

سرطان پستان

نایب برعلکرد یگواکسیرازما

تالیف:

وحیده سادات عباس نیا

۱۳۹۳

سرشناسه: عباس‌نیا، وحیده، ۱۳۶۱-

عنوان و نام پدیدآور: سرطان پستان (با تأکید بر عملکرد سیکلواکسیژنازها) / تألیف و حیده سادات عباس‌نیا.

مشخصات نشر: تهران: دانش‌های بنیادی، ۱۳۹۳.

مشخصات ظاهری: ۱۲۸ص: مصور، نمودار.

وضعیت فهرست‌نویسی: فیا

یادداشت: واژه‌نامه

یادداشت: کتابنامه

یادداشت: نمایه

موضوع: سیکلواکسیژنازها

موضوع: پستان — سرطان

موضوع: سرطان — درمان

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۳ س۴ ۴۰۵/۵/۴۲ RLM

رده‌بندی دهی: ۶۱۰/۴۱

شماره کتابشناسی ملی: ۰۲۸۱



شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۱۰۴۵-۱-۹

عنوان: سرطان پستان با تأکید بر عملکرد اکسیژنازها

نویسنده: وحیده سادات عباس‌نیا، عضو هیأت علمی، دانشگاه پیام نور

ویراستار علمی: دکتر سید مصطفی محمودی، متخصص سرطان، تولوژی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم

پزشکی و خدمات درمانی، بیرجند

نوبت چاپ: اول ۱۳۹۳

شمارگان: ۱۰۰۰ جلد

ناشر: نشر دانش‌های بنیادی

قیمت: ۱۲۰۰۰۰ ریال

حروفچینی: نشر دانش‌های بنیادی

حق چاپ برای ناشر محفوظ است

www.fspress.net

info@fspress.net

سخن نویسنده

خداوند منان را شکرگزارم که به حول و قوت لایزال خویش، توفیق تدوین این اثر علمی را به اینجانب عطا فرمود. کتاب حاضر در شرایطی تقدیم جامعه علمی کشور می‌شود که آمار بیماری سرطان روز به روز در حال افزایش است. در این میان سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان دنیاست و آمار جهانی حکایت از فریز شتاب‌تخیز مبتلایان به این بیماری دارد و متأسفانه باید گفت که این نوع سرطان در بین زنان ایرانی نیز در حال پیشرفت است. در این کتاب سعی شده است تا با توجه به اهمیت نقش سیکلواکسیژنازها در فرآیندهای مولکولی بدخیم و از طرف دیگر تأثیر مهارکننده‌های سیکلواکسیژنازها در مهار و درمان این بیماری رو به گسترش، سرطان پستان با نگاهی اساسی به عملکرد سیکلواکسیژنازها مورد بررسی قرار داده شود. بر این اساس کتابی که بیش روی شما خوانند، فره‌بخته قرار دارد در سه فصل تنظیم شده است. در فصل‌های اول و دوم آن انواع سرطان پستان ویریه سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفته است، در فصل سوم به بررسی سیکلواکسیژنازها و مهارکننده‌های آن‌ها پرداخته شده است.

امید می‌رود این مجموعه انگیزه‌بخش شد جهت مطالعات آزمایشگاهی گسترده‌تر برای تعیین مکانیسم مولکولی ترکیبات NSAID در مهار تومورهای سرطانی، بدان منظور که الگویی مشخص برای درمان مبتلایان به این بیماری حاصل گردد. اگر چه مؤلف تمام تلاش خود را در جهت ارائه کتابی جامع و دقیق به کار بسته است؛ لکن بدون شک این کتاب نیز مانند هر اثر علمی دیگر عاری از خطا نخواهد بود؛ بنابراین در نهایت تواضع و ادب از همه اساتید گرانقدر و دانش‌پژوهان محترم تقاضا می‌کنم که باز ارائه هرگونه نظر و پیشنهاد در خصوص کتاب، فرصت بهره‌گیری از رهنمودهای سازنده‌ای خواهد بود. راستای بهبود و تکمیل اثر در چاپ‌های بعدی از نگارنده دریغ نفرمایند.

درخاتمه لازم است از زحمات استاد گرانقدر جناب آقای دکتر محمد آبیان، مدیر محترم نشر دانش‌های بنیادی و همکاران محترمشان در آن انتشارات نهایت سپاس را به جای آورم. همچنین از استاد گرانقدر جناب آقای دکتر سیدمصطفی محمودی که تقبل زحمت فرمودند و ویراستاری علمی کتاب را بر عهده گرفتند بی‌نهایت سپاسگزارم. بدون

شک هیچ پژوهشی بدون تشویق و حمایت صبورانه‌ی خانواده و نزدیکان حفاصل نمی‌گردد. لذا به پاس تمام هم‌یاری‌ها و همدلی‌های پدر و مادر عزیز و همسر بزرگوارم سر تعظیم و ارادت فرود می‌آورم و از ایشان برای همیشه متشکر و قدردانم. در پایان بر خود فرض می‌دانم از زحمات برادر گرامی‌ام جناب آقای دکتر سید محمدعباس‌نیا که در تألیف این اثر مرا یاری فرمودند، سپاسگزاری نمایم.

