

۱۴۱۵۸۶۸

به نام آفریدگار

زیست شناسی ملکولی سرطان

دونالد ج. آبراهام و همکاران

مترجمین:

مهدی نصیری و سمن رهنمائی

اعضای باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد

بهار ۱۳۹۵



شابک	: ۹۷۸-۶۰۰-۰۴-۴۸۰۷-۳
شماره کتابشناسی ملی	: ۴۲۱/۸۵۵۲
عنوان و نام پدیدآور	: زیست‌شناسی ملکولی سرطان / مولف: [صحیح: ویراستار] دونالد ج. آبراهام... [و دیگران] ؛ مترجمین مهدی نصیری، سمن رهنماییان.
مشخصات نشر	: بروچرد: مهدی نصیری، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری	: ۱۲۰ ص:، مصور، جدول.
یادداشت	: کتاب حاضر، ترجمه‌ی جلد پنجم از کتاب "Burger's medicinal chemistry and drug discovery, 6th ed, c2003" است.
موضوع	: سرطان
موضوع	: Cancer
موضوع	: تومورها
موضوع	: Tumors
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۹۹۴
رده‌بندی کنگره	: RCT۴۱/۹ ۱۳۹۵
شناسه افزوده	: آبراهام، دونالد ج.، ۱۹۲۶ - م.
شناسه افزوده	: Abraham, Donald J.
شناسه افزوده	: نصیری، مهدی، ۱۳۶۴ - مترجم
شناسه افزوده	: رهنماییان، سمن، ۱۳۷۱ - مترجم
وضعیت فهرست‌نویسی	: ف

زیست‌شناسی ملکولی سرطان

مولفین: [صحیح: ویراستار] دونالد ج. آبراهام و دیگران.

مترجمین: مهدی نصیری و سمن رهنماییان

ناشر: ناشر / مولف

زبان: انگلیسی / فارسی

تعداد صفحات: ۱۲۰

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۰۴-۴۸۰۷-۳

تایپ و صفحه‌آرایی: قانع

طراح جلد: مهدی نصیری

نوبت چاپ: اول

شمارگان: ۵۰۰ جلد

صحافی و چاپ: چاپ دیجیتال ایران

بهاء: ۱۵۰۰۰۰ ریال

Mahdi Nasiri, BSc
Nasiri.Inline@gmail.com

متولد شهرستان بروجرد و عضو باشگاه پژوهشگران و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد است. وی فعالیت هایی در حوزه بیوتکنولوژی همچون اثرات آنتی باکتریالی و ضد سرطانی اسانس و متابولیت های ثانویه گیاهان، نانو ذرات، میزان جذب سموم گیاهان و اثرات فیزیوپاتولوژی برگرفته از آن، اثر رویشگاهی بر میزان محتوای فیتوشیمیایی و بررسی تنوع ژنتیکی گونه های وحشی گیاهان با استفاده از نشانگرهای مولکولی RAPD و ISSR داشته که مقالات متعددی در این زمینه در مجلات نمایه ISI به چاپ رسانیده است. وی علاوه بر این کتاب، کتابهای دیگری تحت عناوین "ژنتیک مدرن" و "ضروریات ژنتیک پزشکی برای متخصصین سلامت" ترجمه و به چاپ رسانیده است. همچنین ترجمه کتاب های دیگری را با موضوع "ویروس شناسی ملکولی" و "ویروس شناسی پزشکی"، در دست انجام دارد. زمینه علاقه مندی ایشان طراحی واکسن های DNA است.

