

# The potential diagnostic value of deoxyribonucleic acid and methylation in breast cancer

Inas Abdelmonem Elsayer

يعد سرطان الثدي أحد أكثر أنواع السرطان شيوعاً حيث تمثل الإصابة به 18% من الإصابات بأمراض السرطان في النساء، وذلك بمعدل مليون حالة إصابة جديدة في العالم كل عام. وبعد التشخيص المبكر للإصابة بسرطان الثدي أحد أهم عوامل النجاح في العلاج، كما يقلل حدوث المضاعفات الناتجة عنه وخصوصاً نسبة الوفيات المرتفعة مقارنة بالوفيات الناتجة عن الأورام السرطانية الأخرى بين السيدات. وقد ثبت حدوث اختلال في نشاط الجينات المثبطة للأورام بسبب إضافة مجموعة الميثيل إلى جزر السى جى الموجودة في الأجزاء التى تتحكم في نشاط هذه الجينات وهو ما يعرف بعملية مثيلة الحمض النووي الديوكسي ريبوزي (دي إن إيه)، ولوحظ أن هذه العملية تعد أكثر التغيرات المعروفة بالتغيرات ما فوق الجزيئية التى تسبب أمراض السرطان بما فيها سرطان الثدي. وبناءً على ذلك، تعتبر الزيادة في عملية المثيلة للجينات المثبطة للأورام أحد الوسائل الواعدة التى يمكن من خلالها تحديد مسببات السرطان في العمليات الإكلينيكية المختلفة وبالنسبة لسرطان الثدي، فقد لوحظ اختلال وظيفة العديد من الجينات المثبطة للسرطان كنتيجة لعملية المثيلة منها على سبيل المثال جين رس إف 1 وآيه و جين دي آيه بى كى 1 حيث يعتبر جين رس إف 1 آيه أحد الجينات التى غالباً ما يتم تثبيطها نتيجة عملية مثيلة الـ دي إن إيه ويشترك هذا الجين في تنظيم العديد من العمليات الحيوية داخل الخلية مثل دورة الخلية، الانقسام الميتوزي، انتحار الخلية المنظم وغيرها من العمليات المهمة على الهيكل الخلوي والمحتوى الجيني للخلية. وقد وجد أن عملية مثيلة جين رس إف 1 آيه تسبب في اختلال وظيفته أكثر مما ينتج عن حدوث الطفرات الجينية مما يؤدي إلى حدوث العديد من أمراض السرطان ومنها سرطان الثدي. كذلك يعد جين دي آيه بى كى 1 أحد الجينات المسؤولة عن إنتاج بروتين يستخدم لاتمام عملية انتحار الخلية المنظم ولهذا فإن توقف هذا الجين عن العمل نتيجة عملية المثيلة تؤدي إلى ظهور الخلايا السرطانية ونموها. ونتيجة لذلك يعتبر التغير في عملية مثيلة الجينات أحد الوسائل التى يمكن تطبيقها من أجل إتاحة التشخيص المبكر أو متابعة أمراض السرطان وذلك عن طريق استخدام الخلايا السرطانية ذاتها أو استخدام الحمض النووي الديوكسي ريبوزي الناتج عن هذه الخلايا في بلازما أو مصلى الدم وكذلك البول وجميع أنواع السوائل في الجسم. الهدف من البحث: وقد كان الهدف من الدراسة الحالية هو تحديد مستوى مثيلة دي إن إيه الخاص بجين رس إف 1 آيه وكذلك جين دي آيه بى كى 1 في مصلى الدم، ودراسة مدى ارتباط عملية المثيلة بمختلف المتغيرات الإكلينيكية في مرضى سرطان الثدي، وذلك من أجل تقييم مدى إمكانية استخدام عملية مثيلة دي إن إيه كنوع حديث من الدلائل الحيوية في التشخيص المبكر لسرطان الثدي، وطرق البحث: تم إجراء هذه الدراسة في الفترة من سبتمبر سنة 2007 حتى مارس سنة 2009 في مدينة توننجن بألمانيا وذلك بعد إقرار لجنة أخلاقيات البحث العلمى لجامعة توننجن للخطة البحثية المقترحة، والحصول على موافقات خطية من جميع المشتركات. وقد شملت هذه الدراسة 26 مريضة بسرطان الثدي، 16 مصابة بأمراض حميدة في الثدي من المترددات على قسم النساء بالمستشفى الجامعى بمدينة توننجن، حيث تراوحت أعمار المريضات بين 35-73 عاماً. كذلك شملت الدراسة مجموعة ضابطة مكونة من 12 سيدة من المتطوعات الأصحاء، مع مراعاة التماثل العمري فيما بين المشتركات. وقد خضع أفراد هذه الدراسة للفحوص التالية: 1- التاريخ المرضي، والفحص الطبي الشامل. 2- الفحص الإكلينيكي للثدي. 3- أشعة الماموجرافي 4- تحليل الأنسجة و الخلايا للأورام. 5- قياس مستوى مثيلة جين رس إف 1 آيه وكذلك جين دي آيه بى كى

