معرفی اولیه یک مورد ابتلا به سرطان پستان با جهش در ژن های نامتعارف TNFRSF10B و MAD1L1

● دکتر محمدعلی دولتی

دکتـــرای علوم آزمایشـــگاهی، PhD ژنتیک

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

dr_dovlati@yahoo.com

● مرضیه سادات جمال

کارشناس سلولی مولکولی/ ژنتیک

valiasrgeneticslab@gmail.com

❑ خلاصه

ســـرطان پستان از شایع ترین بدخیمی های زنان است و عوامل ژنتیکی نقش مهمی در ایجاد و پیشـــرفت آن دارند. در این مطالعه یک بیمار ۳۶ ساله زن با تشخیص کلینیکی «carcinoma infiltrating ductal of the breast» با ســـابقه خانوادگی مثبت ســـرطان، با استفاده از یک پنل جامع ژنی موثر در بروز سرطان و مبتنی بر توالی یابی نسل جدید (NGS) مورد بررســـی ژنتیکی قـــرار گرفت. تحلیل بیوانفورماتیک نشان دهنده دو واریانت هتروزیگوت بود:

1- MAD1L1:c.1866C>G (p.Phe622Leu)→

Likely pathogenetic

2- TNFRSF10B:c.137-144+20del→

Pathogenetic

بر اســـاس گزارش بالینی آزمایشگاهی، تایید جهش های مذکور بـــا روشSanger و انجام آنالیـــز segregation در اعضای خانواده توصیه می گردد. در این مقاله، با استفاده از یافته های مولکولی و تفسیر بر اساس دستورالعملACMG، بحثی مفصـــل درباره نقش بیولوژیک و ارتباط احتمالی این ژن ها با پیش آگاهی و پاتوژنز ســـرطان ارائه و پیشنهاداتی برای پیگیری بالینی مطرح شـــده است. همچنین با ترکیب تحلیل مولکولی و مقایســـه با موارد مشـــابه و بررسی نقش هتروزیگوتـــی، تصویری کلی از اهمیـــت این دو جهش در بیماری زایی در این مطالعه ارائه شده است.

کلیدواژه‌هـــا: ژن MAD1L1، ژن TNFRSF10B، پنل سرطان، ACMG، NGS، کارسینوم پستان

❑ مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع ترین تومورهای بدخیم زنان اســـت و نقش عوامل ژنتیکی در استعداد ابتلا به سرطان و پیش آگهی آن به خوبی شناخته شده است. توالی یابی نسل جدید NGS با پنل های هدفمنـــد، ابزاری قدرتمند برای شناســـایی واریانت های ارثی و غیر ارثی مرتبط با سرطان فراهم آورده است که می تواند در تشخیص، مدیریت درمان و مشـــاوره ژنتیک موثر باشد. در این مطالعه، نتایج یک پنل ســـرطان که شـــامل ۴۱۱ ژن که موثر در بروز و اســـتعداد ابتلا به سرطان می باشـــد و بر روی یک بیمار زن مبتلا به کارســـینوم داکتال انجام شـــده ارائه گردیده است و در این بین دو واریانت در ژن های MAD1L1 و TNFRSF10B به صورت بیماری زا گـــزارش گردید. از آن جا که ژن های مختلفی در بروز ســـرطان نقش دارند بررسی تک تک ژن‌ها در فرد مبتلا علی رغم هزینه بالا، بسیار وقت گیر می باشد بنابرایـــن اگر مجموعه ای از ژن هـــای موثر به صورت پانل هدفمند بررســـی شـــوند مطلوب خواهد بود ضمن این که ممکن اســـت مانند این مطالعه، ژن های غیر رایج به عنوان مظنون اصلی بیماری در نظر گرفته شوند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-29]

