

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

پردیس دانشگاهی
گروه زیست شناسی
(گرایش ژنتیک مولکولی)

عنوان:

بررسی بیان ژن ZFX در نمونه های آرشیوی سرطان سینه

از:

محبوبه گنجی ارجنکی

استادان راهنما:

دکتر مجتبی عمادی بایگی

دکتر حسین تیموری

استاد مشاور:

دکتر حمیدرضا وزیری

شهریور ۱۳۹۳

تقدیم به:

تمام بیماران عزیز سرطانی که چشم امید به اندیشه و عمل ما دارند.

سپاس از:

"خدایی که آفرید جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را تا انسان خلق

کند برترین عمل را در جهت خدمت به خلقش"

"پدر و مادر عزیزم ... این دو معلم بزرگوارم... که همواره بر کوتاهی و درشتی من، قلم

عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت هایم گذشته اند و در تمام عرصه های زندگی یار و

یاوری بی چشم داشت برای من بوده اند"

"برادر عزیزم، که یاریگر روزهای سختم بود"

"همسر مهربانم که با صبرش رفیق راهم بوده و هست"

اساتید بزرگوارم؛

"جناب آقای دکتر عمادی که با صبر و حوصله ای که داشتن مرا در این راه راهنما و معلم

بودند و بزرگوارانه خطاهای ریز و درشتم را چشم پوشی کردند"

"جناب آقای دکتر تیموری که با تلاششان به پیشرفت این پروژه کمک بزرگی کردند"

"جناب آقای دکتر وزیری که من را تا به اینجا مشاور و یاریگر بودند"

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	۱
مقدمه	۲
۱-۱) اپیدمیولوژی سرطان	۲
۱-۱-۱) اپیدمیولوژی سرطان پستان در ایران	۳
۲-۱) سرطان پستان	۴
۱-۲-۱) طبقه بندی سرطان پستان	۵
۳-۱) ژن P53	۶
۴-۱) روش های درمانی سرطان سینه	۷
۵-۱) سلول های بنیادی	۸
۱-۵-۱) اهمیت شناسایی سلول های بنیادی سرطان	۱۱
۲-۵-۱) منشا سلول های بنیادی سرطان سینه	۱۱
۶-۱) نحوه دخالت مسیرهای سیگنالی در ایجاد سلول های سرطانی	۱۲
۷-۱) ژن ZFX (ZINC FINGER X- LINKED)	۱۳
۱-۷-۱) ژن ZFX در سطح RIBONUCLEIC ACID (RNA) /DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA)	۱۳
۸-۱) مروری بر مطالعات گذشته	۱۶
۹-۱) اهمیت مطالعه روی ژن ZFX	۱۷
۱۰-۱) بافت پارافینه	۱۸
۱-۱۰-۱) نحوه استخراج RNA از بافت پارافینه	۱۹
۲-۱۰-۱) استخراج RNA از بافت های پارافینه سرطان سینه	۲۰
۱۱-۱) اهداف پایانامه	۲۰
فصل دوم: مواد و روش ها	۲۱
۱-۲) تارنماها و سرورهای استفاده شده در طراحی مدل؛ نحوه دخالت ZFX در رشد سلول	۲۲
۲-۲) نحوه جمع آوری نمونه های پارافینه مربوط به بیماران دارای سرطان پستان سال ۱۳۸۶-۱۳۸۷	۲۲
۳-۲) ملاحظات اخلاقی	۲۲

