دانشگاه اصفهان
دانشکده علوم
گروه زیست‌شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست‌شناسی گرایش ژنتیک

مطالعه پلی‌مورفی‌سم AAAGدر پروموتر ژن ERRg و ارتباط آن با خطر ابتلا تکرارهای به سرطان پستان در منطقه اصفهان

استاد راهنما:
دکتر منوچهر توسلی

استاد مشاور:
دکتر سیمین همتی

پژوهشگر:
پدیده کریمی

شهریور ماه ۱۳۹۱

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

پرستش و بندگی خاص پروردگاری است که با توکل بر او و لاغیر، هر نیستی هست و بودنی است.

با تشکر بی‌پایان از استاد و سرور گرامی جناب آقای دکتر منوچهر توسلی که پیوسته تمامی یافته‌های علمی خود را مدیون الطاف بی‌دریغ، خالصانه و پدرانه ایشان بوده‌ام.

از سرکار خانم دکتر سیمین همتی و کلیه اساتید محترم گروه ژنتیک تشکر و قدردانی می‌نمایم.

همچنین از سرکار خانم صفری نیز برای تمام الطاف و بزرگواریشان سپاسگزاری می‌نمایم.

تقدیم به اسطوره‌ی مقاومت و بردباری
به مادر عزیزم، برای تمام مهربانی‌های بی‌پایانش
برای دست‌گیری و قرار دادن من در راه‌های صحیح زندگی.

تقدیم به پدر عزیزم برای یاریم در گام‌های سخت و دشوار
برای باور خالصانه من به آنچه بوده‌ام، هستم و خواهم بود.

و همچنین تقدیم به برادر مهربانم و تمام عزیزانی که مرا در این مهم یاری نمودند.
خالصانه بر دست‌های همه شما عزیزان بوسه می‌زنم.

چکیده:

سرطان پستان دومین عامل مرگ مرتبط با سرطان در خانم‌ها است. از آنجا که سرطان پستان یک تومور وابسته به هورمون است، می‌تواند توسط وضعیت هورمون‌های استروئیدی شامل استروژن و پروژسترون تنظیم شود. استروژن نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان پستان ایفا می‌کند و تاثیر خود را روی بیان ژن‌های هدف از طریق گیرنده‌های استروژن اعمال می‌کند. اما گروه دیگری از گیرنده‌های هسته‌ای به نام گیرنده‌های مرتبط به استروژن نیز وجود دارند که می‌توانند در مسیر پیام‌رسانی استروژن شرکت کنند.

گیرنده‌های مرتبط به استروژن به گروه گیرنده‌های هسته‌ای یتیم که فاقد لیگاندهای طبیعی هستند تعلق دارند. سومین عضو این گروه به نام گیرنده مرتبط به استروژن گاما (ERRγ) به علت همولوژی بالا با گیرنده استروژن آلفا (ERα) شناسایی شد. با توجه به اینکه ERRγ علاوه بر واحدهای پاسخ به ERR(ERRE)، واحدهای پاسخ به استروژن (ERE) که مخصوص اتصال گیرنده‌های استروژن هستند را نیز شناسایی می‌کند و همچنین دارای ژن‌های هدف و کمک‌تنظیم کننده‌های مشترک با ERها است؛ می‌تواند با مسیر پیام‌رسانی استروژن تداخل کرده و جایگزینی برای ER باشد. به علاوه ERRγ در پاسخ رونویسی به هیپوکسی و رشد تومورهای جامد دخالت دارد. همچنین مشخص شده بیان ERRγ در تومورهای پستان ۴ برابر بیشتر از سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی پستان است و با بیان گیرنده‌های استروژن و پروژسترون ارتباط مثبت دارد و از این رو می‌تواند یک مارکر تشخیصی مناسب برای سرطان پستان باشد.