❑ ژن MAD1L1

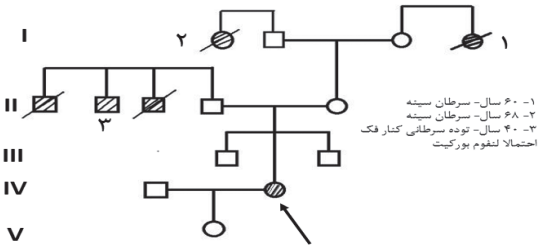
ژن MAD1L1 کد کننده یکی از پروتئین های مرکزیِ کنترل کننده نقطه وارسی دوک تقسیم میتوز است که تضمین کننده تفکیک صحیح کروموزوم ها در متافاز-آنافاز می باشد. اختلال در عملکرد MAD1L1 می تواند منجر به آنیوپلوئیدی و ناپایداری کروموزومی شود که زمینه افزایش احتمال بروز تومورها را فراهم می آورد. توضیحات بیشتر این ژن و نقش آن در کنترل چرخه سلولی در پایگاه های مرجع بیولوژیک موجود است (۱).

❑ ژن TNFRSF10B (TRAIL-R2 یا DR5)

ژن TNFRSF10B کد یا کننده یکی از گیرنده های خانواده TNF(Tumor Necrosis Factor) است که با اتصال لیگاند TRAIL مسیر آپوپتوز القا شده توسط مسیر خارجی را فعال می کند. نقص های عملکردی در این گیرنده می تواند موجب فرار سلول از آپوپتوز گردد و نقش آن در انواع مختلف سرطانی (از جمله پستان، سر و گردن و ...) گزارش شده است. اسلاید ضمیمه یک (۴).

❑ معرفی مورد

بیمار خانم ۳۶ ساله که از سه سال پیش در طی معاینات پزشکی با تشخیص توده در پستان راست مورد بررسی قرار گرفته و با نمونه برداری و تشخیص پاتولوژی ابتلا به کارسینوم داکتال مهاجم پستان تایید شده و با عمل جراحی ماستکتومی یک طرفه انجام شد. در بررسی خانوادگی سابقه افراد مبتلا به انواع سرطان نیز وجود داشت. (شکل ۱)



شکل ۱: بررسی سابقه وجود سرطان در دودمان فرد بیمار

با توجه به سن پایین، شدت بیماری و سابقه خانوادگی مثبت، انجام پنل ژنتیکی ضروری دانسته شد. نمونه خون بیمار بر روی ضد انعقاد گرفته شد و پس از استخراج DNA طبق جدول شماره ۱ (ضمیمه) تعدادی از ژن های مرتبط با سرطان از نظر وجود جهش های بیماری زا مورد بررسی قرار گرفت.

❑ روش کار

برای بیمار جهش یابی برای تعدادی ژن مرتبط با استعداد ابتلا به سرطان به صورت Comprehensive Hereditary Cancer Panel طبق جدول شماره یک ضمیمه انجام گردید. نمونه DNA از خون محیطی استخراج و با روش target capture همه اگزون ها و نواحی نزدیک به آن ها آماده سازی و توسط پلتفرم Illumina NovaSeq 6000 توالی یابی انجام گردید (۸). پوشش بالای خوانش ژنی در ژن های هدف (<۲۰×) برای اکثر نواحی گزارش شد و پوشش کلی کدینگ و bp10± اطراف اگزون ها کامل بود. با این حال محدودیت های فنی مانند عدم دسترسی کامل به CNV های بزرگ و تکرارها ی ژنی نیز وجود داشت که در مطالعه ذکر شده است.

تفسیر واریانت ها بر اساس دستورالعمل‌های ACMG و شواهد جمع آوری شده از بانک های داده های ژنتیکی صورت گرفت (۹). در گزارش نهایی واریانت ها طبق ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) به عنوان بیماری زا یا بیماری زای احتمالی طبقه بندی شدند. توصیه به تایید نتایج با Sanger و بررسی segregation در خانواده نیز داده شده است.

