

صلى الله عليه وسلم



دانشگاه سمنان

دانشکده پردیس

گروه زیست شناسی

(گرایش ژنتیک)

بررسی ارتباط میان بیان ژن اوکلودین و مشخصات بالینی و مورفولوژیک بیماران مبتلا  
به سرطان پستان

از:

فاطمه گنج زاده

استاد راهنما:

دکتر رضا شیرکوهی

استاد مشاور:

دکتر فرهاد مشایخی

مهر ۱۳۹۲

## تقدیر و تشکر

سپاسگذار کسانی هستم که سرآغاز تولد من هستند. از یکی زاده می شوم و از دیگری جاودانه. استادی که سپیدی را بر تخته سیاه زندگیم نگاشت و پدر و مادری که تار مویی از آنها بپای من سیاه نماند...

از استاد راهنمای ارجمند جناب آقای دکتر شیرکوهی که با راهنمایی های بی دریغ و همه جانبه شان من را در به انجام رساندن این پروژه مساعدت فرمودند.

و از استاد محترم مشاور جناب آقای دکتر مشایخی که با توصیه ها و نظرات ارزشمند خویش در تکمیل این پایان نامه یاری ام نموده اند.  
کمال تقدیر و تشکر را دارم

## تقدیم به پدر فداکار و مادر مهربانم:

خدا را بسی شاکرم که از روی کرم، پدر و مادری فداکار نسیمم ساخته تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیاسایم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم. والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم، چرا که این دو موجود، پس از پروردگار، مایه هستی ام بوده اند دستم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب آموختند در نهایت پدر و مادر بزرگوالم آوردی گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار کنم، باشد که حاصل تلاشم نسیم گونه غبار خستگیان را بزداید .

## فهرست:

چکیده فارسی.....ر

چکیده انگلیسی.....ز

## فصل اول: مقدمه

۱- مقدمه..... ۱

۱-۱- تعریف سرطان..... ۱

۲-۱- تأثیر متقابل ژنتیک و زیست شناسی سرطان..... ۲

۳-۱- عملکرد طبیعی چرخه سلولی توسط ژن های خاص..... ۴

۱-۳-۱- پروتئوونکوژن ها و اونکوژن ها..... ۴

۲-۳-۱- ژن های سرکوب کننده تومور..... ۴

۴-۱- سرطان پستان..... ۶

۱-۴-۱- اپیدمیولوژی سرطان پستان..... ۶

۲-۴-۱- انواع سرطان پستان..... ۹

۳-۴-۱- علائم سرطان پستان..... ۱۰

۴-۴-۱- مرحله بندی سرطان پستان..... ۱۰

۵-۴-۱- تشخیص سرطان پستان..... ۲۰

۶-۴-۱- پیشگیری از سرطان پستان..... ۲۱

۷-۴-۱- درمان سرطان پستان..... ۲۲

۲۳	۸-۴-۱- فاکتورهای دخیل سرطان پستان.....
۲۹	۹-۴-۱- سرطان پستان در مردان.....
۳۰	۵-۱- متاستاز.....
۳۱	۱-۵-۱- ارتباط زیست شناسی سرطان پستان با خصوصیات متاستازی این بیماری.....
۳۳	۶-۱- انتقال اپیتلیالی مزانشیمالی EMT.....
۳۶	۷-۱- اتصالات سلولی.....
۳۸	۱-۷-۱- اتصال‌های محکم.....
۳۸	۲-۷-۱- اوکلودین.....
۴۰	۸-۱- اهداف مطالعه.....

## فصل دوم: مواد و روش ها

۴۱	۱-۲- مواد.....
۴۱	۱-۱-۲- مواد لازم جهت استخراج.....
۴۱	۲-۱-۲- مواد لازم جهت سنتز cDNA.....
۴۲	۲-۲- لوازم و دستگاه.....
۴۲	۱-۲-۲- لوازم و دستگاه‌های مورد استفاده در استخراج RNA.....
۴۳	۲-۲-۲- دستگاه های لازم جهت سنتز cDNA.....
۴۳	۳-۲- روش ها.....
۴۳	۱-۳-۲- جمعیت مورد مطالعه.....
۴۳	۲-۳-۲- روش نمونه گیری، حجم نمونه و روش محاسبه آن.....