در ناحیه پروموتری این گیرنده یک پلی‌مورفیسم ۴ نوکلیوتیدی به صورت AAAG وجود دارد که در مطالعه گذشته مشخص شده بین وجود الل بلندتر از ۱۳ تکرار AAAG و ابتلا به سرطان پستان ارتباط مثبت وجود دارد. در این مطالعه تعداد تکرارهای اللی ریزماهواره‌ی $(AAAG)_n$ ناحیه پروموتری ژن ERRγ در ۲۰۰ بیمار با سرطان پستان و ۲۰۰ فرد به عنوان کنترل در جمعیت اصفهان تعیین شد. نتایج این تحقیق نشان داد که افراد حامل الل‌های ۷ (OR>۶ و۵۱/۵۹۵-CI=۰/۷۳۴) و ۱۰ تکرار (OR=۳/۸۵ و CI=۱/۴۰۳-۱۰/۶۰۳) در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان هستند. از آنجا که الل ۷ تکرار تنها در افراد بیمار مشاهده شد و با توجه به نسبت افزاینده بزرگتر از ۶ ، این تکرار اللی می‌تواند به عنوان یک مارکر پیش آگاهی سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد، البته پس از بررسی نمونه‌های بیشتر و اطمینان از نتایج حاصله. بر خلاف مطالعه قبلی ما هیچگونه ارتباطی بین الل های بزرگتر از ۱۳ و سرطان پستان مشاهده نکردیم. در این تحقیق همچنین هیچ ارتباطی میان بیان گیرنده‌های استروژن در سلول‌های سرطانی، سن شروع، درجه پیشرفت و سابقه فامیلی بیماری با طول این تکرار مشاهده نشد.

کلمات کلیدی:

سرطان پستان، پلی‌مورفیسم، گیرنده مرتبط به استروژن گاما (ERRγ) ، ریزماهواره.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول- مقدمه و مروری بر منابع

۱-۱- سرطان. ۱
۱-۱-۱- ابعاد سلولی و مولکولی سرطان ۲
۱-۱-۲- آنکوژن‌ها..... ۲
۱-۱- ۳- سرکوبگرهای تومور ۴
۱-۲- سرطان پستان..... ۶
۱-۲-۱- مراحل سرطان پستان ۹
۱-۲-۱-۱- مراحل ابتدایی سرطان پستان..... ۹
۱-۲- ۱-۲- مراحل پیشرفته سرطان پستان..... ۱۰
۱-۳- عوامل خطر سرطان پستان ۱۰
۱-۳-۱- عوامل خطری که نمی‌توان آنها را تغییر داد..... ۱۰
۱-۳-۲- عوامل خطر مرتبط با سبک زندگی و خطر سرطان پستان..... ۱۲
۱-۴- اپیدمیولوژی سرطان پستان در ایران..... ۱۲
۱-۵- فاکتورهای ژنتیکی مرتبط با سرطان پستان. ۱۳
۱-۵-۱- موتاسیون‌های با قابلیت نفوذ بالا ۱۳
۱-۵-۲- موتاسیون‌های با قابلیت نفوذ متوسط. ۱۵
۱-۵- ۳- موتاسیون‌های با قابلیت نفوذ پایین..... ۱۵
۱-۶- استروژن و سرطان پستان ۱۶
۱-۷- گیرنده‌های هسته‌ای ۲۰
۱-۸- گیرنده‌های هسته‌ای یتیم مرتبط با استروژن/ گیرنده‌های استروژن(ERRs)..... ۲۱
۱- ۹- گیرنده هسته‌ای یتیم مرتبط به استروژن گاما(ERRγ) ۲۲
۱-۹-۱- ساختار ۲۲
۱-۹-۲- نقش ERRγ در بخش‌های مختلف بدن ۲۴
۱-۹-۳- گیرنده مرتبط به استروژن گاما(ERRγ) و سرطان پستان ۲۵
۱-۹-۴- تنظیم فعالیت رونویسی گیرنده مرتبط به استروژن گاما(ERRγ) ۲۷

عنوان **صفحه**

۱-۹-۵- گیرنده مرتبط به استروژن گاما(ERRγ) و سایر سرطان‌ها ۳۰
۱-۱۰- توالی‌های تکراری ژنوم ۳۰
۱-۱۰-۱- توالی‌های تکراری پراکنده ۳۰
۱-۱۰-۲- توالی‌های تکراری پشت سر هم ۳۱
۱-۱۰-۳- میکروستلایت واقع در پروموتر ژن ERRγ ۳۲
۱-۱۱- اهداف تحقیق ۳۲

