-67 expression and tumor response to neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines plus taxanes in breast cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2010 Mar 15; 48(6): 450-453

18. Beckstead JH. A simple technique for preservation of fixation-sensitive antigens in paraffin-embedded tissues. *J Histochem Cytochem.* 1994 Aug; 42(8): 1127-1134

19. دکتر نصرت اله ضرغامی و همکاران. بررسی ارتباط بیان ژن آنتی ژن اختصاصی پروستات و فعالیت آنزیم تلومراز در بیماران مبتلا به سرطان پستان در شهر تبریز. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. تابستان ۱۳۸۶؛ 29(2): 107-101

20. Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cell regulator. *J Med Genet*; 2004. 41(1): 1-5

21. Rkha EA, El-Sheikh SE, Kandil MA, El-Sayed ME, Green AR, Ellis IO. Expression of BRCA1 protein in breast cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*; 2008. 39(6): 857-865

22. Taylor J, Lymboura M, Pace PE, A'Hern R P, Desai AJ, Shousha S, et al. An important role for BRCA1 in breast cancer progression of non-familial breast cancer. *Int J Cancer*; 1998. 79(4): 334-342

23. Foulkes WD, Metcalfe K, Hanna W, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, et al. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma. *Cancer*; 2003. 98(8): 1569-1577

24. Van Duijnhoven FJ, Bezemer ID, Peeters PH, et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 13(11 Pt 1): 265

هسته ای در تومور های با گرید بالا تر و با تمایز کمتر شایع تر می باشد [20-23]؛ همچنین نتایج مطالعاتی نشان داد که جهش هسته های BRCA1 به عنوان یک مارکر بدخیمی تومور مطرح است و با مارکر سلول های بنیادی سرطان سینه CD44 مرتبط است؛ مشاهده ارتباط بروز مارکر CD44 با این جهش های هسته ای BRCA1 می تواند نشانه ای از ارتباط میان سلول های بنیادی سرطان با این جهش های BRCA1 در سرطان سینه باشد و تاییدکننده این نظریه است که جهش های BRCA1 باعث تغییرات تجمعی ژنتیکی و ناپایداری سلول های بنیادی سینه شده که زمینه ساز مراحل بعدی ایجاد سرطان در این سلول ها است [۲].

بر اساس پژوهش های برای ژن Ki-67 به نظر می رسد که بین مراحل بالای بیماری و شاخص های پاتولوژیک تومور با بیان ژن Ki67 ارتباط وجود دارد؛ به طوری که در مطالعات حاضر در تمام بیماران مبتلا به سرطان سینه که در مرحله پیشرفته بیماری و متاستاتیک به اعضای دیگر بودند بیان ژن مثبت بود بنابراین می توان تصور کرد که بیان ژن Ki-67 در تومور های مهاجم و پیشرفته بیشتر است [۱۵]. در این میان مشخص شد که پلی مورفسم ER- α در کدون ۳۲۵ اگزون ۴ با جنبه مختلف سرطان سینه در ایران رابطه مستقیم دارد؛ همچنین در میان انواع جهش های DNA در ژن ER- α تنها چند نوع بدلیل ارتباط بالقوه با سرطان سینه و بیماری های وابسته به هورمون دیگر مورد توجه خاص محققین قرار گرفت [24]. جهش ژن ER- α سلول های جنسی به نظر می رسد در خطر ابتلا به سرطان سینه فاقد نقش هستند [۱۱].

منابع:

۱. سارا تقی زاده و همکاران. سرطان سینه، عوامل ژنتیکی موثر و روش های تشخیص آن. 1398؛ 4(4): 199-205
۲. دکتر عادل کریمی کیوی و همکاران. میزان بیان ژن BRCA1 در کارسینوم های مهاجم و در جای پستان و ارتباط آن با مارکر سلول های بنیادی سرطان پستان (CD44) و عوامل پیش آگهی تومور. مجله علوم پزشکی رازی. بهمن و اسفند ۱۳۸۹؛ ۱۷(۸۰ و ۸۱): ۲۲-۱۶
3. Rosen P. Rosen's Breast Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2009: 264-268
4. Bennet IC, Gattas M, Teh BT, The genetic basis of breast cancer and its clinical implications; 1999. 69(2): 95-105
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigians, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*; 1994. 266(5182): 66-71
6. Smith, E-L, C.S.Kappler, and S.P.Ethier. Role of PTEN loss in basal-like 2 triple negative breast cancer. 2017, AACR