.....	۳-۳-۲- روش جمع آوری داده ها.	۴۴
.....	۴-۳-۲- روش مطالعه.....	۴۴
.....	۵-۳-۲- استخراج RNA از بافت تومور.....	۴۴
.....	۶-۳-۲- ارزیابی کمی و کیفی از RNA های استخراج شده.....	۴۶
.....	۱-۶-۳-۲- ارزیابی کمیت RNA.....	۴۶
.....	۲-۶-۳-۲- بررسی کیفی RNA های استخراج شده.....	۴۷
.....	۷-۳-۲- سنتز cDNA از RNA های استخراج شده.....	۴۷
.....	۸-۳-۲- اصول کار Real time PCR.....	۴۹
.....	۱-۸-۳-۲- چگونگی انجام تست Real Time PCR.....	۵۲
.....	۹-۳-۲- روش ها و ابزار تجزیه و تحلیل داده ها.....	۵۳
.....	۴-۲- محدودیت های پژوهش.....	۵۳
.....	۵-۲- ملاحظات اخلاقی.....	۵۳

## فصل سوم: نتایج

.....	۱-۳- نتایج حاصل از استخراج RNA از بافت تومور مبتلایان به سرطان پستان.....	۵۴
.....	۲-۳- نتایج حاصل از سنتز cDNA و ارزیابی کیفیت cDNA.....	۵۶
.....	۳-۳- نتایج حاصل از تست Real Time-PCR.....	۵۷

## فصل چهارم: بحث

.....	۱-۴- بحث.....	۶۶
-------	---------------	----

۷۱-۲-۴- پیشنهادات.....

منابع..... ۷۲

## فهرست شکل ها:

شکل ۱-۱- نمونه هایی از توده های سرطانی..... ۲

شکل ۲-۱- بافت های پستان..... ۷

شکل ۳-۱- بافت سرطانی پستان..... ۸

شکل ۴-۱- مراحل سرطانی شدن بافت پستان..... ۸

شکل ۵-۱- مرحله بندی سرطان پستان..... ۱۱

شکل ۶-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله I..... ۱۳

شکل ۷-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله IIA..... ۱۴

شکل ۸-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله IIB..... ۱۵

شکل ۹-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله IIIA..... ۱۶

شکل ۱۰-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله IIIB..... ۱۷

شکل ۱۱-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله IIIC..... ۱۸

شکل ۱۲-۱- تصویر سرطان پستان در مرحله IV..... ۱۹

شکل ۱۳-۱- مراحل ایجاد متاستاز سلول های سرطانی..... ۳۱

شکل ۱۴-۱- انواع فرآیند اپیتلیالی مزانشیمالی..... ۳۵

شکل ۱۵-۱- فرآیند انتقال اپیتلیالی مزانشیمالی..... ۳۶

شکل ۱۶-۱- انواع اتصالات سلولی..... ۳۷



- شکل ۱-۱۷- ساختار پروتئین اوکلودین..... ۴۰
- شکل ۱-۲- هموژن کردن بافت..... ۴۵
- شکل ۲-۲- مشاهده سه فاز حاوی RNA، DNA، پروتئین و بقایای سلولی..... ۴۵
- شکل ۲-۳- مراحل استخراج RNA با استفاده از کیت Easy blue..... ۴۶
- شکل ۲-۴- تأیید کیفیت RNA با استفاده از Nano- drop..... ۴۶
- شکل ۲-۵- تصویری از قرار دادن نمونه‌ها در دستگاه ترموسایکلر به منظور سنتز cDNA..... ۴۹
- شکل ۲-۶- تصویری از قرار دادن نمونه‌ها در دستگاه Real Time PCR..... ۵۰
- شکل ۲-۷- نمودار محصولات Real Time PCR..... ۵۱
- شکل ۳-۱- منحنی بدست آمده از یک RNA استخراج شده و اطمینان از عدم آلودگی نمونه‌ها با بکارگیری Nano- drop..... ۵۶
- شکل ۳-۲- سیکل های Real time PCR برای ژن GAPDH..... ۵۹
- شکل ۳-۳- منحنی سیکل های Real time PCR برای ژن اوکلودین..... ۵۹
- شکل ۳-۴- منحنی تغییرات فلورسانس در هنگام ذوب شدن محصولات Real time PCR برای ژن GAPDH..... ۶۰
- شکل ۳-۵- منحنی تغییرات فلورسانس در هنگام ذوب شدن محصولات Real time PCR برای ژن اوکلودین..... ۶۰
- شکل ۳-۶- نمودار تغییرات بیان ژن اوکلودین..... ۶۱
- شکل ۳-۷- نمودار تغییرات بیان ژن اوکلودین برحسب Grade..... ۶۲
- شکل ۳-۸- نمودار تغییرات بیان ژن اوکلودین بر حسب Stage بیماران..... ۶۳
- شکل ۳-۹- نمودار تغییرات بیان ژن اوکلودین بر حسب متاستاز..... ۶۴

## فهرست جدول ها:

- جدول ۱-۲- مواد لازم جهت سنتز cDNA ..... ۴۱
- جدول ۲-۲- مواد لازم PCR برای کنترل cDNA ..... ۴۲
- جدول ۳-۲- مواد لازم برای Real Time PCR ..... ۴۲
- جدول ۴-۲- سیکل ها و دمای مورد استفاده در Real Time PCR ..... ۵۲
- جدول ۱-۳- تائید کمی کیفیت RNA با استفاده از دستگاه Nano-drop ..... ۵۴
- جدول ۲-۳- مشخصات تومورهای بیماران مبتلا به سرطان پستان ..... ۵۷
- جدول ۱-۴- تحقیقات بدست آمده بر روی ژن های اتصالات سلولی ..... ۶۹