فصل دوم- مواد و روشها

۲-۱- نمونه گیری ۳۳
۲-۲- استخراج DNA ژنومی از سلول های خونی ۳۴
۲-۲-۱- مواد و بافرهای مورد نیاز ۳۴
۲-۲-۲- مواد تشکیل‌دهنده بافرها ۳۴
۲-۲-۳- روش استخراج DNA ژنومی از سلول های خونی ۳۵
۲-۳- بررسی خلوص و غلظت DNA ژنومی استخراج شده از خون ۳۷
۲-۳-۱- ارزیابی کیفی DNA استخراج شده ۳۷
۲-۳-۲- ارزیابی کمی DNA استخراج شده ۳۷
۲-۴- جداسازی و تکثیر لوکوس مورد نظر از DNA ژنومی استخراج شده ۳۷
۲-۵- تکنیک PCR ۳۸
۲-۵-۱- مواد و وسایل مورد نیاز ۳۸
۲-۵-۲- اصول انجام تکنیک PCR ۳۹
۲-۵-۲-۱- غلظت یون منیزیوم (Mg^{+2}) ۳۹
۲-۵-۲-۲- داکسی نوکلئوتید تری فسفات ها (dNTP) ۴۰
۲-۵-۲-۳- پرایمرها ۴۰
۲-۵-۲-۳-۱- غلظت پرایمرها ۴۰
۲-۵-۲-۳-۲- دمای ذوب (TM) ۴۱

عنوان **صفحه**

۲-۵-۲-۳-۳- بهینه سازی PCR برای دمای اتصال پرایمرها ۴۱
۲-۵-۲-۴- آنزیم DNA Polymerase ۴۲
۲-۵-۲-۵- تعداد چرخه های تکثیر ۴۲
۲-۵-۳- روش انجام واکنش PCR ۴۲
۲-۵-۳-۱- شرایط بهینه شده برای واکنش PCR پروموتر ژن ERRγ ۴۲
۲-۵-۳-۱- ۱- مواد و مقادیر مورد نیاز از آنها جهت انجام PCR پروموتر ژن ERRγ ۴۲
۲-۵-۳-۱-۲- روش انجام تکنیک PCR ۴۳
۲-۶- ژل الکتروفورز ۴۵
۲-۶-۱- ژل آگارز ۴۶
۲-۶-۱-۱- عوامل موثر بر حرکت DNA در ژل های آگارز ۴۶
۲-۶-۱-۲- مواد و وسایل لازم برای انجام الکتروفورز افقی با ژل آگارز ۴۷
۲-۶-۱-۳- روش الکتروفورز ۴۹
۲-۶-۱-۴- آشکار سازی قطعه DNA تکثیر یافته ۵۰
۲-۶-۲- الکتروفورز با استفاده از ژل پلی اکریل آمید ۵۰
۲-۶-۲-۱- مواد مورد نیاز جهت تهیه‌ی ژل پلی‌اکریل‌آمید ۱۰% ۵۰
۲-۶-۲-۲- روش الکتروفورز ژل پلی‌اکریل‌آمید ۵۱
۲-۶-۲-۳- آشکارسازی نتایج الکتروفورز عمودی ۵۲
۲-۶-۲-۳-۱- رنگ‌آمیزی ژل پلی اکریل آمید به روش نیترات نقره ۵۲
۲-۶-۲-۳-۲- مراحل رنگ‌آمیزی ۵۳
۲-۷- مارکرهای ژنتیکی و لزوم استفاده از آنها ۵۴
۲-۸- آنالیزهای آماری ۵۴
۲-۸-۱- آزمون χ^2 ..... ۵۵
۲-۸-۲- نسبت افزاینده(OR) ۵۵
۲-۸-۲-۱- نحوه‌ی محاسبه‌ی نسبت افزاینده(OR) ۵۷
۲-۸-۲-۲- تفسیر نسبت افزاینده ۵۸

عنوان **صفحه**

فصل سوم- نتایج و مشاهدات

۳-۱- نتایج کمی و کیفی مربوط به استخراج DNA ۵۹
۳-۲- تکثیر توالی تکراری AAAG ژن ERRγ از DNAهای استخراج شده به کمک PCR ۶۰
۳-۲-۱- بهینه‌سازی دمای اتصال پرایمرها و تعیین غلظت مناسب $MgCl_2$ ۶۰
۳-۳- تعیین تعداد تکرارهای AAAG ژن ERRγ بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید ۱۰%..... ۶۲
۳-۴- انتخاب الل مناسب ژن ERRγ به عنوان مارکر از بین نمونه‌های مورد بررسی..... ۶۲
۳-۵- نتایج حاصل از تعیین توالی مارکرهای اللی ۶۳
۳-۶- استفاده از الل‌های تعیین توال شده به عنوان مارکر ۶۳
۳-۷- مطالعات آماری..... ۶۴
۳-۷-۱- تعیین فراوانی اللی ژن ERRγ ۶۵
۳-۷-۲- تعیین فراوانی ترکیبات اللی ژن ERRγ..... ۶۶
۳-۷-۳- بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن ERRγ با احتمال بروز سرطان پستان ۶۸
۳-۷-۴- بررسی ارتباط الل‌های ۷ و ۱۰ تکرار AAAG با سرطان پستان ۶۹
۳-۷-۵- بررسی ارتباط طول تکرار AAAG و سن شروع بیماری..... ۷۲
۳-۷-۶- بررسی ارتباط طول تکرار AAAG و توارث‌پذیری بیماری..... ۷۴
۳-۷-۷- بررسی ارتباط طول تکرار AAAG و درجه پیشرفت بیماری..... ۷۵
۳-۷-۸- بررسی ارتباط طول تکرار AAAG و بیان گیرنده‌های استروژن در سلول‌های سرطانی ۷۶