۲۲.....	۴-۲) برش بلوک ها
۲۳.....	۵-۲) روش تهیه آب تیمار شده با DEPC [۸۸]
۲۳.....	۶-۲) دیپارافینه کردن برش ها
۲۵.....	۷-۲) روش تهیه بافر [89] RPE
۲۵.....	۸-۲) روش تهیه محلول DNASE I
۲۶.....	۹-۲) استخراج RNA از نمونه های بافت پارافینه با کیت کیاژن
۲۷.....	۱۰-۲) نسخه برداری معکوسواکنش زنجیره ای پلیمرز (RT-PCR) [91]
۲۷.....	۱۱-۲) واکنش نسخه برداری معکوس
۲۸.....	۱-۱۱-۲) سنتز CDNA با استفاده از آنزیم SUPERSCRIPT™ II شرکت INVITROGEN [۹۲]
۲۹.....	۱۲-۲) واکنش پلیمریزاسیون زنجیره ای (PCR) [93]
۳۰.....	۱۳-۲) واکنش PCR
۳۰.....	۱-۱۳-۲) واکنش PCR ژن های GUSB و ZFX
۳۱.....	۲-۱۳-۲) برنامه دمایی و زمانی دستگاه PCR برای ژن GUSB
۳۱.....	۳-۱۳-۲) برنامه دمایی و زمانی دستگاه PCR برای ژن ZFX
۳۲.....	۱۴-۲) الکتروفورز ژل آگارز
۳۲.....	۱-۱۴-۲) طرز تهیه محلول ها و بافرهای مورد نیاز در الکتروفورز [۹۳]
۳۲.....	۲-۱۴-۲) تهیه بافر الکتروفورز (5X) TBE
۳۲.....	۳-۱۴-۲) تهیه محلول اتیدیوم بر مایند (5 M/ML)
۳۴.....	۱۵-۲) روش REAL TIME RT_PCR [91]
۳۴.....	۱-۱۵-۲) واکنش REAL TIME PCR
۳۵.....	۱۶-۲) تجزیه و تحلیل آماری داده ها
۳۶.....	فصل سوم: نتایج
۳۷.....	۱-۳) مدلی از نحوه دخالت ZFX در فرآیند رشد سلولی
۳۹.....	۲-۳) توصیف نمونه های انسانی
۴۰.....	۳-۳) بهینه سازی شرایط واکنش - REAL TIME QRT-PCR
۴۱.....	۴-۳) الگوی بیان ژن ZFX در نمونه های بافتی پارافینه توموری و غیر توموری سینه
۴۲.....	۵-۳) ارتباط بیان ژن ZFX در نمونه های بافتی پارافینه و مثبت و منفی بودن فاکتور P53

۴۳.....ارتباط بیان ژن ZFX در نمونه های بافت پرافینه و میانگین سنی بیماران

۴۴.....ارتباط بیان ژن ZFX در نمونه های بافت پرافینه و میانگین سائز تومور

۴۵.....**فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری**

۴۶..... (۱-۴) بحث

۵۱..... (۲-۴) نتیجه گیری کلی

۵۲..... (۳-۴) پیشنهادها

۵۳.....**فصل پنجم: منابع**

۵۴..... فهرست منابع

۶۱.....**پیوست**

فهرست جداول

صفحه

عنوان

- جدول (۱-۱): تعداد و درصد دو سرطان شایع در ایران در کل جمعیت در سال ۱۳۸۷ [۲]..... ۳
- جدول (۲-۱): طبقه بندی و شرح هر کدام از مراحل مختلف سرطان پستان [۶]..... ۵
- جدول (۲-۲): توالی پرایمرهای مربوط به ژن های مورد مطالعه..... ۳۰
- جدول (۱-۳): توزیع فراوانی و برخی خصوصیات پاتو کلینیکی نمونه های توموری سرطان پستان..... ۳۹

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۴۲.....	نمودار ۳-۲): میانگین بیان نسبی ژن ZFX در نمونه های توموری و غیرتوموری پارافینه سرطان سینه.
۴۳.....	نمودار ۳-۳): مقایسه ی میانگین بیان نسبی ژن ZFX در دو حالت مثبت و منفی فاکتور P53 جهش یافته .
۴۳.....	نمودار ۳-۴): مقایسه میانگین نسبی ژن ZFX در دو گروه سنی بیماران.....
۴۴.....	نمودار ۳-۵): مقایسه میانگین نسبی ژن ZFX در دو گروه سایز تومور سرطان سینه

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۳.....	شکل (۱-۱): میزان شیوع ۱۰ سرطان شایع در زنان ایرانی در سال ۱۳۸۷.....
۴.....	شکل (۲-۱): میزان شیوع سرطان پستان در زنان در ایران [۲].....
۱۱.....	شکل (۳-۱): منشا سلول های بنیادی سرطان سینه [۴۰].....
۱۳.....	شکل (۴-۱): نمای شماتیک از مکانیسم دخالت P21CIP1 در القا و سرکوب EMT، در حضور RAS و MYC.....
۱۴.....	شکل ۱-۵: ساختار ژن و واریانت های حاصل از رونویسی ژن ZFX [۵۱].....
۱۵.....	شکل (۶-۱): ایزوفرم های حاصل از ژن ZFX [۵۳].....
۳۸.....	شکل (۱-۳): مدل مولکولی از نحوه دخالت ZFX در رشد سلول.....
۴۱.....	شکل (۲-۳): بهینه سازی شرایط تکثیر مورد مطالعه با استفاده از REAL TIME PCR.....
۴۱.....	شکل (۳-۳): نتایج حاصل از بهینه سازی شرایط واکنش PCR معمولی برای ژن ZFX و GUSB.....

