





دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی گرایش ژنتیک

بررسی کمی بیان ژن HER-2 در نمونه‌های سرطان پستان توسط روش Real Time PCR

استاد راهنما:

دکتر زهره حجتی

استاد مشاور:

دکتر مریم طباطبائیان

پژوهشگر:

حسین طباطبائیان

آبان ماه ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه اصفهان است.



دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد رشته ی زیست شناسی گرایش ژنتیک
آقای حسین طباطباییان تحت عنوان

بررسی کمی بیان ژن HER-2 در نمونه‌های سرطان پستان توسط روش Real Time PCR

در تاریخ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه به تصویب نهایی رسید.

- | | |
|------|--|
| امضا | ۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر زهره حجتی با مرتبه علمی استادیار |
| امضا | ۲- استاد مشاور پایان نامه دکتر مریم طباطبائیان با مرتبه علمی استادیار |
| امضا | ۴- استاد داور داخل گروه دکتر مجید متولی باشی با مرتبه علمی استادیار |
| امضا | ۵- استاد داور خارج گروه دکتر حمید میر محمد صادقی با مرتبه علمی دانشیار |

امضای مدیر گروه

حمد و سپاس آن خدایی را که به ما عقل داد و از طریق عقل به ما علم آموخت

بر دستان پدر و مادری که بذر عشق به آموختن را در وجودم نهادند بوسه می‌زنم و آن دو را که تجلی مهر و لطف خداوندی بر من هستند عاشقانه می‌ستایم.

سپاس و قدردانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و آرامش و آسایش برای من فراهم آورده است، همدلی که مرا در راه رسیدن به اهداف عالی یاری می‌رساند و حس تعهد و مسئولیت را در زندگی مان تالوویی خدایی بخشیده است.

با سپاس فراوان از کمک‌های بی دریغ و راهنمایی های ارزنده استاد بزرگوار، سرکار خانم دکتر زهره حجتی که همراهی و راهنمایی ایشان باعث به ثمر رسیدن این تحقیق گردید.

از اساتید گرانقدر داور، جناب آقای دکتر متولی باشی که در طول تحصیل نکات علمی و اخلاقی بسیاری از ایشان آموختم و جناب آقای دکتر میر محمد صادقی که زحمت داوری این پایان نامه را قبول نموده اند، همچنین اساتید دیگر دکتر اسماعیلی، دکتر توسلی و دکتر ولیان سپاسگزاری نموده و پیروزی ایشان را در تمامی مراحل زندگی آرزومندم.

از تمامی دوستان عزیز به ویژه آقای محمدامین هنردوست، خانم الهام اورنگی و خانم مرجان عابدی سپاسگزارم و برای تمامی آنها سعادت، سلامت و پیروزی آرزومندم.

با سپاس فراوان از سرکار خانم دکتر مهري فقیهی که در جمع آوری اطلاعات نهایت کمک خالصانه را به اینجانب نمودند.

تقدیم با بوسه بر دستان

پدرم

به او که نمی توان از بزرگی و مهربانی و سخاوتش گفت.
خورشیدی شدی و از روشنایی ات جان گرفتم و در ناامیدی ها لبریزم کردی از شوق.

تقدیم به

مادر عزیزتر از جانم

خورشید گرم زندگی ام، اسطوره مهربانی، که فتح قله های سختی را با همت به من آموخت.

تقدیم به معنای عشق

همسرم

نعمتی برای عاشقانه زیستن، لطافتی از جنس محبت، بهانه ای برای تلاش
و همراهی برای لحظه لحظه های زندگی.

تقدیم به یار صمیمی، با صفا و بی دریغ

برادرم

که در تمام مراحل زندگی یاری ام رساند.

و تقدیم

به روح بزرگوار و آسمانی پدر همسرم

مرحوم حسن صادقی

چکیده

گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی HER-2 به‌طور مکرر در سرطان پستان و چندین تومور جامد دیگر دچار افزایش بیان می‌گردد. افزایش بیان ژن HER-2 در ۱۰ تا ۳۴٪ از بیماران سرطان پستان مشاهده شده و بر روی پیشرفت، درمان و تشخیص بیماری مؤثر است. در نتیجه بررسی صحیح بیان ژن HER-2 در سلول‌های توموری در اداره بیماری و انتخاب صحیح بیمارانی که قادر به درمان با داروهای معمول مانند تراستوزوماب می‌باشند مهم و ضروری است. به منظور بررسی وضعیت HER-2 از روش‌های متنوعی از جمله IHC، FISH، CISH، PCR، تمایزی و Real Time PCR استفاده می‌شود. با این حال هر یک از این روش‌ها معایبی نیز دارند. روش مناسب باید سریع، آسان، حساس، دقیق، تکرار پذیر و ارزان باشد. هدف از این مطالعه، بررسی وضعیت بیان ژن HER-2 در بافت‌های سرطان پستان بدخیم و خوش خیم توسط روش Real Time PCR و مقایسه نتایج این روش با نتایج تست IHC می‌باشد. ژن GAPDH به عنوان ژن کنترل انتخاب گردید و سپس وضعیت بیان ژن HER-2 در ۳۴ نمونه بافت بدخیم و ۱۰ نمونه خوش خیم سرطان پستان به همراه ۵ بافت نرمال توسط Real Time PCR بررسی شد. نتایج تست IHC برای ۳۰ مورد از ۳۴ نمونه مطالعه شده توسط Real Time PCR موجود بود. بیان افزایش یافته ژن HER-2 در ۷ مورد از ۳۴ نمونه (۲۱٪) بررسی شده توسط Real Time PCR مشاهده گردید. میزان تطابق خام بین نتایج دو تست Real Time PCR و IHC ۸۶/۶٪ و میزان توافق بین نتایج دو تست ۵۹٪ مشاهده شد. در مجموع می‌توان گفت که Real Time PCR یک روش سریع، حساس، معتبر، دقیق و تکرار پذیر بوده و می‌تواند به عنوان یک ابزار قوی در آزمایشگاه‌های بالینی معمول به ویژه برای تأیید نتایج IHC استفاده گردد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، HER-2، بیان افزایش یافته ژنی، IHC، Real Time PCR