فصل چهارم- بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بررسی الل‌ها و ترکیبات اللی مشاهده شده و میزان فراوانی هر الل ۸۲
۴-۲- بررسی ارتباط بین طول تکرار AAAG و خطر بروز سرطان پستان..... ۸۳
۴-۳- بررسی ارتباط بین طول تکرار AAAG و بیان گیرنده‌های استروژن در سلول‌های سرطانی ۸۴
۴-۴- بررسی ارتباط بین طول تکرار AAAG و سن شروع بیماری..... ۸۴
۴-۵- بررسی ارتباط بین طول تکرار AAAG و توارث‌پذیری بیماری ۸۵
۴-۶- بررسی ارتباط بین طول تکرار AAAG و درجه پیشرفت بیماری..... ۸۵

عنوان **صفحه**

۴-۷- نتیجه گیری کلی ۸۶
۴-۸- پیشنهادات ۸۶
منابع و مآخذ ۸۷

فهرست شکل ها

عنوان **صفحه**

شکل۱-۱- بافت پستان و انواع سرطان‌های آن ۹
شکل۱-۲- مسیرهای مختلف عملکرد گیرنده‌های استروژن..... ۱۸
شکل۱-۳- همگرا شدن مسیرهای ژنومی و غیرژنومی گیرنده‌های استروژن در پروموترهای هدف..... ۱۹
شکل۱-۴-ساختار دامنه‌های گیرنده مرتبط به استروژن گاما(ERRγ) ۲۳
شکل ۳-۱- نتایج استخراج DNA ژنومی از سلول های خون انسان به روش رسوب‌دهی نمکی ۶۰
شکل ۳-۲- نتایج گرادیان دمایی ژن ERRγ ۶۱
شکل ۳-۳- تعیین غلظت مناسب $MgCl_2$ جهت تکثیر ژن ERRγ..... ۶۱
شکل ۳-۴- نتایج بهینه‌سازی PCR بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید ۱۰% ۶۲
شکل ۳-۵- نتیجه تعیین توالی مارکر اللی ژن ERRγ..... ۶۳
شکل ۳-۶- تعیین ژنوتیپ دقیق ژن ERRγ برای دو گروه بیمار و کنترل ۶۴
شکل ۳-۷- نمودار درصد فراوانی الل‌های ژن ERRγ ۶۸
شکل ۳-۸-نمودار درصد فراوانی ترکیبات اللی ژن ERRγ..... ۶۹