❑ نتایج

• در ژن MAD1L1 بیمار مذکور یک واریانت نقطه‌ای هتروزیگوت c.1866C>G(p.Phe622Leu) شناسایی شد و براساس گزارش بانک اطلاعات ژنتیکی به عنوان Likely Pathogenic طبقه بندی گردید. پوشش ناحیه گزارش شده کامل بوده و نتایج بیوانفورماتیکی و بالینی بر اساس اطلاعات اختصاصی تفسیر شده است.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-29]

• در ژن TNFRSF10B نیز یک واریانت حذف با اثر تغییر چارچوب c.137-144+20del شامل بخشی از اگزون و ناحیه اینترونی به صورت هتروزیگوت شناسایی و در گزارش به عنوان Pathogenic گزارش شد. وجود این واریانت در ژن DR5/TNFRSF10B می تواند منجر به ایجاد پروتئین ناقص و از دست رفتن عملکرد آپوپتوتیک شود.

در این بررسی پوشش آزمایش بیش از ۱۰۰% از نواحی هدف (بالاتر از ۲۰x) بود همچنین محدودیت های تکنیکی مانند امکان عدم شناسایی CNV های بزرگ نیز وجود داشت.

❑ بحث و نتیجه گیری

• اثر جهش بر عملکرد ژن MAD1L1

این ژن نقش محوری در نقطه چک دوک تقسیم دارد و جهش هایی که عملکرد آن را تغییر می دهند می توانند موجب آنیوپلوئیدی شوند. آنیوپلوئیدی زمینه ای شناخته شده برای افزایش خطر بدخیمی هاست. شواهد از مطالعات بالینی و مدل های تجربی نشان می دهد که تغییرات در ژن MAD1L1 با افزایش ریسک بروز انواعی از سرطان‌ها همراه است و در مواردی بروز سندرم های نادر مرتبط با جهش های دو آللی نیز گزارش شده است (۲). (برای مثال گزارش های دو آللی در مطالعات اخیر ارتباط با آنیوپلوئیدی و حساسیت به تومور را نشان داده اند).

از منظر طبقه بندی بانک اطلاعاتی ACMG، عوامل ذیل می توانند باعث ایجاد وضعیت Likely Pathogenic شوند:

• اثر پیش بینی شده معنی دار بر ساختار یا عملکرد پروتئین (تغییر اسید آمینه ای در ناحیه بحرانی)

• شواهد همخوان از پایگاه های داده های ژنتیکی که تغییرات مشابه ای را در بیماری های مشابه نشان دهند.

• فقدان فراوانی بالای واریانت در جمعیت های سالم (۳).

با این حال برای تعیین نقش دقیق و ارتباط علت-معلولی نیاز به تایید عملکردی (functional assay) و آنالیز segregation در خانواده وجود دارد. از نظر بالینی، وجود یک واریانت موثر بر عملکرد نقطه چک دوک تقسیم می‌تواند توجیهی برای حضور ناپایداری کروموزومی در تومور باشد که ممکن است بر پاسخ به برخی از درمان ها (مثلا حساسیت به داروهایی که از طریق القای آپوپتوز یا آسیب DNA عمل می کنند) تاثیر داشته باشد این موضوع توسط Kops در مطالعه ای که در سال ۲۰۲۰ مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰)، اما چنین تفسیرهایی نیازمند اطلاعات تومورولوژیک و مطالعات بیشتر هستند.

❑ اثر جهش بر عملکرد ژن TNFRSF10B

این ژن مسئول تولید گیرنده ای است که از طریق اتصال به لیگاند TRAIL مسیر آپوپتوز خارجی را فعال می کند. موتاسیون های تضعیف کننده عملکرد این گیرنده در انواعی از سرطان‌ها گزارش شده و می‌تواند منجر به مقاومت به آپوپتوز شود. مطالعاتی نیز نشان داده‌اند که جهش‌ها یا تغییرات ژن DR5 در سرطان های سر و گردن، ریه و دیگر تومورها رخ می دهد (۵). حذف گزارش شده که شامل ناحیه کدینگ و ناحیه نزدیک به محل برش اگزونی است می تواند باعث تولید پروتئین ناقص یا از دست رفتن محدوده اعلان مرگ سلولی گردد و لذا به صورت Pathogenic طبقه بندی شده است (۶).