بررسی ارتباط میان بیان ژن اوکلودین و مشخصات بالینی و مورفولوژیک بیماران مبتلا به سرطان پستان

فاطمه گنج زاده

سرطان پستان، دومین شکل شایع سرطان پس از سرطان ریه در جهان بوده و پنجمین علت شایع مرگ در اثر سرطان است. سرطان پستان، رشد مهار نشده‌ی سلول‌های غیر طبیعی است که در نواحی مختلف پستان ایجاد می‌شود. ۹۰٪ از سرطان‌ها بر اثر متاستاز رخ می‌دهند و غلبه بر اتصالات سلولی بدن از جمله اتصالات محکم یکی از راه‌های ایجاد متاستاز می‌باشد. اوکلودین یک پروتئین سرتاسری غشایی می‌باشد که در محل اتصالات محکم وجود دارد. بدیهی است غلبه بر اتصالات محکم برای ایجاد متاستاز در سلول‌های سرطانی بسیار با اهمیت است. لذا هدف از این تحقیق بررسی میزان بیان اوکلودین در سرطان پستان انسان بود. در این تحقیق ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به انستیتوکانسر بیمارستان امام خمینی پس از اخذ رضایتنامه اخلاقی مورد بررسی قرار گرفتند. ابتدا استخراج RNA کمی صورت گرفت و سپس با استفاده از رونویسی معکوس و PCR معمولی و Real Time PCR بیان ژن اوکلودین در این بیماران مورد بررسی قرار گرفت. در ۳۰ بیمار مورد بررسی، بیان این ژن در بیماران با گرید و Stage بالاتر بیماری و رفتن به سوی تهاجم تومور و مرگ نسبت به حالت کنترل بالاتر رفته است. بنابراین افزایش بیان این ژن را می‌توان به عنوان یکی از فاکتورهای تاثیر گذار، در تبدیل بافت به سمت سرطانی شدن بدانیم زیرا بیان این فاکتور در افرادی با گرید و Stage بالاتر بیماری و رفتن به سوی تهاجم تومور و مرگ، نسبت به حالت کنترل بالاتر رفته است.

کلید واژه‌ها: سرطان پستان، بیان، اوکلودین

## Abstract:

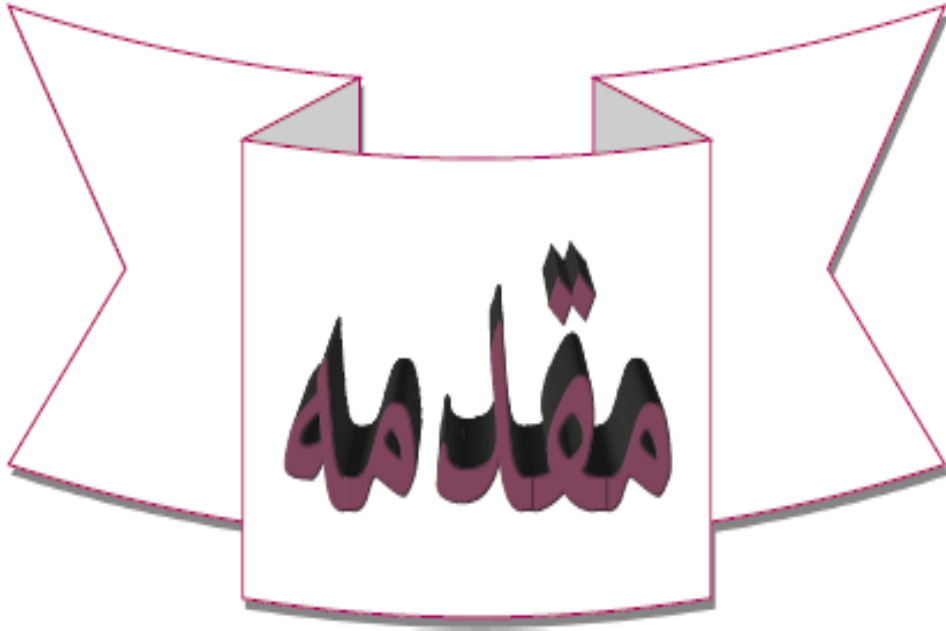
Analysis the association of occludin gene expression and clinical morphological characteristics in breast cancer patients

Fatemeh Ganj zadeh

Breast cancer is the second most common cancer in the world after lung cancer and it also the fifth causes of cancer mortality. The disease caused due to uncontrolled growth of abnormal cells which can develop in different localization of the breast tissue. Around 90 percent of cancer mortality is because of metastasis and devastating between cell attachments, especially tight junctions. Occludin is the integral membrane protein which is located in tight junctions. Obviously distressing tight junction, which facilitates the stages of metastasis in cancer cells are very critical step. The aim of this study is to demonstrate the importance of occludin expression and its relationship with invasiveness in human breast cancer. We have studied on 30 patients who were referred to Cancer Institute of Imam Khomeini Hospital Complexes. Samples were derived from patients after inform consent assignment. RNA was extracted from tumor tissue followed by reverse transcription, PCR, conventional Real-time PCR and data analysis for the occludin gene expression.