فهرست جدول ها

عنوان **صفحه**

جدول۱-۱- آنکوژن‌ها و سرطان‌هایی که در ایجاد آنها دخالت دارند ۳
جدول۱-۲- سرکوبگرهای تومور و سرطان‌هایی که در ایجاد آنها دخالت دارند ۴
جدول ۲-۱- توالی پرایمرهای Forward و Reverse برای ناحیه تکرارشونده پروموتر ژن ERRγ.....۳۸
جدول ۲-۲- مواد و مقادیر مورد نیاز برای PCR با حجم ۲۵ میکرولیتر برای پرایمرهای
ERRγ F/R.....۴۳
جدول ۲-۳- بهینه سازی دمای اتصال پرایمرها.....۴۴
جدول ۲-۴- برنامه ریزی بهینه شده نهایی دستگاه ترموسیکلر.....۴۴
جدول ۳-۱- فراوانی الل‌های مختلف در بین بیماران، افراد کنترل و کل افراد مورد آزمایش ۶۵
جدول ۳-۲- فراوانی و در صد انواع ترکیبات اللی مشاهده شده در جمعیت بیماران و افراد کنترل
دراصفهان ۶۶
جدول ۳-۳- تعداد افراد بیمار و کنترل دارای الل ۷ تکرار AAAG.....۷۰
جدول۳-۴- بررسی وجود ارتباط میان الل ۷ تکرار AAAG و خطر بروز سرطان پستان ۷۰
جدول ۳-۵- تعداد افراد بیمار و کنترل دارای الل ۱۰ تکرار AAAG.....۷۱
جدول۳-۶- بررسی وجود ارتباط میان الل ۱۰ تکرار AAAG و خطر بروز سرطان پستان ۷۱
جدول ۳-۷- تعداد بیماران دارای الل ۱۰ تکرار AAAG و سایر الل‌ها و سن شروع بیماری ۷۳
جدول۳-۸- محاسبات آماری ارتباط الل ۱۰ تکرار AAAG با سن شروع بیماری.....۷۳
جدول ۳-۹- تعداد بیماران دارای الل ۱۰ تکرار AAAG وفاقد آن و سابقه فامیلی سرطان پستان ۷۴
جدول۳-۱۰- محاسبات آماری ارتباط الل ۱۰ تکرار AAAG با سابقه فامیلی سرطان پستان.....۷۵
جدول ۳-۱۱- تعداد بیماران دارای الل ۱۰ تکرار AAAG و فاقد آن و درجه پیشرفت بیماری ۷۵
جدول۳-۱۲- محاسبات آماری ارتباط الل ۱۰ تکرار AAAG با درجه پیشرفت بیماری ۷۶
جدول ۳-۱۳- تعداد بیماران دارای الل ۱۰ تکرار AAAG و فاقد آن و وضعیت بیان گیرنده‌های استروژن در
سلول‌های سرطان پستان.....۷۷
جدول۳-۱۴- محاسبات آماری ارتباط الل ۱۰ تکرار AAAG با وضعیت بیان گیرنده‌های استروژن ۷۷

فصل اول

مقدمه و مروری بر منابع

۱-۱- سرطان[1]

بدن از صدها میلیون سلول زنده ساخته شده است. سلول‌های طبیعی بدن رشد می‌کنند، تقسیم می‌شوند و در یک شکل منظم می‌میرند. در طول سال‌های اولیه زندگی فرد، سلول‌های طبیعی برای رشد، سریع‌تر تقسیم می‌شوند اما با بالغ شدن فرد تقسیم سلولی فقط برای جایگزین کردن سلول‌های در حال مرگ یا ترمیم آسیب‌ها انجام می‌شود. هر گونه آسیب ماده ژنتیکی سلول باید ترمیم شود و در صورت عدم ترمیم یا ترمیم اشتباه، سلول آسیب دیده باید از بین برود. گاهی اوقات سلولی که DNA آن دستخوش آسیب شده، ترمیم نمی‌شود و از بین نیز نمی‌رود، بلکه سلول‌های جدیدی را می‌سازد که بدن به آنها نیاز ندارد و دارای DNA آسیب دیده هستند. از تجمع تعداد بسیار زیاد این

[1]-Cancer

سلول‌ها در کنار هم توده سلولی یا تومور تشکیل می‌شود(American Cancer Society, 2011). انجمن سرطان آمریکا در سال ۲۰۱۰ تعداد ۱،۵۲۹،۵۶۰ نفر مورد جدید و ۵۶۹،۴۹۰ مرگ ناشی از سرطان را در آمریکا اعلام کرد. به طور کلی میزان شیوع سرطان در سال‌های اخیر در آقایان (۱/۳% به ازای هر سال از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۶)و خانم‌ها (۰/۵% به ازای هر سال از سال ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۶) به علت کاهش در سه سرطان عمده در آقایان(ریه، پروستات، کلون و رکتوم(کلورکتوم)) و دو سرطان عمده در خانم‌ها (پستان و کلورکتوم) کاهش یافته است. با این حال هنوز هم سرطان در افراد زیر ۸۵ سال بیشتر از بیماری‌های قلبی منجر به مرگ می‌گردد (Jemal et al., 2010).

۱-۱-۱- ابعاد سلولی و مولکولی سرطان

سرطان در اثر تغییر در آنکوژن‌ها[1] و ژن‌های سرکوبگر تومور[2] ایجاد می‌شود. این تغییرات معمولا در سلول‌های سوماتیک رخ می‌دهند، با این وجود جهش در سلول‌های لایه زاینده می‌تواند موجب بروز سرطان‌های ارثی[3] شود. برای ایجاد سرطان تغییر در چند آنکوژن یا ژن سرکوبگر تومور لازم است تا فرآیند چندمرحله‌ای سرطان در یک سلول تکمیل شود. آنکوژن‌ها با جهش‌های کسب عملکرد (GOF)[4] و ژن‌های سرکوبگر تومور با با جهش‌های از دست دادن عملکرد (LOF)[5] موجب بروز سرطان می‌شوند (Collins et al., 1997).