از منظر بالینی، از دست رفتن عملکرد ژن DR5 می‌تواند راه های مرگ سلولی را در سلول های سرطانی مختل کند و بر انتخاب درمان های هدفمند که از مسیر TRAIL/DR5 استفاده می کنند، تاثیرگذار باشد (۷). با این همه، تفسیر بالینی دقیق نیازمند بررسی این است که آیا این واریانت در تومور به صورت سوماتیک نیز وجود دارد یا فقط در لایه زایا (germ line) می باشد و همچنین سایر مسیرهای آپوپتوز در تومور نیز باید بررسی گردد.

وجود همزمان یک واریانت دگرگون‌کننده در MAD1L1 ناپایداری کروموزومی/آنئوپلوئیدی و یک واریانت غیرفعال‌کننده در TNFRSF10B به همراه از دست رفتن آپوپتوز ممکن است باعث بروز و پیشرفت سرطان شود یعنی افزایش نرخ وقوع اختلالات ژنتیکی به واسطه جهش ژن MAD1L1 به همراه کاهش حذف سلول های معیوب از طریق آپوپتوز با جهش موجود در ژن TNFRSF10B می تواند مسیر تومورژنز را هموارتر کند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-29]

در مطالعاتی که توسط Macartney و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی ژن TNFRSF10B انجام شده این موضوع مورد تایید قرارگرفته است (۱۲). همچنین مطالعه ای که توسط Villarroya و همکاران بر روی واریانت های ژن MAD1L1 در سال ۲۰۲۲ و بررسی میزان تومورزایی این واریانت ها شد (۲) نشان داد جهش هتروزیگوت این ژن می توان در بروز و پیشرفت بعضی از تومورها نقش داشته باشد این سناریو سازگار با مدل های مولکولیِ چند ضربه‌ای سرطان است، ولی تایید مستقیم این فرضیه نیازمند مطالعات عملکردی و آنالیزهای بافت-محور است.

در واقع نتیجه گیری کلی را می توان این گونه بیان نمود که آنالیز پنل جامع سرطان در بیمار مورد مطالعه نشان دهنده دو واریانت هتروزیگوت:

•MAD1L1(c.1866C>G Likely Pathogenic)

•TNFRSF10B (c.137_144+20del Pathogenic)

بود هر دو ژن از نظر بیولوژیکی پتانسیل تاثیر در پاتوژنز تومور را دارند: MAD1L1 از طریق ایجاد ناپایداری کروموزومی و TNFRSF10B از طریق کاهش آپوپتوز القا شده توسط TRAIL.

به منظور رسیدن به تفسیر بالینی قطعی تر، تایید Sanger و آنالیز segregation، بررسی سوماتیک تومور و آزمایش‌های عملکردی توصیه می شود. این یافته ها می توانند نقش راهنمایی کننده ای در مدیریت بیماری و مشاوره ژنتیک برای بیمار و خانواده او داشته باشند.

❑ پیشنهادات

۱- تحلیل segregation در خانواده:

بررسی وجود یا فقدان واریانت در اعضای مبتلا و غیرمبتلا در خانواده جهت تعیین ارتباط ارثی segregation توصیه می شود.

۲- بررسی بافت تومور (در صورت در دسترس بودن):

آنالیز سوماتیک/ منطقه ای در تومور (برای مثال با NGS تومور-پنل یا (WES/WGS) جهت بررسی حضور واریانت ها در بافت توموری و تعیین فراوانی آللی سوماتیک می تواند در شکل گیری روش درمان مفید باشد.