Saman Rahnamaeiyan, BSc.
Rahnama.saman۹۲@yahoo.com

عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد است. وی فعالیت هایی در حوزه بررسی ارزش غذایی لبنیات و فلور میکروبی آن، اثرات آنتی باکتریال نانو ذرات، تنوع ژنتیکی چندین گونه گیاهی توسط نشانگر های ملکولی داشته که مقالات متعددی در این زمینه در مجلات نمایه شده ISI به چاپ رسانیده است. هم اکنون کتاب های دیگری را با موضوع "درون سلول"، "ایمنی شناسی سرطان"، و "اونکوژن ها و سرطان" در دست اقدام دارد.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
مقدمه	۱
شکل گیری تومور	۱
توالی نرمال قبل از سرطان و سرطان	۱
پیدایش سرطان	۲
تنوعات ژنتیکی و سایر تغییرات تومورزایی	۶
تنوع ژنتیکی در تظاهر آنتیجین	۸
تغییرات اپی ژنتیک	۸
اساس مولکولی فنوتیپ های سرطان	۱۲
جاودانگی	۱۲
کاهش وابستگی به عوامل رشد جهت پشتیبانی از رشد سلول ها	۱۳
از دست رفتن رشد کنترل شده و تغییر در چسبندگی ساری (پیوستگی سلولی)	۱۴
چرخه سلولی و از دست رفتن کنترل سلولی	۱۷
مرگ سلولی	۲۱
افزایش بی ثباتی ژنتیکی	۲۵
آنژیوژنز	۲۶
زندهای مرتبط با سرطان	۲۸
آنکوژن ها	۲۸
فاکتورهای رشد و گیرنده های فاکتورهای رشد	۲۸
پروتئین های G	۳۱
کینازهای سرین - ترئونین	۳۲

علاوه بر گیرنده های فاکتور رشد	۳۲
آنکوژن ها بعنوان عوامل رونویسی	۳۳
ژن های سرکوبگر تومور	۳۵
پروتئین های سیتوپلاسمیک	۳۵
رتینوبلاستوما	۳۶
P۵۳	۳۸
آدنوماتوز پولیپوزیز	۴۰
فسفاتاز و تئسین همولوگ	۴۲
تبدیل عامل رشد بتا	۴۲
سندرم های سرطان وراثتی	۴۳
مداخلات	۴۴
استراتژی های پیشگیرانه	۴۴
اهداف	۴۵
اهداف بیوشیمیایی	۴۵
سیکلوآکسیژناز ۲ و سرطان	۴۶
دیگر اهداف	۴۸
درمان	۴۸
اهمیت مطالعه تظاهر ژن	۴۸
تکنولوژی میکروآرایه CDNA	۴۸
کشفیات حاصله از اطلاعات میکروآرایه CDNA	۵۰
محدودیت های تکنولوژی میکروآرایه	۵۱
تغییر پیوستگی سلولی	۵۲

۵۲	بازدارندگان NMP
۵۲	داروهای ضد انعقاد خون
۵۳	رشد و گسترش
۵۳	چشم انداز ژن درمانی سرطان
۵۴	سیستم تحویل یا وارد نمودن ژن ها درون بافت
۵۵	ویکترهای ویروسی
۵۸	سیستم تحویل ژن غیر ویروسی
۵۹	شیوه های ژن درمانی
۵۹	ایمنومدولاسیون
۶۰	روش خودکشی ژن
۶۲	تمرکز بر روی از دست رفتن عوامل بویگ بومور و تظاهر بیش از حد انکوژن
۶۲	کنترل آنژیوژنی (مرگ زائی)
۶۳	مانوپروتئیناز ماتریس

مقدمه:

تکثیر، آپوپتوز (Apoptosis) و تهاجم به سایر بافت‌ها می‌پردازد. اخیراً این امکان بوجود آمده است که از این اطلاعات پایه، جهت کاربرد استراتژی‌هایی در درمان و پیشگیری از سرطان استفاده گردد. این تلاش‌ها منجر به موفقیت در تعیین توالی ژنوم‌ها هم در انسان و هم در سایر موجودات زنده شده است. نمونه‌های متعددی از مکانیسم‌های مبتنی بر استراتژی‌های ضد سرطان مورد بحث قرار خواهد گرفت، و در نهایت استراتژی‌های احتمالی در جهت ژن درمانی سرطان نیز مطرح خواهد شد.

