PUA Library C

The association of Cyclin D1 genetic polymorphism with susceptibility to human cancer

A Thesis

Submitted to the Institute of Graduate Studies and Research
Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements for the degree

OF

Master

IN

BIOTECHNOLOGY

P.U.A. Library
Faculty of Pharmacy
Serial No. G1 127
Classification 574.5 54D

BY

Lamia Said Mahmoud Kandil

(Bsc.Pharmaceutical science,2007)
Faculty of Pharmacy
Alexandria University

Department of Biotechnology

2012

الملخص العربى

السرطان هو مشكلة صحية عامة رئيسية في العالم كله لأنها هي المسؤولة عن ٢٥ ٪ من الوفيات ، ولذلك علم الأوبئة الجزيئي الذي هو حقل الناشئة الجديدة التي تركز على التقنيات الجزيئية حساسة للغاية للكشف عن الأضرار المبكرة المرتبطة بالسرطان. واحدة من العلامات البيولوجية الرئيسية هي علامة الاحتمالية وخصوصا العيوب الوراثية المورثة من قبل التي تزيد من خطر الاصابة بالسرطان.

وقد تم تعريف تعدد الأشكال النوكليوتيدات الواحدة من قبل جمعية دراسات الجينوم على نطاق واسع باعتبارها تسلسل حمض نووي بديل مسؤول عن الوقاية من الاصابة بمعظم احتماليات الاصابة بالسرطانات المورثة ولكن لا تزال موجودة كمتغيرات مسببة مجهولة.

لقد ولدَ المشروع الدولي لتسلسل الجينوم البشري ومشروع الهاب ماب الدولي كمية كبيرة جدا من البيانات الموجودة عن موقع، وكمية ونوع و تكرر المتغيرات الجينية في الجينوم البشري الذي ساعد في التحقيق في العلاقة بين المتغيرات في الجينات المرشحة ومخاطر الإصابة بالسرطان.

وجرت دراسة جينات دورة الخلية التنظيمية على نطاق واسع، وقد بينت أهمية إلغاء الضوابط في دورة الخلية السرطانية في الإنسان. ومن بين منظمين الدورة: الكاينيزات المعتمدة على السيكلين التي تلقت اهتماما خاصا لأنها تلعب دورا حاسما في قيادة الخلايا طوال المراحل المختلفة من دورة الخلية.

يحتاج نشاطها إلى ترابط وحيدات السيكلين المحددة لتشكيل مجمعات السيكلين – الكينيزات المعتمدة على السيكلين التي تشارك في تنظيم مختلف تحولات دورة الخلية.

تقوم الطفرات المرتبطة بالأورام بالغاء الضوابط على مجمعات السيكلين – الكينيزات المعتمدة على السيكلين بشكل متكرر مما أدى إلى إما استمرار الانتشار أو إعادة الدخول في دورة الخلية، وكلاهما من خصائص معظم الخلايا السرطانية. الأكثر أهمية هو Cyclin D1/ CDK4 CDK6 أو التي تشارك في تعطيل تنشيط بروتين الريتنوبلاستوما المعتمد على الفسفرة.

الارتباط ببروتين الريتنوبلاستوما يثبط القدرة على التنشيط النسخي لعوامل الـ إى ٢ أف ويقوم بإخفاء مجال التنشيط النسخي لعوامل الـ إى ٢ أف ، وفي بعض الحالات ، تحويل عوامل الـ إى ٢ أف إلى مثبطات الذي هو ضروري وكاف للانتقال من جى ١ إلى أس ويلعب أيضا دور آخر هام للانتقال إلى مرحلة جى ١، التي هي وظيفة كيناز المستقلة ، من خلال عزل مثبطات الكينزيات المعتمدة على السيكلين.

على النقيض يخرج السيكلين د ١ بعد فسفرته من الخلايا الطبيعية بواسطة آليات خاصة، تتراكم المجمعات النشطة السيكلين د١/ الكينيزات المعتمدة على السيكلين في الخلايا السرطانية.

هذا قد يكون نتيجة تراكم العديد من الآليات، واحد منها هو الربط البديل لنسخة السيكلين د ١ التي نتجت عن تعدد الأشكال المشتركة السيكلين د ١ ، (جى ٨٧٠ أ) الذي يحدث في موقع لصق المانحة حيث تم الافتراض أن الأليل ألف يحد من فعالية لصق الموقع المانحة لصالح إنتاج نص بديل السيكلين د ١ بى، وكان مرتبط وبائيا بزيادة خطر الإصابة بالسرطان أو سوء التكهن في عدد من أنواع الأورام.