۳- ارزیابی عملکردی:

انجام آزمایش های in vitro برای مثال بررسی بیان جهش در لایه های سلولی و ارزیابی اثر بر آپوپتوز و نقاط چک میتوز برای اثبات اثر عملکرد واریانت ها توصیه می‌گردد.

۴- مشاوره ژنتیک:

مشاوره دقیق برای بیمار و خانواده درباره پیامدهای بالینی، میزان خطر و افراد در معرض خطر و گزینه های پایش و پیشگیری اهمیت ویژه ای دارد.

❑ محدودیت ها

• پنل NGS ممکن است قادر به شناسایی برخی انواع تغییرات مانند CNV های بزرگ، جابجایی های ساختاری پیچیده یا اپی ژنتیک نباشد.

• تفسیر علت- معلولی فقط بر پایه توالی ژنتیکی بدون شواهد عملکردی یا segregation محدود است.

• هزینه های انجام این چنین آزمایش هایی برای بیمار بالا بوده ولی با عنایت به اینکه آزمایش هایی که به صورت مجموعه (پانل) انجام می گردد نسبت به انجام تک تک آن‌ها مقرون به صرفه تر می باشد لذا هزینه کلی قابل توجیه می باشد.

• برای بررسی ارتباط دقیق جهش های شناسایی شده در این مطالعه و کارسینومای داکتال پستان و همچنین با توجه به نبود داده های جمعیتی در ایران مطالعات گسترده‌تری باید صورت گیرد.

• بررسی پیش آگهی بیماری بر اساس یافته های به دست آمده، نیاز به مانیتور نمودن بیمار برای مدت طولانی دارد.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-29]

References:

1- NCBI Gene: MAD1L1 (Mitotic arrest deficient 1 like 1). Gene ID: 8379, updated on 19-Nov-2025.

2- Thorburn A., TRAIL receptors and apoptosis. Journal of Thoracic Oncology. Volume 2, Issue 6, June 2007, Pages 461-465.

3- Illumina — Targeted Gene Sequencing Panels. © 2025 Illumina, Inc. All rights reserved.

4- Brancato D. et al., NGS Approaches in Clinical Diagnostics: From Workflow to …, MDPI (2025).

5- Villarroya-Beltri C. et al., Biallelic germline mutations in MAD1L1 induce a syndrome of aneuploidy and tumor predisposition, Science Advances (2022).

6- Atlas of Genetics and Oncology — MAD1L1: alterations associated with chromosomal instability and cancer susceptibility. Keli Lima, Joao Agostinho Machado-Neto, PhD, 2018-02-01.

7- Death Receptor 5 (TNFRSF10B) Is Upregulated and TRAIL Resistance Is Reversed in Hypoxia and Normoxia in Colorectal Cancer Cell Lines after Treatment with Skyrin, the Active Metabolite of Hypericum spp …. Marián Babinčák. et al. Cancers 2021, 13(7), 1646; https://doi.org /10.3390 /cancers 13071646.