Results of this study have demonstrated that the occludin gene expression was increased with the advanced stage. Increasing in expression of this gene might be considered as one of possible markers which predict the possibility of invasion and metastasis.

Key Words: Breast cancer , Occluding, gene expression



## ۱- مقدمه

### ۱-۱- تعریف سرطان<sup>۱</sup>:

در هر عصری از تاریخ، بشر گرفتار ترس از یک بیماری بوده است. در عهد باستان انسان از بیماری سل سپس از سرطان و اینک از بیماری نوظهوری مانند ایدز رنج می برد. اما بی شک سرطان از نگران کننده ترین این بیماری ها است و کشف راه های پیشگیری از آن هدف اصلی پژوهشگران می باشد. سرطان بیماری سلول ها است. بدن انسان مجموعه ای از سلول هایی است که هر کدام وظیفه خاصی به عهده دارند تا بتواند عملکرد صحیح و سلامتی یک فرد را تضمین نماید. سلول های بدن شهروندان خوبی هستند و علاوه بر انجام وظایف محوله، به فضایی که توسط سلول های اطراف خود اشغال می شود احترام می گذارند و در حفظ سلامتی یکدیگر کوشا و فعال هستند.

اگر سلولی به صورت غیر قابل کنترل رشد و تکثیر یابد، ایجاد مشکلات بسیاری برای خود و سایرین خواهد کرد. سرطان در واقع رشد غیر قابل کنترل است. سلول های سرطانی دیگر شهروندان خوبی نخواهند بود و نه تنها وظایف خود را انجام نمی دهند بلکه به همسایگان خود نیز احترام نمی گذارند و سلول های طبیعی را تحت فشار قرار می دهند، به حدود آنها تعدی می کنند و مواد مغذی آنها را جهت سوخت لازم برای رشد تسریع یافته خود استفاده می کنند<sup>(۱)</sup>.

تجمع یک گروه از سلول های سرطانی در بدن را تومور<sup>۲</sup> می نامند. البته همه تومورها سرطانی نیستند و دارای شکل های متفاوتی می باشند (مطابق شکل ۱-۱). تومورها به دو دسته خوش خیم و بدخیم تقسیم می شوند: تومور های خوش خیم اغلب تهدید کننده حیات نیستند مگر در شرایط خاص مثل تومور های مغزی که حتی اگر از نظر بافتی خوش خیم باشند، خطرناک و بلکه کشنده خواهند بود. تومور های بدخیم یا سرطانی همیشه خطرناک هستند و تهدیدی برای حیات فرد مبتلا به حساب می آیند و قادرند به سایر اعضای بدن نیز دست اندازی کنند، پدیده ای که به آن متاستاز<sup>۳</sup> می گویند.

سه شکل عمده سرطان عبارتند از:

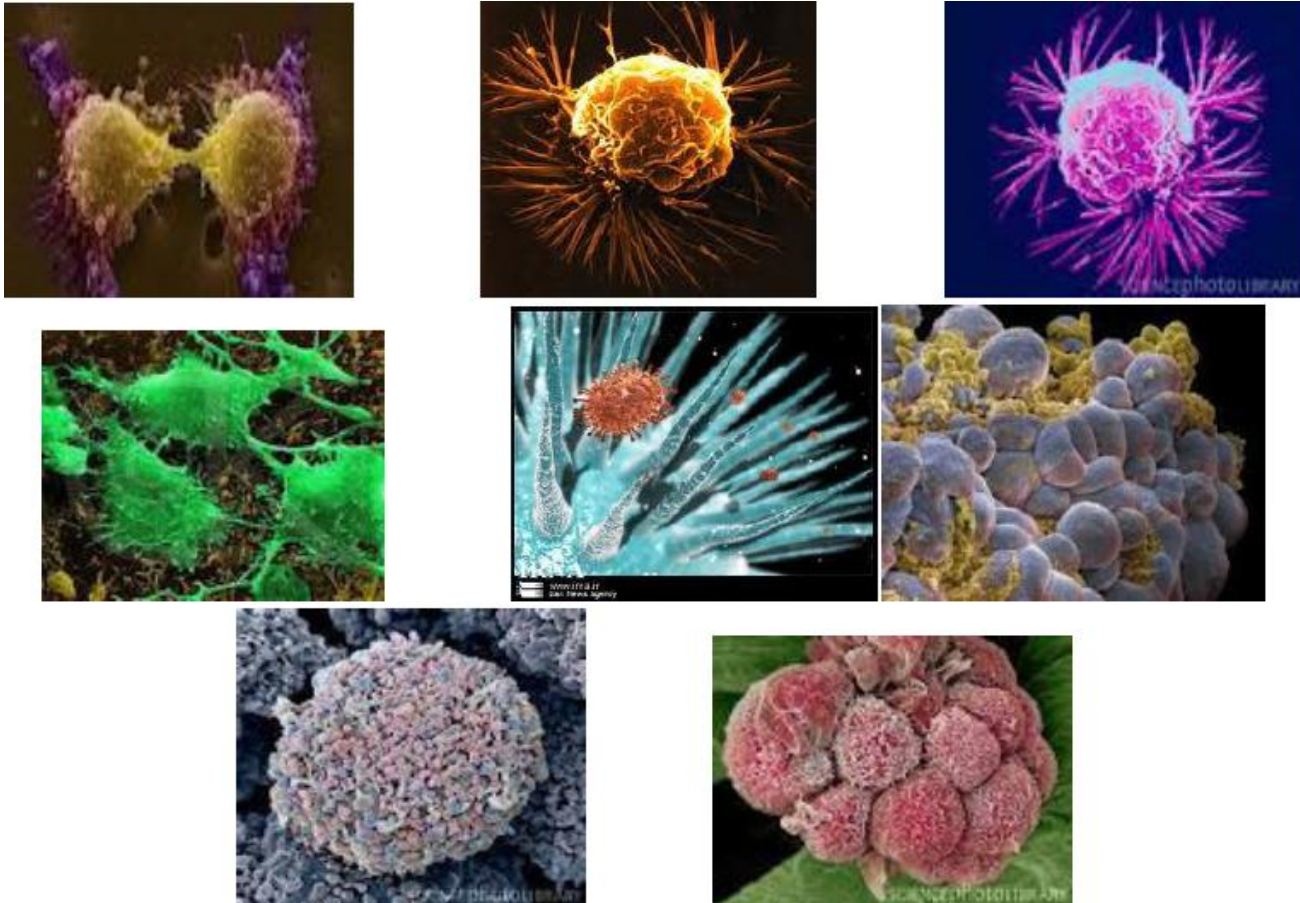
۱. کارسینوما<sup>۴</sup>: تومورهایی هستند که از بافت های پوششی یا اپیتلیالی منشأ می گیرند مثل سلول های پوشاننده روده و مجاری پستان.

۲. سارکوما<sup>۵</sup>: تومورهایی هستند که از بافت های مزانشیم پدید می آیند مثل استخوان، عضله و بافت همبند.

---

1. Cancer  
2. Tumor  
3. Metastase  
4. Carcinoma  
5. Sarcoma

۳. لوسمی<sup>۱</sup> و لنفوما<sup>۲</sup>: که بدخیمی های مربوط به سیستم خون ساز می باشند که در سرتاسر مغز استخوان، سیستم لنفی و خون محیطی گسترش می یابند(۳).



(شکل ۱-۱) نمونه هایی از توده های سرطانی. تعدادی توده در سرطان های مختلف نشان داده شده است که از نظر شکل تا حدودی با هم متفاوت هستند(۱).

## ۱-۲- تأثیر متقابل ژنتیک و زیست شناسی سرطان

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که البته این مفهوم نباید با اینکه سرطان یک بیماری ارثی<sup>۳</sup> است، اشتباه گرفته شود که این دو مفهوم عمیقاً با هم تفاوت دارند. بیماری های ارثی بیماری هایی هستند که از والدین به فرزندان و از طریق به ارث رسیدن یک ژن

1. Leukemia
2. Lymphoma
3. Hereditary

معیوب، منتقل می شوند. اگر چه در موارد نادری، سرطان نیز به ارث می رسد مثل رتینوبلاستوما که یک توده بدخیم و نادر در چشم کودکان است ولی این یک استثناء برای قانون کلی عدم توارثی بودن سرطان است و اغلب سرطان ها ارثی نیستند هرچند برخی سرطان ها مثل سرطان پستان ممکن است یک جزء توارثی برای ابتلا به این بیماری وجود داشته باشد (استعداد ابتلا). به هر حال همه سرطان ها و از جمله سرطان پستان، منشاء ژنتیکی دارند یعنی در اثر عملکرد غیرطبیعی ژن ها بوجود می آیند (۲). سرطان وقتی ایجاد می شود که ژن های درون یک سلول طبیعی دچار جهش ۱ شوند. جهش به طور تصادفی در اثر عواملی که جهش زا ۲ نامیده می شوند القا می شود (۴).