وحیده سادات عباس‌نیا

عضو هیأت علمی دانشگاه پیام نور

abbasnia.vahideh@yahoo.com

www.ketab.ir

فهرست مطالب کتاب

۱	مقدمه
۳	فصل اول. نگاهی به انواع سرطان
۵	پیش گفتار
۵-۱	۱-۱. تاریخچه‌ی سرطانات
۶-۱	۲-۱. سرطان چیست؟
۸-۱	۳-۱. برخورد با بیمار مبتلا به سرطان
۹-۱	۴-۱. انواع تومور و ویژگی‌های آن
۱۱-۱	۵-۱. مقایسه‌ی نئوپلاسم‌های خوش خیم و بدخیم
۱۲-۱	۶-۱. تمایز و آناپلازی
۱۵-۱	۷-۱. میزان و سرعت رشد
۱۶-۱	۸-۱. تهاجم موضعی
۱۹-۱	۹-۱. ویژگی‌های تومورهای بدخیم
۱۸-۱	۹-۱-۱. سرعت رشد سلول‌های سرطانی
۱۸-۱-۱	۹-۱-۱-۱. زمان تقسیم سلول‌های سرطانی
۱۸-۱-۱-۲	۹-۱-۱-۲. کسر رشد

- ۱-۹-۳. تولید و انهدام سلولی..... ۱۹
- ۱-۹-۴. دوره‌ی نهفته‌ی تومورها..... ۱۰۹
- ۱-۱۰. رگ‌زایی تومورها..... ۵۹
- ۱-۱۱. پیشرفت و توسعه‌ی تومورها و ناهمگن شدن آنان..... ۳۱
- ۱-۱۲. متاستاز..... ۳۲
- ۱-۱۳. گسترش عروقی و استقرار سلول‌های سرطانی..... ۳۴
- ۱-۱۴. ژنتیک مولکولی دست‌اندازی‌ها..... ۲۸
- ۱-۱۵. فنوتیپ و رفتار سلول‌های سرطانی..... ۳۰
- ۱-۱۶. کاهش سازمان‌یابی اسکلت سلولی یا از بین رفتن این سازمان‌یابی..... ۳۰
- ۱-۱۷-۱. رایش سیالیت غشاء پلاسمایی..... ۳۱
- ۱-۱۷-۲. سرطان..... ۳۲
- ۱-۱۷-۳. عوامل ژنتیکی..... ۳۳
- ۱-۱۷-۴. تغییرات کروموزومی در تومورها..... ۳۵
- ۱-۱۷-۵. سرطان‌رایی (فیزیکی)..... ۳۸
- ۱-۱۷-۳. سرطان‌زایی..... ۳۹
- ۱-۱۷-۴. سرطان‌زایی ویروس‌ها..... ۴۱
- ۱-۱۷-۴-۱. ویروس‌های سرطان‌زای NA دار..... ۴۱
- ۱-۱۷-۴-۲. ویروس‌های سرطان‌زای A دار..... ۴۳
- فصل دوم. سرطان پستان..... ۴۷
- پیش‌گفتار..... ۴۹
- ۱-۲. سرطان پستان..... ۴۹
- ۲-۲. آمار سرطان پستان..... ۵۰
- ۳-۲. سرطان پستان در ایران..... ۵۱
- ۴-۲. تشخیص سرطان پستان..... ۵۱
- ۲-۴-۱. ماموگرافی..... ۵۱

۵۲	۲-۴-۲. سونوگرافی، ترموگرافی و بیوپسی
۵۳	۲-۵. سرطان پستان در مردان
۵۳	۲-۶. مراحل سرطان پستان
۵۴	۲-۷. روش‌های درمانی سرطان پستان
۵۵	۲-۷-۱. جراحی
۵۶	۲-۷-۲. پرتودرمانی
۵۶	۲-۷-۳. ایمنی درمانی
۵۶	۲-۷-۴. ژن‌درمانی
۵۷	۲-۷-۵. شیمی‌درمانی
۵۷	۲-۷-۶. پیش‌پیشگیری
۵۸	۲-۷-۷. متفرقات
۵۸	۲-۷-۸. فلوتون‌درمانی
۵۹	۲-۷-۹. هورمون‌درمانی
۶۰	۲-۷-۱۰. مکانیسم عمل هورمون‌ها: استروئیدی
۶۰	۲-۷-۱۱. گیرنده‌های استروژن و پروژسترن
۶۱	۲-۷-۱۲. تاموکسیفن
۶۲	۲-۸. نقش سلول‌های بنیادی در درمان سرطان پستان
۶۳	۲-۹. ایجاد سرطان در مدل‌های حیوانی
۶۴	۲-۱۰. سرطان غدد پستانی در حیوانات
۶۶	۲-۱۱. القاء سرطان در مدل‌های آزمایشگاهی توسط DMBA
۶۹	۲-۱۲. استفاده از مدل‌های حیوانی در تحقیقات سرطان
۷۱	۲-۱۲-۱. مقایسه‌ی آناتومیکی و مورفولوژی پستاندر موش صحرانی و انسان
۷۱	۲-۱۲-۲. مقایسه‌ی هیستولوژیکی غدد پستانی در موش صحرانی و انسان
۷۲	۲-۱۳. انواع تومورهای بدخیم در موش صحرانی
۷۲	۲-۱۴. ژن‌های سرطان پستان