بررسی بیان ژن ZFX در نمونه های آرشیوی سرطان سینه

محبوبه گنجی ارجنکی

فرضیه سلول های بنیادی سرطانی منشا بیان می کند که تومورها متشکل از مخلوط هتروژنی از سلول ها با تمایز جزئی هستند که از بسیاری جهات، مشابه اندام های طبیعی بوده و در ضمن دارای خصوصیت خودبازسازی هستند. یکی از ژن هایی که در تنظیم خودبازسازی دخالت دارد و بیش بیان آن در بدخیمی هایی از قبیل آدنوکارسینومای پروستات و سرطان های گلیوما و معده گزارش شده است، ژن ZFX می باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی بیان ژن ZFX در بافت های آرشیوی سرطان پستان می باشد. ۲۲ نمونه بافت پارافینه انسانی، تومورال و غیر توموری از بیمارستان سیدالشهدا اصفهان جمع آوری شد. پارافین زدایی با هپتان و استخراج RNA توسط پروتکل کیت RNeasy FFPE کیاژن انجام شد. پرایمرهای اختصاصی برای دو ژن ZFX و GUSB طراحی شد و برای اندازه گیری بیان نسبی ژن ZFX از تکنیک Real-time RT-PCR کمی استفاده شد. ژن ZFX در نمونه های توموری نسبت به نمونه های غیر توموری افزایش بیان نشان می دهد. علاوه بر این افزایش بیان ZFX با افزایش بیان پروتئین جهش یافته p53، سن بیماران و اندازه تومور ارتباط معناداری نشان داده است. در مجموع با توجه به بیش بیان ژن ZFX در نمونه های توموری و ارتباط با برخی خصوصیات کلینیکو پاتولوژی مهم، احتمال آن وجود دارد که به عنوان تومور مارکر بالقوه مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه ها: سرطان پستان، خودبازسازی، ZFX و FFPE

Abstract:

Evaluation of Expression of ZFX gene in archived breast tissuespecimens

Mahboobeh Ganji Arjenaki

Cancer stem cells hypothesis states that a tumor is a heterogeneous mixture of partially differentiated cells which are in many respects similar to normal tissues and has self-renewal property as well. One of the genes involved in regulation of self-renewal and its over-expression has been reported in neoplasia like prostate adenocarcinoma, glioma and gastric cancer is ZFX. The aim of the current study is to investigate the expression of ZFX gene in archived cancer breast tissue specimens. 33 tumoral and non-tumoral breast archive specimens were obtained from Seid-al-shohada Hospital. Deparaffinization by Heptan and RNA extraction by Qiagen RNeasy FFPE kit were performed. Specific primer for ZFX and GUSB (as an internal control) genes were designed and used for measuring relative expression of ZFX gene by quantitative real time RT-PCR. ZFX gene were over-expressed in tumoral tissues compared to non-tumoral. Furthermore our results showed that there was a significant association between relative ZFX gene expression in tumoral tissues and over-expression of mutant p53, age of the patients and size of the tumors. Analysis of ZFX expression level in tumoral and non-tumoral tissues showed over-expression pattern for this gene. Furthermore, since the ZFX expression level was statistically higher in size ≤ 3 tumor in comparison with size ≥ 3 tumor, in future, it may have a potential to be used as a tumor marker.