برخی مواد شیمیایی یا اشعه های مضر از جمله جهش زا ها هستند. خوشبختانه در اغلب موارد آسیب های DNA به سرطان یا بیماری های دیگر منتهی نمی شود. در هر سلول انسان در حدود ۳۵۰۰۰ ژن وجود دارد. جهش در یک ژن باعث ایجاد سرطان نمی شود، بلکه سرطان وقتی به وقوع می پیوندد که جهش در ژن های کلیدی رخ دهد. ژن های کلیدی سه دسته اند: پروتوانکوژن ها که مسئول شروع پیشبرد رشد و تقسیم سلولی هستند. ژن های سرکوب کننده ۳ که مهارکننده رشد سلولی هستند و عملکرد طبیعی این ژن ها، سلول را از تقسیم شدن باز می دارد. ژن های ترمیم کننده DNA که مسئول ترمیم آسیب های وارده به ساختار ژنتیکی سلول هستند. سرطان با وقوع یک جهش منفرد در یک ژن ایجاد نمی شود، بلکه جهش های متعدد در ژن های کلیدی لازم است تا پدیده سرطانی شدن شروع شود. این روند تجمع جهش ها در چندین ژن، سال ها طول می کشد به همین دلیل است که سرطان در افراد مسن تر بیشتر دیده می شود. تریلیون ها سلول در بدن هر انسان وجود دارد که حتی وقتی رشد متوقف می شود، تکثیر سلول ها تداوم دارد تا سلول های جدید و تازه نفس جایگزین سلول های قدیمی و فرسوده شوند تا فرد در شرایط سلامتی باقی بماند. هر چه سرعت تکثیر در بافتی بیشتر باشد، امکان پیدایش اشتباه در هنگام تکثیر بیشتر خواهد شد و لذا بافت هایی با سرعت تکثیر بالاتر در معرض اشتباهات ژنتیکی، مولد تومور خواهند بود، شاید به همین دلیل است که بافت پستان نیز مستعد ایجاد سرطان است چرا که در طی دوره های قاعدگی در معرض تکثیر مکرر قرار می گیرد (۴).

رشد و تکثیر سلول ها در بدن از طریق چرخه سلولی ۴ تنظیم می شود. چرخه سلولی در واقع یک آزاد راه است که سلول ها برای تقسیم شدن و پدید آوردن سلول های دختری وارد آن می شوند. در ابتدا سلول وارد مرحله میتوز می شود که طی آن DNA سلول همانند خود را می سازد، سپس سلول وارد مرحله G می شود که مرحله سوخت و ساز طبیعی سلول تا قبل از ساخت مجدد DNA است و معمولاً بیش از نیمی از زمان تکثیر سلول را به خود اختصاص می دهد.

- 
1. Mutation
  2. Mutagen
  3. Tumor suppressor gene
  4. Cell cycle



سلول هایی که به طور فعال در تکثیر شرکت ندارند، در مرحله ای به نام G0 متوقف می شوند که ممکن است در این مرحله باقی بمانند یا مجدد وارد چرخه سلولی شوند. مرحله ساخت DNA فاز S است که مرحله بعد از G1 است سپس سلول وارد مرحله قبل از میتوز می شود در این مرحله، DNA سلول آماده میتوز مجدد می شود. چرخه سلولی در واقع فاصله ی بین دو میتوز است و مرحله G1, G2 (Gap1,2) ۲ وقفه زمانی بین ۲ تقسیم متوالی سلول هستند. پیام هایی<sup>۱</sup> وجود دارند که به یک سلول فرمان می دهند چه وقت وارد چرخه شود و تا چه موقع در چرخه سلولی بماند و به تقسیم ادامه دهد. همچنین پیام های دیگری وجود دارند که به سلول فرمان می دهند تا از چرخه سلولی خارج شود. اگر هر کدام از این پیام های کنترل کننده دچار اشکال شوند، تقسیم سلول از کنترل طبیعی خود خارج می شود. استروژن ها و Cyclin ها و عوامل رشد شبیه انسولین از مهمترین کنترل کننده های چرخه تقسیم سلولی در پستان هستند(۴،۵).

### ۱-۳-۳ عملکرد طبیعی چرخه سلولی توسط ژن های خاصی تحت کنترل عواملی است که شامل:

#### ۱-۳-۱- پروتوانکوژن ها و انکوژن ها

پروتوانکوژن ها ژن های طبیعی هستند که دستور حرکت را در کنترل تقسیمات سلولی صادر می کنند. اگر پروتوانکوژنی دچار تغییر در ماده ژنتیکی خود شود به انکوژن تبدیل می شود که سلول را وادار به تقسیم و تکثیر مکرر و خارج از کنترل می نماید. انکوژن ها باعث می شوند سلول در چرخه سلولی بماند و سیر مکرر خود را ادامه دهد مثل اتومبیلی که در یک آزاد راه قرار گرفته و راننده آن مرتب پدال گاز را فشار می دهد. از شناخته شده ترین پروتوانکوژن می توان به C-myc، Her2/neu و Cyclin D اشاره نمود.