۲- شکل‌گیری تومور

۲-۱- توالی نرمال - قبل از سرطان و سرطان

آگاهی در مورد شکل‌گیری تومور از مطالعات اپیدمیولوژی نشأت می‌گیرد که بر بررسی ارتباط بین سن و سال و میزان ابتلاء به سرطان می‌پردازد که نشان می‌دهد وقوع سرطان با عبور از سن پنجاه سالگی افزایش می‌یابد (۲). با این حال پیش‌بینی می‌شود که پنج عامل باید دخیل باشد که تومور تشکیل گردد، این پنج مرحله شامل این پنج مرحله شامل جهش‌های ژنتیکی است که نظم فعالیت سلول‌ها را کنترل کننده رشد سلولی را مختل کرده و حساسیت نسبت به مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را افزایش می‌دهد. جهش ژنتیکی را مختل می‌سازد، بنابراین، پیدایش تومور یک فرایند چندمرحله‌ای است. اگرچه عوامل دخیل در پیدایش تومورها هنوز کاملاً شناخته نشده‌اند، ولی کاملاً مشهود است که تجمع مکرر جهش‌ها در ژن‌های کلیدی و مهم، محرک اصلی پیدایش این تومورهاست. به نظر می‌رسد که این جهش‌های متوالی و مکرر سبب رشد سلول‌های تومور می‌گردد که دارای خواص خاص خود در رشد هستند این سلول‌ها سبب تکثیر بیش از حد سلول و سرایت آن به بافت‌های مجاور می‌گردد. بنابراین رشد تومور را می‌توان بعنوان نوعی تکامل داروینی در نظر گرفت که در ابتدا در حد میکروسکوپی اتفاق افتاد و رشد نسل‌های بعدی این

سرطان مشکل اصلی سلامت انسان در جهان بوده و دومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در ایالات متحده به‌شمار می‌رود (۱). طی ۳۰ سال گذشته پیشرفت چشمگیری در زمینه شناخت اساس مولکولی سرطان به‌دست آمده است. گردآوری این دانش پایه، ثابت کرده است که سرطان حاصل بیماری‌های مجزا بوده و ژن‌های ناقص سبب بروز این بیماری‌های گردند. از این گذشته، نقص ژن‌ها در طبیعت و نهاد خود دارای تنوع و گوناگونی بوده و می‌توانند شامل از دست رفتن و یا به دست آوردن یک عملکرد خاص برای ژن‌ها گردند. برخی از سندروم‌های وراثتی که به نوعی با افزایش خطر ابتلاء به سرطان در ارتباط هستند نیز تاکنون شناخته شده‌اند. در این فصل ما به بررسی یافته‌های اخیر پیرامون خاصیت‌های شکل‌گیری و رشد سرطان یا «چگونگی» شکل‌گیری سرطان و اساس ژنتیکی سرطان می‌پردازیم. همچنین نقش سلول‌های سوماتیک و ژرم‌لاین (Germline) نیز مورد بررسی قرار می‌گیرند زیرا اینها با انواع سرطان‌های ژنتیکی و یا غیر ژنتیکی در ارتباط هستند. نمونه‌های خاصی نیز از آنکوژن‌ها، یا ژن‌های سرطان‌زا، و ژن‌های فروتشاننده سرطان نیز بیان می‌گردد، همچنین در خصوص مسیرهای مرتبط با فنوتیپ‌های سرطانی و معمولی نیز مطالبی مطرح می‌گردد. اگرچه سرطان با افزایش در تعداد سلول‌ها مرتبط است تنها جنبه مکانیسمی سرطان، تغییر در مکانیسم تنظیم سلول‌های جدید و یا تکثیر سلولی می‌باشد. کاهش میزان مرگ سلولی، یا آپوپتوز، اکنون در برخی از انواع سرطان مشاهده می‌گردد. وجه تمایز سرطان با دیگر فرآیندهای تشکیل دهنده تومور در این است که سرطان توانایی حمله به بافت‌های مجاور را دارد. این فصل به توصیف مکانیسم‌های تنظیم کننده فنوتیپ‌های مهم سرطان، تغییر در شیوه

سلول‌ها با قوانین اجتماعی حاکم بر رشد سلول‌های طبیعی، تکامل می‌یابد. این فرآیند اصطلاحاً به «تکامل کلونی» موسوم است (۳).