key words : Breast cancer, self-renewal, ZFX, FFPE

فصل اول

مقدمه

مقدمه

۱-۱) اپیدمیولوژی سرطان

سرطان بعد از بیماری های قلبی و عروقی دومین عامل شایع مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و سومین عامل مرگ در کشورهای کمتر توسعه یافته است و به تنهایی بیش از بیماری های سل، ایدز و مالاریا افراد را به کام مرگ می کشاند. به طوریکه در صورت عدم مداخله جهت پیشگیری از بروز آن در ۱۰ سال آینده شاهد مرگ بیش از ۸۵ میلیون نفر در جهان خواهیم بود. در حال حاضر سرطان عامل ۱۲ درصد مرگ و میر در سرتاسر جهان است. پیش بینی ها نشانگر آن است که تعداد مرگ و میر ناشی از سرطان در کل جهان تا ۴۵ درصد طی سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۳۰ افزایش خواهد داشت. در دهه ی ۱۹۶۰ نزدیک به ۲۵ درصد موارد بیماری های سرطانی در کشورهای با درآمد متوسط و پایین گزارش شد که در سال ۲۰۱۰ به ۵۵ درصد رسید و در سال ۲۰۲۰ به ۷۰ درصد با میزان بروزی نزدیک به بیست میلیون نفر می رسد و بیشترین تاثیر را نیز در این کشورها خواهد داشت، زیرا با افزایش جمعیت جهان و متوسط سنی آن، افزایش امید به زندگی و بهبود وضعیت بهداشت و کنترل نسبی بیمار های واگیر و به ویژه افزایش مواجهه با عوامل خطر محیطی با افزایش بروز سرطان ها روبرو هستیم. با توجه به نرخ رشد فعلی بروز سرطان اینگونه به نظر می رسد که تا سال ۲۰۳۰ سالیانه ۱۳ میلیون مرگ ناشی از سرطان خواهیم داشت که حداقل ۹ میلیون مورد آن در کشورهای در حال توسعه یافته و شانس ابتلا به سرطان برای هر فرد در سال ۲۰۵۰ بین ۵۰ تا ۶۰ درصد خواهد بود [۱].

در ایران سرطان سومین عامل مرگ و میر است. سالانه بیش از ۳۰۰۰۰ نفر در اثر سرطان جان خود را از دست می دهند. از طرفی با افزایش امید به زندگی و افزایش درصد سالمندی در جمعیت کشور، پیشرفت تکنولوژی و دور شدن سبک زندگی از محیط پاک، سالم و بدون آلاینده های سرطانزای صنعتی انتظار می رود موارد بروز سرطان در دو دهه آینده به دو برابر افزایش یابد. بنابر پیش بینی سازمان جهانی بهداشت بروز سرطان در ایران در سال ۲۰۲۰ به ۸۵۶۵۳ مورد در کل جمعیت و میزان مرگ و میر ناشی از سرطان به ۶۲۸۹۷ مورد خواهد رسید که امید می رود با برنامه ریزی صحیح و علمی در جهت پیشگیری از بروز سرطان های قابل پیشگیری و کنترل، این میزان با گذشت زمان روند رو به افولی را نشان دهد [۲].

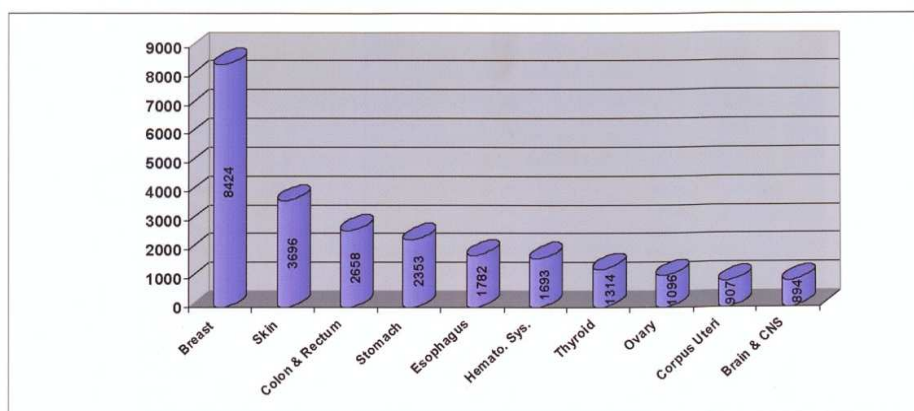
۱-۱-۱ اپیدمیولوژی سرطان پستان در ایران

سرطان پستان در ایران براساس کل جمع مرد و زن، بعد از سرطان پوست، در ردیف دوم (۱۱/۳۱ درصد) قرار

می‌گیرد (جدول ۱-۱) و در بین سرطان‌های شایع در زنان، سرطان پستان در رتبه یک قرار دارد (شکل ۱-۱) [۲].