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- سرطان ۱
- ۲-۱- سرطان و ژنتیک ۱
- ۳-۱- سرطان پستان ۲
- ۱-۳-۱- اپیدمیولوژی سرطان پستان در جهان و ایران ۲
- ۲-۳-۱- آناتومی بافت پستان انسان ۳
- ۳-۳-۱- ژنتیک سرطان پستان ۳
- ۴-۳-۱- فاکتورهای خطر برای سرطان پستان ۴
- ۵-۳-۱- فاکتورهای خطر سرطان پستان در ایران ۵
- ۶-۳-۱- سرطان پستان در مردان ۵
- ۷-۳-۱- نشانه‌های سرطان پستان ۶
- ۸-۳-۱- مراحل سرطان پستان ۶
- ۹-۳-۱- سرطان پستان التهابی ۷
- ۱۰-۳-۱- دسته بندی سرطان های پستان ۷
- ۴-۱- خانواده گیرنده‌های HER ۸
- ۱-۴-۱- ساختار گیرنده‌های HER ۹
- ۲-۴-۱- لیگاندهای مربوط به گیرنده‌های خانواده HER ۱۰
- ۳-۴-۱- تجزیه گیرنده‌های خانواده HER ۱۱
- ۵-۱- ژن *HER-2* و نقش آن در سرطان ۱۳
- ۱-۵-۱- تزايد و افزایش بیان ژن *HER-2* ۱۳
- ۲-۵-۱- پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن *HER-2* مرتبط با خطر سرطان پستان ۱۳
- ۳-۵-۱- ناحیه تنظیمی ژن *HER-2* ۱۴
- ۶-۱- مسیرهای انتقال سیگنال *HER-2* مرتبط با سرطان پستان ۱۷

۱-۶-۱- مسیر RAS MAPK کیناز	۱۸
۲-۶-۱- فسفولیپاز C- γ	۱۹
۳-۶-۱- مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (<i>PI3K</i>)	۱۹
۷-۱- نقش HER-2 در چرخه سلولی در سلول‌های توموری پستان	۲۰
۱-۷-۱- HER-2 و P27	۲۰
۸-۱- افزایش بیان HER-2 و تنظیم کاهشی P53 در سلول‌های توموری پستان	۲۱
۹-۱- نقش HER-2 در رگ‌زایی و متاستاز تومور	۲۱
۱۰-۱- نقش پیام‌رسانی HER-2 در آپوپتوز	۲۲
۱۱-۱- ارتباط بین HER-2 و COX2	۲۳
۱۲-۱- اثر γ -Linolenic acid بر روی فعالیت رونویسی آنکوژن HER-2	۲۳
۱۳-۱- اهمیت بیولوژیکی HER-2	۲۴
۱۴-۱- بیان افزایش یافته HER-2 در سرطان‌های انسانی	۲۶
۱۵-۱- تزیاید ژن HER-2	۲۸
۱-۱۵-۱- اشکال تزیاید یافته ژن در سلول	۲۸
۲-۱۵-۱- مکانیسم‌های تزیاید ژنی	۲۹
۱-۲-۱۵-۱- همانندسازی DNA	۲۹
۲-۲-۱۵-۱- نقص در نقطه کنترل چرخه میتوزی	۲۹
۳-۲-۱۵-۱- عملکرد نادرست تلومر	۳۰
۴-۲-۱۵-۱- سایت‌های شکننده	۳۰
۳-۱۵-۱- نواحی تزیاید یافته در ژنوم	۳۰
۱۶-۱- تنوعات HER-2	۳۱
۱-۱۶-۱- محصولات حاصل از Alternative Splicing	۳۱
۱-۱-۱۶-۱- P100	۳۱
۲-۱-۱۶-۱- Herstatin	۳۲
۳-۱-۱۶-۱- $\Delta 16$ HER-2	۳۳