هذا التعدد يزيل التسلسل الذي يوجه الخروج من النواه و تدمير نسخة السيكلين د ١ كشفت التحليلات الفنية الحديثة أن البروتين الناتج بالتناوب السيكلين د ١ بى يمتلك وظائف متداخلة ولكن متميزة أيضا بالمقارنة بكامل الطول السيكلين د ١.

الهدف من هذا العمل هو دراسة العلاقة بين تعدد الأشكال الوراثية السيكلين د ١ بالمقارنة بمجموعة مراقبة .

هذه الدراسة درست الخطر المصاحب لتعدد الأشكال للـ السيكلين د ١ و حدوث الاصابة بسرطان الدم الليمفاوي الحاد وسرطان الثدي.

سرطان الدم الليمفاوي الحاد هو ورم خبيث من خلايا لمفاوية السلائف و هو مرض غير متجانس ينتج من انتشار خبيث لخلايا لمفاوية السلائف T و B في نخاع العظم والدم وغيرها من الأجهزة.

سرطان الدم اللمفاوى (بى) تمثل غالبية المرضى (٨٠ ٪)، في حين أن حوالي ١٥ ٪ من الحالات تكون من نوع (تى) الأسباب التي تكمن وراء الغالبية العظمى من جميع الحالات غير معروفة. في الطفولة المعروف فقد هو الإشعاع المؤين واضطرابات وراثية معينة كعوامل خطر من بينها تعدد الأشكال الوراثية لبعض الجينات المرشحة و من بينها الجينات التي تشفر إلى إنزيمات لستقلاب المواد المسرطنة وحمض الفوليك وبروتينات إصلاح الحمض النووي، وأخيرا تم التحقق مؤخرا من ارتباط تعدد الأشكال السيكلين د ١، و حدوث الاصابة بسرطان الدم الليمفاوي الحاد.

سرطان الثدي هو مرض غير متجانس ضم عدة كيانات مستقلة ذات الخصائص البيولوجية المختلفة بشكل ملحوظ وسلوكيات سريرية.

لا يزال سرطان الثدي بين النساء هو أكثر أنواع السرطان شيوعا في التشخيص.

من أقوى عوامل خطر الإصابة بسرطان الثدي عوامل السن والأسرية والإنجابية، نمط الحياة ، كما أن العوامل البيئية والهرمونية تم ربطها بخطر الاصابة بسرطان الثدي، بالإضافة إلى حدوث طفرات في جينات BRCA2 و BRCA1 التي تم ربطها بالإصابة بسرطان الثدي وجين طافر (أتاكسيا تلنجاستاسيا) وأعراض ليفراومنى وكودن تم ربطها بالإصابة بسرطان الثدي. وقد تم مؤخرا التحقيق في ارتباط سرطان الثدي ، بتعدد الأشكال للسيكلين د ١.

كان يستخدم RFLP PCR لتحليل تعدد الأشكال السيكلين د ١، (جى ٨٧٠ أ) من الدم المحيطي من جميع الحالات.

في هذه الدراسة، تم تسجيل ٢٥ مريض بـALL و ١٥ من الأطفال الأصحاء متطابقين في السن و الجنس كمجموعة مراقبة ، كشفت النتائج أن درجة تكرر النمط الجينى AA كان زائد بشكل ملحوظ في الحالات و لكن النمط الجينى GG كان زائد بشكل ملحوظ في المجموعة المراقبة. علاوة على ذلك كان هناك ارتباط ذا دلالة أحصائية عالية بين النمط الجينى AA سواء كان في حالة مخالفة AG أو متماثلة AA مع الحالات و كان الخطر من حدوث الاصابة بال ALL مصحوب بالنمط الجينى AAوكانت النتائج أعلى احصائيا للنمط الجينى AA مقارنة للنمط الجينى.GG

في هذه الدراسة تم تسجيل ٣٠ مريضة مشخصة حديثا بسرطان الثدي و ٢٥ أنثى أصحاء متطابقات في السن كمجموعة مراقبة.

و كشفت النتائج أن هناك ارتباط بين الأشخاص الحاملين للأليل وخطر الاصابة بسرطان الثدى.