جدول ۱-۱: تعداد و درصد دو سرطان شایع در ایران در کل جمعیت در سال ۱۳۸۷ [۲]

ردیف	نوع سرطان	۱۳۸۷		۱۳۸۶		۱۳۸۵	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۱	سرطان پوست	۹۹۶۴	٪۱۳/۰۸	۹۱۶۸	٪۱۴/۷۷	۸۸۰۶	٪۱۴/۷۳
۲	سرطان پستان	۸۶۱۶	٪۱۱/۳۱	۷۱۹۲	٪۱۱/۵۹	۶۶۷۵	٪۱۱/۱۶

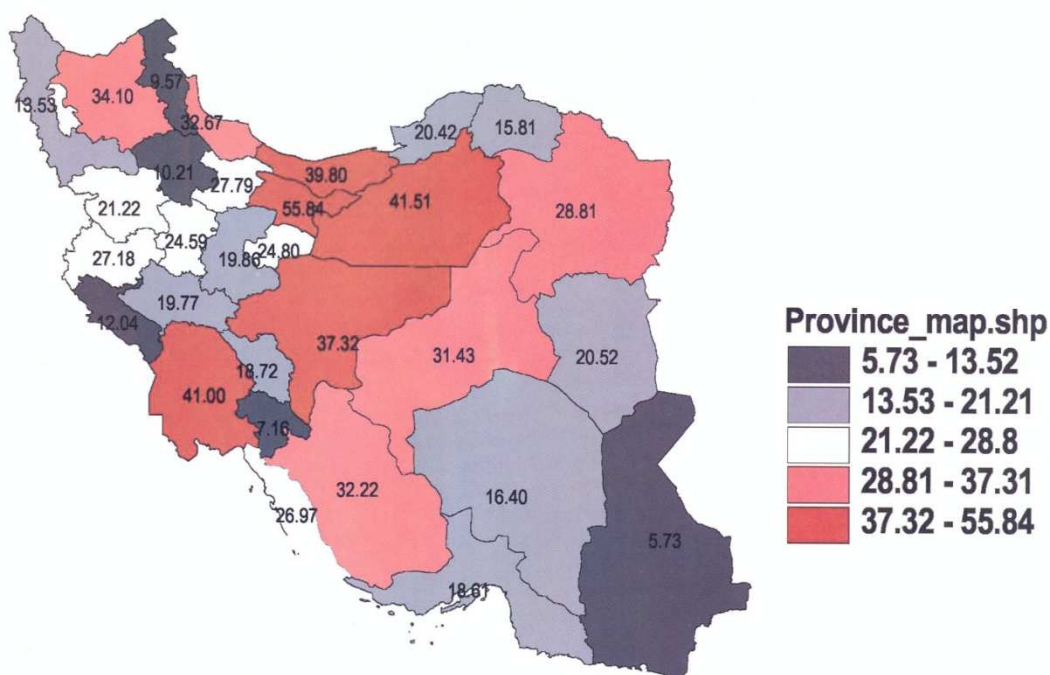


1 - Breast	8424	24.86%
2 - Skin	3696	10.91%
3 - Colon & Rectum	2658	7.85%
4 - Stomach	2353	6.95%
5 - Esophagus	1782	5.26%
6 - Hemato. Sys.	1693	5.00%
7 - Thyroid	1314	3.88%
8 - Ovary	1096	3.23%
9 - Corpus Uteri	907	2.68%
10 - Brain & CNS	894	2.64%
Other Sites	9063	26.75%
TOTAL:	33880	

شکل ۱-۱: میزان شیوع ۱۰ سرطان شایع در زنان ایرانی در سال ۱۳۸۷

پراکندگی شیوع سرطان پستان در زنان در سراسر کشور در شکل ۱-۲ نشان داده شده است [۲].

Incidence rate of Breast cancer on female in Iran_1387(2008-2009)



شکل (۱-۲): میزان شیوع سرطان پستان در زنان در ایران [۲]

همان طور که در شکل ۱-۲ می بینیم استان اصفهان یکی از استان های پر خطر از نظر شیوع سرطان پستان می باشد. لازم به ذکر است، با توجه به اینکه مطالعه حاضر روی نمونه های پارافینه سرطان پستان مربوط به سال های ۱۳۸۶-۱۳۸۷ و بیماران مبتلا در استان اصفهان انجام گرفته است، در این راستا سعی شده از آمار و اطلاعات مربوط به این سال ها استفاده شود.

۲-۱ سرطان پستان

سرطان پستان یک بیماری ناهمگون^۱ می باشد. اما می توان آن را براساس هردو مدل قدیمی هیستوپاتولوژی^۲ در زیر گروه هایی^۳ مثل: نوع هیستولوژی، گرید بافت شناسی، گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و وضعیت HER2 دسته بندی کرد در روش های تشخیصی، امروزه استفاده می شود [3, 4]. طبقه بندی مولکولی جدید پنج زیر گروه: لامینال A، لامینال B، بازال لایک^۴، HER2 و نورمال را پیشنهاد می دهد، که با سیستم های طبقه بندی پاتو-کیلینیکی^۵ مختلف مطابقت دارد. به طوریکه براساس آن ها می توان بیمار را در جهت درمان مدیریت کرد [۵].