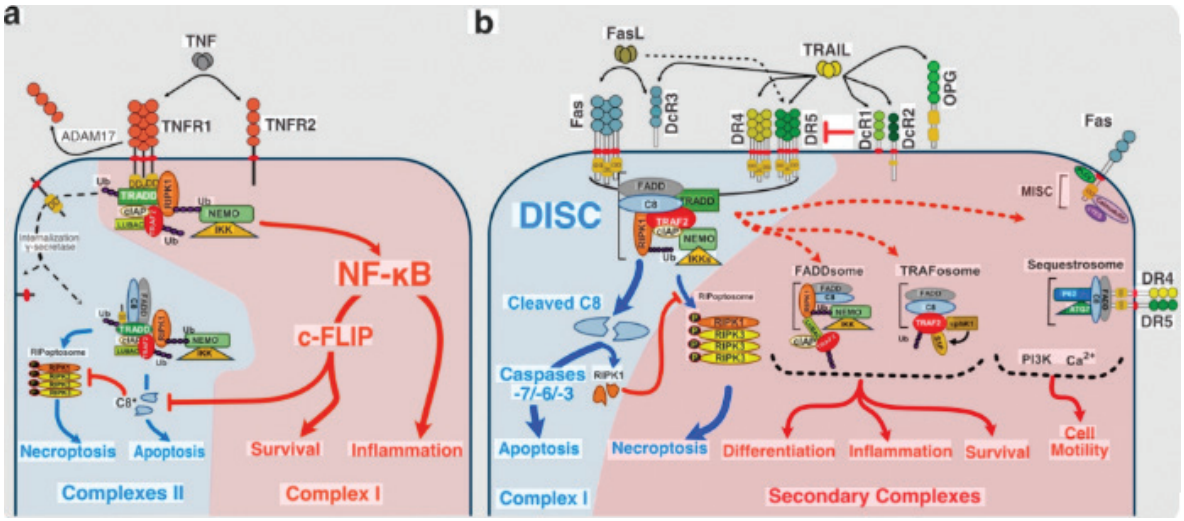
8- Adams J. et al., Infrequent mutation of TRAIL receptor 2 (TRAIL-R2/DR5). J Adams, et al. Elsevier, Cancer letters, 2005.

9- Crowning the Kinetochore: The Fibrous Corona in Chromosome Segregation. Trends Cell Biol.

2020 Aug;30(8):653-667. doi: 10.1016/j.tcb.2020.04.006. Epub 2020 May 5.

10- Comprehensive NGS Panel Validation for the Identification of Actionable Alterations in Adult Solid Tumors. J Pers Med. 2021 Apr 29;11(5):360. doi: 10.3390/jpm11050360.

11- Macartney-Coxson D, et al. Cancer Genet Cytogenet. 2008. (ISSN: 0165-4608, 1873-4456).



شکل ضمیمه یک: شماتیک مسیر تحریک آپپتوز خارجی با واسطه TNF

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-29]