۱-۱-۲- آنکوژن‌ها

پروتوآنکوژن‌ها در فرایندهای تقسیم سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و یا هر دو دخیل هستند. به طور کلی پروتوآنکوژن‌ها برای هفت گروه از پروتئین‌ها کد می‌کنند: فاکتورهای رونویسی، اصلاح کنندگان کروماتین، فاکتورهای رشد، گیرنده‌های فاکتورهای رشد، مولکول‌های دخیل در انتقال پیام، تنظیم کننده‌های چرخه سلولی و تنظیم‌کننده‌های آپوپتوز. نوآرایی‌های کروموزومی، جهش‌ها و افزایش بیان پروتوآنکوژن‌ها باعث تبدیل آنها به آنکوژن‌ها می‌شود (Bishop, 1991). جدولی از تعدادی از آنکوژن‌ها و سرطان‌های ایجاد شده به وسیله آنها در زیر آمده است.

---

[1]- Oncogenes
[2]- Tumor-suppressor genes
[3]- Heritable or familial cancers
[4]- Gain of function
[5]- Loss of function

جدول ۱-۱- آنکوژن‌ها و سرطان‌هایی که در ایجاد آنها دخالت دارند

آنکوژن	عملکرد/ فعال سازی	سرطان	منابع
bcr/abl	پروتئین جدید حاصل از الحاق bcr و abl رشد سلولی کنترل نشده را هدف می گیرد	میلوئید مزمن و AML	Bernheim, 2010; Carlo and Croce, 2008
c-myc	فاکتور رونویسی که تکثیر سلولی و سنتز DNA را تقویت می کند	لوکمی، کارسینوماهای پستان، معده، ریه، گردن رحم و کلون، نوروبلاستوما و گلیوبلاستوما	Hydbring and Larsson, 2010
ErbB	گیرنده سطح سلول که رشد سلول را از طریق فعالیت تیروزین کیناز هدف می گیرد.	گلیوبلاستوما و کارسینوماهای سلول سنگفرشی	Bernheim, 2010
Fos	فاکتور رونویسی برای AP1	استئوسارکوما	Carlo and Croce, 2008
HER2/neu	بیان بیش از حد کیناز پیام‌رسان به علت مضاعف‌سازی ژنی	کارسینوماهای پستان و گردن رحم	Bernheim, 2010
Src	تیروزین کیناز	سارکوما	Pene-Dumitrescu and Smithgall, 2010

۱-۱-۳- سرکوبگرهای تومور

سرکوبگرهای تومور در فرایندهای سلولی شامل تنظیم رونویسی، ترمیم DNA، چرخه سلولی و ارتباطات سلولی نقش دارند. جهش‌های از دست دادن عملکرد این ژن‌ها منجر به رفتارهای سلولی ناهنجار می‌شود. در سلول‌های طبیعی، ژن‌های سرکوبگر تومور و آنکوژن‌ها با هم جهت تنظیم تقسیم سلولی همکاری می‌کنند؛ اما در سلول‌های سرطانی تعادل میان این ژن‌ها به هم می‌خورد (Sherr, 2004). برخلاف آنکوژن‌ها که جهش‌های کسب عملکرد غالب دارند، ژن‌های سرکوبگر تومور موتاسیون‌های حذف عملکرد مغلوب دارند به این معنا که برای غیرفعال‌سازی کامل ژن باید هر دو الل دچار جهش شوند. چنین واقعه موتاسیونی برای حذف عملکرد یک ژن را یک مدل دوضربه‌ای می‌دانند (Knudson, 1971). در جدول ۱-۲ به تعدادی از ژن‌های سرکوبگر تومور و سرطان‌هایی که در ایجاد آنها نقش دارند به عنوان مثال اشاره شده است.

جدول ۱-۲- سرکوبگرهای تومور و سرطان‌هایی که در ایجاد آنها دخالت دارند

سرکوبگر تومور	عملکرد	سرطان	منابع
APC	کنترل عملکرد فاکتورهای رونویسی ویژه‌ای که در تومورزایی، تکامل و همئوستازی بعضی از انواع سلول‌ها شامل سلول‌های لنفوئیدی و اپی‌تلیال نقش دارند. APC همچنین در تکثیر سلولی و سایر فعالیت‌های سلولی مانند مهاجرت و چسبندگی دخیل است.	کارسینوماهای آدنومای خانوادگی و کلورکتال غیرتوارثی	Aoki and Taketo, 2007; Van et al., 2001.