¹Heterogeneous

²Histopathological

³Subtypes

⁴LuminalA, LuminalB, Basal-like

⁵Clinico- pathological

۱-۲-۱) طبقه بندی^۱ سرطان پستان

طبقه بندی سرطان براساس اندازه سرطان، وضعیت تهاجمی^۲ و غیر تهاجمی^۳ بودن سرطان، نحوه درگیری لنف نودها و انتشار سرطان به جاهایی غیر از بافت پستان انجام می گیرد. هدف سیستم طبقه بندی: فهم بهتر در تشخیص، راهنمایی در نحوه درمان و ایجاد یک سبک عمومی که براساس آن می توان نتایج حاصل از مراحل درمان و وضعیت بهبودی سرطان را با هم مقایسه نمود، می باشد. سرطان پستان براساس معیارهای بالا به ۵ مرحله مطابق جدول ۱-۲ تقسیم می شود.

جدول (۱-۲): طبقه بندی و شرح هر کدام از مراحل مختلف سرطان پستان [۶]

Stages	Substage	توصیف
Stage0		❖ غیر تهاجمی بودن سرطان ❖ عدم مشاهده ورود سلول غیر نرمال و سرطانی به بافت های مجاور نرمال پستان
StageI	IA	❖ تهاجمی بودن سرطان ❖ مشاهده ورود سلول های سرطانی به بافت های مجاور نرمال پستان - سایز تومور به ۲ سانتی متر میرسد. - بافت های مجاور مثل گره های لنفاوی درگیر نیستند.
	IB	❖ تهاجمی بودن سرطان ❖ عدم مشاهده تومور در بافت پستان - وجود گروهی از سلول های سرطانی با $0.2 \text{ mm} \leq$ سایز 2 cm در گره های لنفاوی ❖ مشاهده یک تومور به اندازه ۲ سانتی متر در بافت پستان - وجود گروهی از سلول های سرطانی با $0.2 \text{ mm} \geq$ سایز 2 cm در گره های لنفاوی
StageII	IIA	❖ تهاجمی بودن سرطان - عدم وجود تومور در بافت پستان، اما سرطان با سایز $2 \text{ mm} \leq$ در ۱-۳ گره لنفاوی زیر بازو و یا در گره های لنفاوی نزدیک استخوان پستان دیده می شود. - انتشار تومور با سایز $2 \geq$ در گره های لنفاوی نزدیک استخوان پستان - وجود تومور با $5 \text{ cm} \geq$ سایز 2 cm و عدم انتشار به گره های لنفاوی مجاور
	IIB	❖ تهاجمی بودن سرطان - انتشار تومور با $5 \text{ cm} \geq$ سایز 2 cm در ۱-۳ گره لنفاوی نزدیک استخوان پستان - وجود تومور با $5 \text{ cm} \geq$ سایز و عدم انتشار به گره های لنفاوی مجاور
StageIII	IIIA	❖ تهاجمی بودن سرطان - عدم وجود تومور در بافت پستان، وجود سرطان در ۴-۹ عدد گره های لنفاوی نزدیک استخوان پستان - وجود توموری با سایز $5 \text{ cm} \leq$ و گروه کوچکی از سلول های سرطانی پستان با $0.2 \text{ mm} \geq$

¹Staging²Invasive³ Non-invasive

		سایز $\leq 2\text{mm}$ در گره های لنفاوی نزدیک استخوان پستان - وجود توموری با سایز $\leq 5\text{cm}$ و انتشار سرطان در ۱-۳ عدد گره های لنفاوی مجاور و یا نزدیک استخوان پستان
	IIIB	❖ تهاجمی بودن سرطان - وجود تومور با هر سایزی و انتشار آن در دیواره قفسه سینه که با تورم و زخم همراه می باشد. - انتشار سرطان در بیش از ۹ عدد گره لنفاوی نزدیک استخوان پستان
	IIIC	❖ تهاجمی بودن سرطان - انتشار سرطان در بیش از ۱۱ عدد از گره های لنفاوی مجاور و یا نزدیک استخوان پستان - انتشار سرطان در گره های لنفاوی بالا و پایین استخوان گردن
StageIV		❖ تهاجمی بودن سرطان - انتشار سرطان در اندام های دورتر از بافت پستان، گره های لنفاوی نزدیک ناحیه سر، ریه، پوست، کبد، مغز و استخوان ها - سرطان در مرحله پیشرفته ^۱ و یا متاستاز ^۲ قرار می گیرد.