AIP	CDKN1B	ERCC4	GALNT12	MITF	PMS2	RET	SOS1	ABL1	AURKC	PLCG1
ALK	CDKN1C	ERCC5	GATA2	MLH1	POLD1	RHBDF2	SOS2	ABL2	AXL	PLEKHG5
ANKRD26	CDKN2A	ETV6	GPC3	MLH3	POLE	RIT1	SPRED1	ACVR2A	BAI3	PML
APC	CEBPA	EXO1	GPR101	MRE11A	POLH	RPS20	SRP72	ADAMTS20	BCL10	POU5F1
ATM	CEP57	EXT1	GREM1	MSH2	POT1	RRAS	StK11	AFF1	BCL11A	PPARG
AXIN2	CHEK2	EXT2	HAVCR2	MSH3	PPM1D	RUNX1	SUFU	AFF3	BCL11B	PPP2R1A
BAP1	CTNNA1	EZH2	HNF1A	MSH6	PRF1	SAMD9	TERC	AKAP9	BCL2	PRDM1
BARD1	CYLD	FAM111B	HOXB13	MUTYH	PRKAR1A	SAMD9L	TERT	AKT1	BCL2L1	PRKDC
BLM	DDB2	FANCA	HRAS	NBN	PTCH1	SBDS	TINF2	AKT2	BCL2L2	PSIP1
BMPR1A	DDX41	FANCB	IKZF1	NF1	PTEN	SDHA	TMEM127	AKT3	BCL3	PTGS2
BRAF	DICER1	FANCC	KIF1B	NF2	PTPN11	SDHAF2	TP53	AR	BCL6	PTPRD
BRCA1	DIS3L2	FANCD2	KIT	NRAS	RAD50	MAD1L1	TRIP13	ARID1A	BCL9	TNFRSF10B
BRCA2	DKC1	FANCE	KITLG	NSD1	RAD51C	SDHC	TSC1	ARID2	BCR	SDHB
BRIP1	EFL1	FANCF	KRAS	NSUN2	RAD51D	SDHD	TSC2	ARNT	BIRC2	
BUB1B	EGFR	FANCG	LZTR1	NTHL1	RAF1	SHOC2	VHL	ASXL1	BIRC3	
CBL	ELANE	FANCI	MAP2K1	PALB2	RASA2	SLX4	WRN	ATF1	BIRC5	
CD70	EPCAM	FANCL	MAP2K2	PAX5	RB1	SMAD4	WT1	ATR	BLNK	
CDC73	ERCC1	FANCM	MAX	PDGFRA	RECQL	SMARCA4	XPA	ATRX	BRD3	
CDH1	ERCC2	FH	MEN1	PHOX2B	RECQL4	SMARCB1	XPC	AURKA	BTK	
CDK4	ERCC3	FLCN	MET	PMS1	RESt	SMARCE1	XRCC2	AURKB	CARD11	
CASC5	CRBN	EP400	FGFR4	GRM8	ING4	LIFR	MDM2	NCOA1	PAX3	
CCND1	CREB1	EPHA3	FLI1	GUCY1A2	IRF4	LPHN3	MDM4	NCOA2	PAX7	
CCND2	CREBBP	EPHA7	FLT1	HCAR1	IRS2	LPP	MLL	NCOA4	PAX8	
CCNE1	CRKL	EPHB1	FLT3	HIF1A	ITGA10	LRP1B	MLL2	NFE2L2	PBRM1	
CD79A	CRTC1	EPHB4	FLT4	HLF	ITGA9	LTF	MLL3	NFKB1	PBX1	
CD79B	CSF1R	EPHB6	FN1	HOOK3	ITGB2	LTK	MLLT10	NFKB2	PDE4DIP	
CDH11	CSMD3	ERBB2	FOXL2	HSP90AA1	ITGB3	MAF	MMP2	NIN	PDGFB	
CDH2	CTNNB1	ERBB3	FOXO1	HSP90AB1	JAK1	MAFB	MN1	NKX2-1	PDGFRB	
CDH20	CYP2C19	ERBB4	FOXO3	ICK	JAK2	MAGEA1	MPL	NLRP1	PER1	
CDH5	CYP2D6	ERG	FOXP1	IDH1	JAK3	MAGI1	MTOR	NOTCH1	PGAP3	
CDK12	DAXX	ESR1	FOXP4	IDH2	JUN	MALT1	MTR	NOTCH2	PIK3C2B	
CDK6	DCC	ETS1	FZR1	IGF1R	KAT6A	MAML2	MTRR	NOTCH4	PIK3CA	
CDK8	DDIT3	ETV1	G6PD	IGF2	KAT6B	MAP2K4	MUC1	NPM1	PIK3CB	
CDKN2B	DDR2	ETV4	GATA1	IGF2R	KDM5C	MAP3K7	MYB	NTRK1	PIK3CD	
CDKN2C	DEK	FAM123B	GATA3	IKBKB	KDM6A	MAPK1	MYC	NTRK3	PIK3CG	
CHEK1	DNMT3A	FAS	GDNF	IKBKE	KDR	MAPK8	MYCL1	NUMA1	PIK3R1	
CIC	DPYD	FBXW7	GNA11	IL2	KEAP1	MARK1	MYCN	NUP214	PIK3R2	
CKS1B	DSt	FGFR1	GNAQ	IL21R	KLF6	MARK4	MYD88	NUP98	PIM1	
CMPK1	EML4	FGFR2	GNAS	IL6St	LAMP1	MBD1	MYH11	PAK3	PKHD1	
COL1A1	EP300	FGFR3	GPR124	IL7R	LCK	MCL1	MYH9	PARP1	PLAG1	

جدول ضمیمه ۱: پانل ژنتیکی انجام شده شامل ژن های جهش یابی شده در این مطالعه

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-29]