BRCA1, BRCA2	ترمیم DNA آسیب‌دیده	سرطان‌های پستان توارثی و سرطان‌های تخمدان	Greenberg, 2008
CDKN2A	لوکوس ژنی که سرکوبگرهای توموری p16و p14ARF را کد می‌کند.	تومورهای مغزی	Hashemi et al., 2002
DPC4 (SMAD4)	فاکتور رونویسی دخیل در تکامل، متاستاز و تهاجم تومور	تومورهای کلورکتال، نئوپلازی پانکراس	Gallo et al., 2002; Yachida and Iacobuzio-Donahue, 2009.
MADR2/JV18 (SMAD2)	میانجیگری پیام‌رسانی از گیرنده‌های فاکتورهای رشد. کمک به انتقال SMAD4 به هسته.	سرطان کلورکتال	de Caestecker et al., 2000; Heldin et al., 2009.
NF1	پروتئین فعال‌کننده RAS GTPase. (RAS-GAP)	نوروفیبروماتوزیز نوع۱	Johannessen et al., 2005.
NF2	پروتئین ERM؛ سازمان‌دهی غشای پلاسمایی به وسیله گردآوری کمپلکس های پروتئینی و اتصال آنها به اکتین	نوروفیبروماتوزیز نوع۲	Gladden et al., 2010.
p53	یک فاکتور رونویسی برای p21 کد می‌کند، یک پروتئین که سیکل سلولی را در فاز G1 متوقف می	کارسینوماهای مثانه، پستان، کلورکتال، مری، کبد، ریه، پروستات و تخمدان؛	Giono and Manfredi, 2006.

	تومورهای مغز، سارکوماها، لیمفوماها و لوکمی ها	کند. p53 سیگنال‌های مربوط به سایز سلول، تمامیت DNA و تکثیر کروموزوم را کامل می‌کند.	
Backman et al., 2003	سندرم Cowden؛ خطر افزایش یافته سرطان پستان و تیروئید	فسفاتازهای لیپید. بقای سلول را تنظیم می کند.	PTEN
Yamasaki, 2003.	رتینوبلاستوماها، سارکوماها، کارسینوماهای مثانه، پستان، مری، پروستات و ریه	به فاکتور رونویسی E2F باند شده و آن را مهار می‌کند. توقف پیشرفت سیکل سلولی	Rb
Kaelin, 2002.	کارسینوماهای سلول کلیوی	تنظیم سیکل سلولی. ممکن است پایداری و فعالیت p53 را افزایش دهد.	VHL

۱-۲- سرطان پستان

پستان یا غده پستانی از خصوصیات متمایزکننده پستانداران است. پستان در زمان بلوغ در پاسخ به هورمون‌های استروژن و پروژسترون ترشح شده از تخمدان به سرعت بزرگ می‌شود. پستان فرد مونث بالغ از دومین یا سومین فضای بین دنده‌ای تا چین زیر پستان در ششمین یا هفتمین فضای بین دنده‌ای امتداد دارد. از طرفین نیز پستان از کناره استخوان جناغ تا خط زیر بغلی جلویی یا میانی امتداد می‌یابد (Brunicardi et al., 2009). هر پستان طبیعی از ۱۵

تا ۲۰ لوب تشکیل شده است. هر لوب دارای تعداد زیادی لوبول‌های کوچک‌تر است. پستان فرد مونث اساسا از لوبول‌ها (غدد تولیدکننده شیر)، مجاری (لوله‌های نازک که شیر را از لوبول‌ها به نوک پستان حمل می‌کنند) و استروما (بافت چربی و بافت همبند اطراف مجاری، لوبول‌ها و رگ‌های خونی و لنفاوی) تشکیل می‌شود (میترا مودی، ۱۳۹۰).