۷۲	BRCA1 ژن. ۱-۱۴-۲
۷۳	BRCA1 ژن ساختمان. ۱-۱۴-۲
۷۳	BRCA1 ژن طیف موتاسیون در. ۲-۱-۱۴-۲
۷۳	BRCA1 ژن عملکرد. ۳-۱-۱۴-۲
۷۵	BRCA2 ژن. ۲-۱۴-۲
۷۵	BRCA2 ژن ساختمان. ۱-۲-۱۴-۲
۷۵	BRCA2 ژن طیف موتاسیون در. ۲-۲-۱۴-۲
۷۶	BRCA2 ژن عملکرد. ۳-۲-۱۴-۲
۷۶	P53 ژن. ۳-۱۴-۲
۷۷	P53 ژن ساختمان. ۲-۱-۱۴-۲
۷۷	P53 ژن عملکرد. ۲-۲-۱۴-۲
۷۷	P53 ژن موتاسیون در. ۳-۱-۱۴-۲
۷۸	سیرین ژن. ۴-۱۴-۲
۷۸	STK11 / LKB1 ژن. ۱-۴-۱۴-۲
۷۸	TEN ژن. ۲-۴-۱۴-۲
۷۹	فصل سوم. آنزیم‌های سیکلواکسیژناز
۸۱	پیش‌گفتار
۸۱	۱-۳. آنزیم سیکلواکسیژناز
۸۴	۲-۳. نگرشی بر اثرات پروستاگلندین‌ها
۸۸	۳-۳. نقش آنزیم‌های سیکلواکسیژناز در سرطان پستان
۹۰	۴-۳. مکانیسم اثر مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز در مهار سرطان پستان
۹۷	کتابنامه
۹۸	واژه‌نامه فارسی - انگلیسی
۱۰۰	واژه‌نامه انگلیسی - فارسی
۱۰۲	منابع

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱. مقایسه‌ی سلول نرمال و سلول سرطانی. ۷.....
- شکل ۱-۳. مقایسه‌ی تومور خوش‌خیم و بدخیم. ۱۱.....
- شکل ۱-۳. چگونگی فرآیند متاستاز. ۲۴.....
- شکل ۱-۴. عوامل مؤثر بر سرطانی شدن سلول. ۳۳.....
- شکل ۱-۵. سرطانی شدن سلول تحت تأثیر پخش و آسیب‌های ژنتیکی. ۳۳.....
- شکل ۱-۶. غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور به علت جهش و سرطانی شدن سلول. ۳۷.....
- شکل ۲-۱. بافت نرمال پستان در موش صحرایی. ۶۴.....
- شکل ۲-۲. نمای میکروسکوپی از بافت پستان در موش صحرایی مبتلا به سرطان پستان. ۶۴.....
- شکل ۲-۳. القاء سرطان در موش صحرایی با ترکیب سرطانی‌زا ۷ و ۱۳ دی‌متیل بنزآنتراسن (DMBA) در تحقیقات آزمایشگاهی. ۶۷.....
- شکل ۲-۴. وضعیت خارجی نرمال پستان در موش صحرایی. ۶۷.....
- شکل ۲-۵. نمای خارجی پستان در موش صحرایی مبتلا به سرطان القا شده با ترکیب سرطان‌زای ۷ و ۱۲ دی‌متیل بنزآنتراسن (DMBA). ۶۸.....