۳-۱) ژن P53

به ارث بردن یک ژن غیر نرمال P53 (ژن TP53) باعث ایجاد سندرم لی فرامنی^۳، اختلالی که باعث افزایش میزان خطر ابتلا به انواع سرطان در سن جوانی می شود [۶]. از سرطان هایی که همراه این سندرم ایجاد می شوند، می توان به سرطان پستان، استئو سارکوما^۴ و سارکوما^۵ بافت های نرم^۵ اشاره کرد [۷]. p53 جهش یافته منجر به تغییر اپیتلیال به مزانشیمال^۶ (EMT) در سلول های سرطانی اندومتريال^۷ از طریق افزایش بیان (Twist فاکتور رونویسی) می شود. افزایش بیان این پروتئین جهش یافته، باعث تغییر مورفولوژی سلول ها از حالت سلول های اپیتلیال سنگ فرشی^۸ به انواع سلول های مزانشیمال و فقدان ارتباط سلول به سلول^۹ و افزایش انتشار سلول ها می گردد [۸]. افزایش بیان نوع جهش یافته P53 در تومور سینه باعث پیشرفت حالت تهاجمی سرطان در بافت های پستان می شود [۹].

¹ Advanced

² Metastatic

³ Li-Fraumeni syndrome

⁴ Osteosarcoma

⁵ Soft tissue sarcomas

⁶ Epithelial-mesenchymal transition (EMT)

⁷ Endometrial cancer cells

⁸ Paved stone epithelial

⁹ Cell-to-cell contact

(۴-۱) روش های درمانی سرطان سینه

سرطان های سینه در مراحل^۱ I، II، IIIA و مرحله IIIC با جراحی و پس از آن با اشعه درمانی قابل درمان می باشند. برای جلوگیری از وقوع میکرو متاستازها درمان های کمکی مثل: فاکتورهای هورمونی و شیمی درمانی سیتو توکسیک^۲ بعد از اقدامات بالا و یا به طور همزمان تجویز می گردد. نحوه مدیریت درمان بر اساس مشاهدات پاتو-کلینیکی مثل اندازه تومور^۳، وضعیت درگیری ندول های لنفی، وضعیت گیرنده های هورمون ها و تکثیر ژن^۴ HER2 می باشد [10-12]. سرطان های سینه در مرحله IIIB و مرحله غیر قابل جراحی IIIC با هورمون یا شیمی درمانی، معالجه می گردند در صورتی که در روش های جدید درمانی برای تومورهای پیشرفته در مراحل اولیه از جراحی و اشعه درمانی استفاده می شود [۱۱]. در درمان سرطان سینه در مرحله IV و متاستاز از مسکن ها مثل فاکتورهای هورمونی، تراستوزوماب^۵ یا لاپاتینیب^۶ و داروهای سیتو توکسیک مرسوم، استفاده می شود. این داروها به طور پیوسته، یا به صورت ترکیبی استفاده می شوند و بعضی از این داروها به صورت دو دارویی ترکیب می شوند. هر چند درمان های کمکی با این داروها نقش مهمی در مدیریت سرطان در مراحل اولیه دارا می باشند، اما احتمال عود مجدد تومور وجود دارد. یک مطالعه گسترده از ۴۲۰۰۰ زن در ۷۸ مرکز درمانی نشان داد در ۱۳ درصد بیماران که لامپکتومی^۷ و اشعه درمانی انجام داده بودند مدت زمان عود مجدد تومور بعد از درمان های اولیه، ۱۰ سال بود، در حالی که در بیماران که لامپکتومی انجام شده و تحت اشعه درمانی قرار نگرفته بودند، درصد بیماران که با عود مجدد تومور بعد از ۱۰ سال روبرو شده اند، ۴۷ درصد بوده است. در بیماران که ماستکتومی^۸ و اشعه درمانی انجام داده بودند، عود مجدد تومور ۸ درصد، در بیماران که ماستکتومی انجام گرفته و اشعه دریافت نکردند ۲۸ درصد می باشد [۱۲]. علیرغم استفاده از اشعه درمانی شاهد افزایش مدت زمان لازم برای عود مجدد تومور تا ۱۵ سال خواهیم بود و میزان فوت، در بیماران که لامپکتومی و اشعه درمانی با درگیری گره های لنفاوی مثبت، ۲۶ درصد و در بیماران که لامپکتومی و اشعه درمانی با درگیری گره های لنفاوی منفی، ۴۸ درصد می باشد. در حالی که میزان فوت بیماران که ماستکتومی و اشعه درمانی انجام دادند با درگیری ندول های لنفاوی منفی و مثبت، به ترتیب، ۳۱ درصد و ۵۵ درصد می باشد [۱۲]. در حال حاضر از حدود ۴۰ درصد بیماران سرطان سینه که دچار عود مجدد تومور می شوند، ۱۰-۲۰ درصد عودشان به صورت درگیری محلی^۹ و ۶۰-۷۰ درصد شان به صورت متاستاز می باشد [۱۳]. توضیح نحوه عود تومور همچنان به صورت