#### ۱-۳-۲ ژن های سرکوب کننده تومور<sup>۲</sup>

در مقابل ژن هایی که فرمان حرکت را صادر می کنند، ژن های دیگری نیز در سلول ها وجود دارند که فرمان ایست می دهند و در واقع مثل ترمز اتومبیل عمل می کنند. اگر سلولی دچار جهش در ژن های سرکوب کننده خود شود، توانایی توقف را از دست می دهد. توقف برای سلول ها الزامی است چرا که توقف رشد و تکثیر به سلول اجازه می دهد که هرگونه آسیب به DNA را کشف و ترمیم کند و این ترمیم باید قبل از ورود سلول به مرحله بعدی تکثیر سلولی انجام شود تا از ورود سلول های بیمار به مراحل بعدی رشد پیشگیری شود. در غیر این صورت DNA ناسالم، کپی شده و دو سلول دختری بیمار پدید می آورد و این پدیده به صورت یک جهش دائمی در تولید سلول های جدید تداوم می یابد. بنابراین یکی از عملکردهای مهم ژن های سرکوب کننده تومور، حفظ

<sup>1</sup> . Signal

<sup>2</sup> . Tumor Suppressor Gene

سلامتی DNA سلول است. یک نمونه بارز از ژن های سرکوب کننده تومور ژن P53 است که شایعترین تغییر ژنتیکی یافت شده در سلول های سرطان پستان می باشد. 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<sup>۱</sup> 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 نسبت نگهبان ژنوم داده اند که با اعمال اثرات خود در مرحله G1-S در چرخه سلولی، از سلول در برابر آسیب حمایت می کند(۶).

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 شود تا بتواند آسیب را ترمیم نماید و اگر سلول نتوانست آسیب DNA خود را ترمیم کند P53 به سلول فرمان خودکشی می دهد تا ژن های جهش یافته به سلول های دختری منتقل نشوند.

آسیب به ژن P53 در اکثر موارد به صورت اکتسابی در طول زندگی فرد رخ می دهد ولی در موارد نادری در حدود ۱٪ موارد سرطان های تک گیر پستان<sup>۲</sup> را شامل می شود. ژن جهش یافته P53 از پدر و مادر به فرزندان به ارث می رسد که باعث ایجاد سندرومی به نام Li - Fraumeni می شود که استعداد مبتلا شدن به سرطان ها و از جمله سرطان پستان را از سنین پایین خواهند داشت و البته این پدیده بسیار نادر است و فقط حدود ۱۰۰ خانواده با این جهش ارثی و سندرم متعاقب آن شناسایی شده اند. از دیگر ژن های سرکوب کننده تومور می توان به ATM که باعث ابتلا به آتاکسی تلانژکتازی و سرطان پستان می شود اشاره نمود(۶،۷).

همچنین می توان به ARHI و Cystatin اشاره نمود که هر دو از ژن های سرکوب کننده تومور هستند و وجود آن ها در سرطان پستان پیش آگهی ضعیف و طول عمر کوتاه تری را برای بیمار رقم می زند(۸).

اگر یک ژن سرکوب کننده تومور که جهش یافته است در اسپرم پدر یا تخمک مادر وجود داشته باشد، این نقص ژنتیکی به فرزندان منتقل می شود و این تشخیص که یک ژن جهش یافته سرکوب کننده تومور را به ارث برده است با یک پیام ایست کمتر از دیگران متولد شده است و در خطر گرفتار شدن به سرطان در سنین پایین تر قرار می گیرد(۹).

یک سلول معمولاً به مجموعه ای از جهش ها در هر دو دسته ژن یعنی ژن های سرکوب کننده تومور و پروتوانکوژن ها نیازمند است تا به سلول سرطانی مبدل شود که سرعت رشد فوق العاده ای خواهد داشت، مثل اتومبیلی که در جاده ای بدون ترمز (ژن سرکوب کننده تومور) حرکت می کند و راننده نیز مرتب پدال گاز (انکوژن ها) را فشار می دهد. بنابراین سلول غیرطبیعی خارج از

1. Apoptosis

2. Sporadic breast cancer

هر گونه کنترلی به تکثیر خود ادامه می دهد و جهش های ژنتیکی خود را به سلول های دخترتی منتقل می کند. وقتی توده حاصله به حد و اندازه بحرانی رسید، جهش های دیگری لازم است تا به سلول های سرطانی اجازه دهند که از توده اولیه جدا شده و از طریق جریان خون یا لنف در سایر اعضای حیاتی بدن، توده متاستازی را تشکیل دهند (سرطان های ارثی پستان فقط ۱۰-۵٪ موارد این بیماری را شامل می شود چرا که به ارث رسیدن یک ژن سرکوب کننده تومور که جهش یافته باشد واقعه نادری است که همیشه هم منجر به ایجاد سرطان نمی شود) (۲).