1 فى مصل الدم باستخدام تفاعل البلمرة المتسلسل الخاص بميثلة دى إن إيه0 بطريقة جمع العينات:1- تم سحب عينة (3 مل) من الدم الوريدي .2- باستخدام جهاز الطرد المركزي تم تحضير مصل الدم وتقسيمه إلى عينات صغيرة تحتوى كل منها على (1مل) حيث تم حفظها مجمدة عن درجة حرارة -20 درجة مئوية للاستخدام فى الخطوات التالية .استخراج دى إن إيه وتعديله:بعد استخراج دى إن إيه من مصل الدم، تم إجراء تعديل كيميائي للقواعد النووية من نوع السيتوزين (الغير ممثلة) باستخدام طريقة المعالجة بمادة البيوسلفات .تفاعل البلمرة المتسلسل الخاص بميثلة دى إن إيه: باستخدام بودائى التفاعل الخاصة بهذا النوع من تفاعلات البلمرة المتسلسلة، وباستخدام الحمض النووي المعدل كيميائيا من الخطوة السابقة.نتائج البحث:أوضحت هذه الدراسة أن هناك زيادة ذات دلالة إحصائية فى مستوى كل من جين رس إف 1 أيه و جين دى أيه بى كى 1 وكذلك مستوى ميثلة الاثنين معا فى جميع المصابات بسرطان الثدي وذلك عند مقارنتهن بالمجموعة الضابطة ومجموعة المصابات بأمراض الثدي الحميدة .كذلك فقد وجد أن هناك علاقة طردية ذات دلالة إحصائية بين مستوى ميثلة جين رس إف 1 أيه ومستوى ميثلة جين دى أيه بى كى 1 فى جميع حالات الإصابة بسرطان الثدي .على الجانب الآخر ، لوحظ وجود ارتفاع ذو دلالة إحصائية فى مستوى ميثلة جين دى أيه بى كى 1 فى حالات الإصابة بسرطان الثدي بعد انقطاع الطمث .كما لوحظ ارتباط ذو قيمة إحصائية بين زيادة مستوى ميثلة الجينين معا من جهة والإصابة بسرطان الثدي ذو النوع الفئوي من جهة أخرى .الخلاصة:ونستخلص من هذه الدراسة أن عملية ميثلة دى إن إيه التى تؤدي إلى اختلال وظيفة الجينات المثبطة للسرطانوكذلك تلعب دورا مؤثرا فى عملية بداية وتكاثر الخلايا السرطانية، ومما لا شك فيه أن قياس نسبة دى إن إيه المميثل فى الدم ومشتقاته قد أثبتت فاعليتها كوسيلة حديثة للتشخيص المبكر لسرطان الثدي.كما أكدت هذه الدراسة على أهمية استمرار البحث العلمي فى هذا المجال مع توسيع نطاق الدراسات المقبلة بحيث تشمل على عدد أكبر من حالات الإصابة بسرطان الثدي ، معلومات عن الأنظمة العلاجية المختلفة للمرضى ،وكذلك قياس نسبة الميثلة لعدد أكبر من الجينات المثبطة للأورام وذلك بهدف زيادة حساسية عملية قياس دى إن إيه المميثل فى تشخيص سرطان الثدي وتحسين مستوى المتابعة ما بعد العلاجية والوصول إلى أفضل النتائج وأقل المضاعفات .