¹ Stage I

² Cytotoxic chemotherapy

³ Tumor size

⁴ Her2 gene amplification

⁵ Trastuzumab

⁶ Lapatinib

⁷ Lumpectomy

⁸ Mastectomy

⁹ Local

حدس باقی مانده است، هر چند چندین فاکتور تشخیصی که بستگی به نوع سرطان سینه دارد، می تواند عود مجدد تومور را پیش بینی کند. عود مجدد تومور به صورت متاستاز و یا درگیری محلی، به خاطر باقی ماندن سلول های سرطانی بعد از جراحی اولیه تومور می باشد که در جراحی خارج نشده اند و به درمان جانبی مقاومت نشان می دهند. مقاومت به درمان های کمکی و اشعه درمانی می تواند توضیحی برای عود مجدد و انتشار بیماری از محل اولیه سرطان سینه باشد. شیمی و اشعه درمانی در حال حاضر به قصد هدف گیری سلول ها، با تحمل حداکثر دوز تجویز می شوند. با این وجود، عدم موفقیت در سرطان های توپر^۱ با این درمان ها و عود مجدد بیماری به صورت متاستاز و درگیری محلی، به دلیل احیا مجدد سلول های بنیادی سرطانی^۲، جمعیت کوچکی^۳ از سلول ها که مقاومت به درمان نشان داده اند و قادر به تومورزایی^۴ مجدد هستند، می باشند. گروه کوچکی از سلول های توموری که به اشعه درمانی مقاومت نشان می دهند، هدف طولانی مدت مطالعه ی رادیو بیولوژیست ها^۵ می باشند [۱۴، ۱۵].

۱-۵) سلول های بنیادی

سلول های بنیادی سلول هایی هستند که می توانند به انواعی از سلول ها تمایز یافته و خصوصیت چند ظرفیتی خود را با خودبازسازی حفظ کنند. حداقل دو نوع سلول بنیادی، سلول های بنیادی جنینی و سلول های بنیادی بافت بالغ^۶ وجود دارد [۱۶]. سلول های بنیادی جنینی، سلول هایی هستند که از توده داخل سلولی بافت اولیه جنینی به نام بلاستوسیت منشاء می گیرند. این سلول ها، پرتوان^۷ بوده و در طول تکوین به سه لایه اولیه زاینده، اکتودرم، اندودرم و مزودرم تبدیل می شوند. تعدادی از فاکتورهای رونویسی برای حفظ توان پر توان بودن سلول های بنیادی ضروری هستند، از این فاکتورها می توان به ژن های Oct4، Rex1، Sox2 و TDGF1 اشاره کرد. نکته جالب توجه آن است که این فاکتورها در انواع مختلف سرطان ها شناسایی شده اند [۱۷-۲۱].

برخلاف سلول های بنیادی جنینی، سلول های بنیادی بافت بالغ به صورت چند ظرفیتی^۸ بوده و می توانند به انواع سلول های بافت تمایز پیدا کنند. از این سلول ها می توان به سلول های بنیادی خونی در مغز استخوان، سلول های بنیادی عصبی در مغز، سلول های بنیادی کبدی در کبد و سلول های بنیادی زایا^۹ در بیضه و تخمدان اشاره کرد [۲۲-۲۴]. سلول های بنیادی بافت بالغ، منبعی مداوم برای تامین و ترمیم بافت بالغ از طریق فرایندی به نام خودبازسازی

¹Solid

²Cancer stem cell (CSC)

³Subpopulation

⁴Tumor regeneration

⁵Radiobiologists

⁶Adult Tissue Stem cells (ATS)

⁷Pluripotent

⁸Multipotent

⁹Germeline Stem cells (GS)