- شکل ۲-۶. بافت نرمال پستان در موش صحرایی پس از کنار زدن پوست..... ۶۸
- شکل ۲-۷. نمای بافت پستان پس از کنار زدن پوست در موش صحرایی مبتلا به سرطان
الفا شده با ترکیب سرطان‌زای ۷ و ۱۲ دی‌متیل بنز آنتراسن (DMBA)..... ۶۹
- شکل ۳-۱. تولید پروستاگلندین‌ها از اسید آراشیدونیک تحت تأثیر سیکلواکسیژناز..... ۸۲
- شکل ۳-۲. عوامل تحت تأثیر PGE_2 ۸۹
- شکل ۳-۳. فرآیند آنژیوژنز تحت تأثیر سیکلواکسیژنازها..... ۹۱
- شکل ۳-۴. مکانیسم اثر سیکلواکسیژنازها بر رگ‌زایی و افزایش تکثیر سلولی در
مورهای سرطانی..... ۹۲
- شکل ۳-۵. مهار پروتئین P53 توسط سیکلواکسیژنازها..... ۹۳
- شکل ۳-۶. مکانیسم اثر سیکلواکسیژنازها بر آروماتاز..... ۹۴
- شکل ۳-۷. مهار آنژیوژنز تحت تأثیر سیکلواکسیژنازها..... ۹۵

مقدمه

در بیان گسترش ابتلا به سرطان همین بس که بدانیم در حال حاضر این بیماری دومین علت مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا پس از بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد و شیوع آن همچنان در حال گسترش است. امروزه اکثر محققین بر این عقیده‌اند که تشخیص صحیح و زود هنگام سرطان، کلید درمان موفق آن است.

تغییرات سلول طی رشد و پیرایی طبیعی و برگشت پذیر است؛ اما سرطان نتیجه‌ی تکثیر غیرطبیعی سلول‌های نوپلازی است که منجر به تشکیل توده‌ای از سلول‌های غیرطبیعی نوپلاسم (به معنای رشد جدید یا سرریزی) شود. در واقع سرطان به مفهوم رشد کنترل نشده‌ای است که منجر به ایجاد حالتی می‌گردد که در آن، زمان چرخه‌ی سلولی سلول‌های سرطانی کوتاه‌تر از این زمان برای همان سلول در حالت طبیعی است؛ به طوری که یک سلول به هنگام سرطانی شدن با دریافت حالتی متحرک‌های طبیعی، به تقسیم خود ادامه می‌دهد.

سرطان پستان از عمده سرطان‌های زنان و شایع‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در میان انواع مختلف سرطان به شمار می‌رود که در عین حال از درجه‌بندی آن‌ها نیز هست. اطلاعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که فاکتورهای ژنتیکی، اندورین و محیطی ممکن است در شروع یا ادامه‌ی رشد سرطان پستان درگیر باشند. بر این اساس

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که سیکلواکسیژنازاها در سرطان‌های مختلف انسانی شامل سرطان‌های پروستات، کولونو پستان افزایش می‌یابند.

سیکلواکسیژنازاها آنزیم‌هایی هستند که تشکیل پروستاگلاندین‌ها، پروستاگلین‌ها و ترومبوکسان‌ها را کاتالیز می‌کنند و به سه شکل ایزومری COX1 و COX2 و COX3 وجود دارند. آنزیم‌های COX به عنوان یک عامل مهم در گسترش سرطان پستان عمل می‌کنند که احتمالاً بر عواملی نظیر افزایش رشد و متاستاز مؤثرند. به طوری که سطح پروستاگلاندین E2 در تومورهای بدخیم به بیش از 15 ng/g می‌رسد که این میزان نسبت به تومورهای خوش خیم و بافت پستان نرمال افزایش نشان می‌دهد.

پژوهش‌های انجام شده نشان داده‌اند که بیان COX2، باعث افزایش تکثیر سلولی و هم‌بسته با آن، افزایش آپوپتوزیس می‌شود و به این وسیله موجب رشد تومور می‌گردد. از طرف دیگر این پژوهش‌ها نشان دادند که پروستاگلاندین E2، کلید اصلی در رگ‌زایی تومور است و به واسطه افزایش بیان MMP2، MMP9 و اینتگرین B2 و MMP2 می‌شود که به صورت انتزاعی، در سلول‌های اندوتلیال بیان و موجب افزایش میتوز در سلول‌های اندوتلیال می‌شود؛ در نتیجه احتمالاً سیکلواکسیژنازاها موجب افزایش آنژیوژنز در سلول‌های سرطانی می‌گردند.

به طور کلی سیکلواکسیژنازاها در همه‌ی مراحل تومورزایی بدخیم نظیر افزایش تکثیر سلولی، کاهش آپوپتوزیس، رگ‌زایی و حرکت سلول‌های سرطانی نقش دارند. با توجه به موارد ذکر شده و نظر به این که مهارکننده‌های غیرانتخابی سیکلواکسیژناز و ترکیباتی تحت عنوان Celecoxib که مهارکننده‌ی انتخابی COX2 می‌باشند، روی مهار و درمان سرطان پستان مؤثرند، در این اثر، به بررسی ابعاد مختلف سرطان پستان با تأکید بر عملکرد سیکلواکسیژنازاها پرداخته شده است.