سرطان پستان شایعترین سرطان و قویترین عامل مرگ ناشی از سرطان در میان خانم‌ها با بیش از ۱ میلیون مورد گزارش شده در سال است (Anyanwu et al., 2011). نرخ شیوع سرطان پستان به طور وسیع در جهان از ۱۹/۳ به ازای هر ۱۰۰ هزار زن در سال در آفریقای شرقی تا ۸۹/۹ به ازای هر ۱۰۰ هزار زن در سال در اروپای غربی متفاوت است (Saghir et al., 2011). در ۵۰ سال اخیر سرطان پستان در اکثر جوامع تبدیل به یک مشکل جدی شده است.به طوری که تقریبا از هر ۹ زن یک نفر در طول زندگی خود به این بیماری مبتلا می شود(Peto, 2000). شیوع سرطان پستان در حدود سه برابر در کشورهای پیشرفته بالاتر از کشورهای در حال توسعه گزارش شده است. به عنوان مثال میزان ابتلای زنان ژاپنی پنج بار کمتر از زنان آمریکایی است. با این حال به نظر می رسد که شیوع بیماری در میان ژاپنی هایی که به آمریکا مهاجرت نموده اند در طی یک تا دو نسل، شبیه به جمعیت آمریکایی شده است. این یافته ها نقش عوامل محیطی را در بروز سرطان پستان تایید می کنند(Sondik, 1994). با وجود افزایش نرخ ابتلا به سرطان پستان، نرخ مرگ و میر روندی رو به کاهش دارد، اما همچنان نرخ مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه بیشتر از کشورهای پیشرفته است که می تواند به علت فقدان برنامه‌های تشخیصی اولیه، مرحله پیشرفته بیماری در زمان مراجعه، فقدان امکانات درمانی و تشخیصی عملکردی و دسترسی محدود به مراقبت‌های پزشکی باشد(Kamangar et al., 2006).

سرطان پستان همچنین در آقایان مشاهده شده است، اما شیوع آن در میان آقایان در مقایسه با خانم‌ها بسیار کمتر است. به طور مثال حدود ۳۰۰ مورد سرطان پستان در مردان در هر سال در انگلستان در مقایسه با ۴۵۷۰۰ مورد سرطان پستان در زنان تشخیص داده می‌شود (Iredale et al., 2006). این آمار در ایران ۱۷۵ مورد سرطان پستان در مردان در مقایسه با ۵۹۸۱ مورد سرطان در زنان در سال ۱۳۸۵ گزارش شده است (Mousavi et al., 2009). عوامل خطر برای سرطان پستان در مردان عبارتند از: افزایش سن، سطح استروژن بالا، مواجهه با اشعه، وجود تاریخچه خانوادگی سرطان یا یک ژن سرطان پستان شناخته شده، شرایط ژنتیکی نادر به نام سندرم کلاین فیلتر (که از لحاظ ژنتیکی مرد می‌باشد اما ظاهر زنانه دارد) (D’Avanzo and La Vecchia, 1995; Goss et al., 1999).

چهار نوع تومور بدخیم پستان در خانم‌ها وجود دارد که عبارتند از:

۱- سرطان درجای مجاری[1]: شایع‌ترین نوع سرطان پستان غیرمهاجم در داخل مجاری است که از طریق دیواره‌های مجاری به بافت اطراف پستان گسترش نیافته است(مرحله 0). تقریبا یکی از هر پنج مورد جدید سرطان پستان از این نوع است.

۲-سرطان در جای لوبولار[2]: این سرطان در غدد تولیدکننده شیر شروع می‌شود ولی در دیواره لوبول رشد نمی‌کند. بیشتر متخصصین سرطان پستان اعتقاد دارند که زنان با این سرطان در معرض خطر بیشتری برای بروز سرطان پستان مهاجم در حال پیشرفت در همان پستان یا پستان دیگر هستند.

۳-سرطان مجاری مهاجم[3]: شایع‌ترین نوع سرطان پستان است وتقریبا ۸۰% تمام سرطان‌های پستان تهاجمی از این نوع هستند (Bombonati and Sgroi, 2011). این سرطان در مجاری شیر پستان شروع می‌شود و از دیواره مجاری عبور می‌کند و در بافت چربی پستان رشد می‌کند.در این حالت امکان متاستاز به قسمت‌های دیگر بدن از طریق سیستم لنفاوی و جریان خون وجود دارد. حدود هشت تا از هر ده سرطان پستان مهاجم از این نوع می‌باشد.

۴-سرطان لوبولار مهاجم[4] : این سرطان در غدد تولیدکننده شیر شروع می‌شود و به دیگر قسمت‌های بدن متاستاز می‌یابد. از هر ده سرطان پستان مهاجم یک مورد از این نوع است(Moore et al., 2010؛ میترا مودی،۱۳۹۰).

---

[1]- Ductal carcinoma in situ
[2]- Lobular carcinoma in situ
[3]- Invasive or infiltrating ductal carcinoma
[4]- Invasive or infiltrating lobular carcinoma