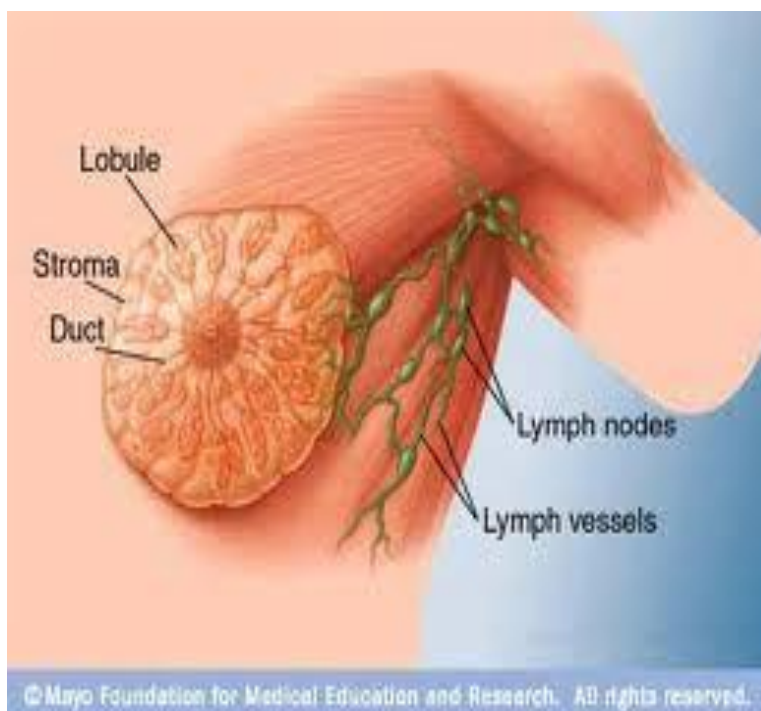
## ۱-۴- سرطان پستان

### ۱-۴-۱- اپیدمیولوژی سرطان پستان

برای زنان هیچ سرطانی نگران کننده تر از سرطان پستان نیست. سرطان پستان شایع ترین بدخیمی در زنان در سراسر دنیا و شایع ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان ۵۰-۴۰ سال است. سرطان پستان دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می باشد. طی ۵۰ سال گذشته میزان بروز سرطان پستان به طور قابل توجهی در ایالات متحده افزایش یافته که تقریباً از هر ۸ زن یک نفر مبتلا می گردد. میزان مرگ و میر در سال های ۱۹۹۷-۱۹۹۳ کاهش یافته است که به علت موفقیت در تشخیص و درمان زودرس بوده است. بروز سرطان پستان در بین جمعیت های مختلف، بسیار متفاوت است. این میزان در زنان شمال آمریکا و اروپای غربی، بیشترین و در زنان نژاد چینی و ژاپنی تا هشت برابر کمتر است. این تفاوت ها در حالی که می تواند موید تفاوت های ژنتیکی در این گروه های جمعیتی محسوب شود، می تواند بر نقش محیط نیز تاکید کند. برای نمونه، مطالعه جمعیت های مهاجر از ناحیه ای با فراوانی پایین سرطان پستان به مناطق دارای فراوانی بالا نشان داده است که ریسک خطر سرطان پستان متناسب با نسبت زمانی کوچ از جمعیت بومی افزایش می یابد، مشاهده ای که این ایده را که پیدایش سرطان پستان به نحوه چشمگیر به عامل های محیطی وابسته است، نیز تقویت می کند (۱۰).

در ایران سالانه ۷ هزار زن به این بیماری مبتلا می شوند. در حال حاضر حدود ۷۰ هزار زن در ایران مبتلا به این بیماری می باشند و سن ابتلا به این بیماری در ایران ۵ سال از سطح جهانی پایین تر است. از هر ۱۰۰ مورد سرطان پستان تنها یک مورد آن در مردان مشاهده می شود و در میان یک میلیون مرد تنها ۱۰ نفر دچار این بیماری می شوند. مردان آفریقایی-آمریکایی بیش از مردان سفید پوست در معرض خطر ابتلا به این بیماری قرار دارند. از آنجایی که سیر بالینی سرطان اولیه پستان در هر بیمار متفاوت از سایر مبتلایان است، تعیین سرنوشت نهایی هر بیمار مشخص نیست و شناخت عواملی که بتوانند به طور مستقیم یا غیر مستقیم سرنوشت نهایی بیماران را پیش بینی کنند، در تصمیم گیری بالینی و انتخاب درمان مفید است. مطالعات دو دهه اخیر نشان داده است که مکانیسم های مختلفی در شروع و پیشرفت سرطان پستان در سطح بافتی نقش دارند (۱۰).

سرطان پستان بیماری است که در آن سلول های سرطانی در بافت پستان شروع به رشد و تکثیر می کنند. بیشر پستان از بافت چربی تشکیل شده است که شامل ۱۵ تا ۲۰ بخش می باشد که اصطلاحاً لوب نامیده می شود و هر کدام از این بخش ها خود به قسمتهای کوچکتری تقسیم می شوند که لوبول نامیده می گردند. لوب ها و لوبول های پستان توسط لوله های بسیار کوچکی که اصطلاحاً مجاری شیری نامیده می شوند با یکدیگر در ارتباط می باشند که در شکل ۱-۲ نشان داده شده است (۱۱).



شکل (۱-۲) بافت پستان. قسمت های مختلف بافت پستان را نشان می دهد که شامل لوبول ها، غدد لنفاوی و مجاری انتقال دهنده شیر می باشد (۱۱).