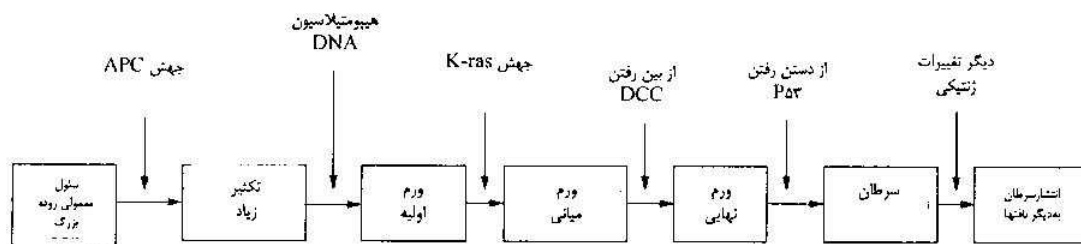
با توجه به اینکه، پیدایش و رشد تومور حاصل جهش بافندگی در برخی ژن‌های خاص است، زیست‌شناسان سرطان تلاش‌های زیادی را در جهت شناسایی این ژن‌ها و درک چگونگی عملکرد آنها در تغییر رشد سلولی انجام داده‌اند. اولین پیشگامان در این زمینه، دانشمندان ویروس شناس بودند، آنها به مطالعه تومورهای سرطانی ویروسی در بدن حیوانات آزمایشگاهی پرداختند. این مطالعات منجر به شبیه‌سازی (کلونینگ) نخستین آنکوژن‌ها و همچنین پی‌بردن به این مسئله شد که آنکوژن‌ها و تمامی ژن‌های مرتبط با سرطان در واقع حاصل نوعی اختلال نابجا در ژن‌هایی است که وظیفه‌شان کنترل رشد سلولی است (۴). در مطالعات بعدی، مشخص شد که آنکوژن‌های تازه شناسایی شده را در محیط آزمایشگاه به سلول‌های طبیعی وارد کردند تا از این طریق چگونگی پیدایش و رشد تومور را مورد بررسی قرار دهند. یکی از یافته‌های حائز اهمیت محققان در این زمینه، این بود که آنکوژن‌ها به تنهایی قادر به تغییر صفات فیزیولوژیکی یک سلول نرمال نیست بلکه انجام این‌ها منوط به همکاری حداقل ۲ آنکوژن است که با همکاری هم سبب رشد سلول‌هایی با فنوتیپی کاملاً متفاوت و دگرگون‌شده می‌گردند (۵). این مشاهدات دیدگاه‌های جدید و مهمی را در زمینه چگونگی پیدایش و رشد تومور در اختیار انسان قرار داد. اول اینکه طبیعت و نهاد چند مرحله‌ای بودن پیدایش تومور را می‌توان با جهش در ژن‌های گوناگون و متعاقب آن رشد انتخابی و غیر طبیعی سلول‌ها توجیه کرد. دوم اینکه همکاری آنکوژن‌ها با هم ناشی از اختلال در رشد سلولی در مراحل مختلف است.

محققانی به نام‌های «فیارون» و «وگلشتاین» (۶)، جهت توصیف پیدایش تومور در اثر تکثیر کلونی، مدلی تحت عنوان «مدل پیشرفت خطی» را پیشنهاد کردند (شکل ۱-۱). آنها بر این عقیده‌اند که تومورهای بدخیم روده بزرگ (تومورهای سرطانی) از تومورهای خوش‌خیم قبلی که وجود داشته‌اند (آدنوم‌ها) بوجود آمده و تکامل می‌یابند،

این تومورها در ابتدا خوش‌خیم و غیر مهاجم بوده ولی کم‌کم به نئوپلاسم‌های کشنده مبدل می‌شوند. بررسی الگوی آنها نشان می‌دهد که تغییرات ژنتیکی (مانند جهش‌های آدنوماتوز پولیپ‌کولی (APC))، و همچنین تغییرات اپی‌ژنتیک (مانند متیلاسیون DNA که بر تظاهر ژن تأثیر می‌گذارد) به مرور زمان جمع می‌شوند و این تجمع بیش‌رونده، رفته رفته سبب پیدایش و تکامل نئوپلاسم‌های روده بزرگ می‌گردد. یکی دیگر از خصوصیات مهم که در این مدل به چشم می‌خورد این است که برای اینکه یک تومور بدخیم شکل بگیرد، حداقل ۴ یا ۵ جهش نیاز است، و این مطابق با اطلاعات اپیدمولوژیک موجود است، تومورها در واقع نتیجه فعالیت‌های جهش یافته آنکوژن‌ها و همچنین عدم فعالیت ژن‌های جلوگیری‌کننده از تومور می‌باشد، و چیزی که در اینجا مهم است این است که تومورها حاصل مجموعه‌ای از فعالیت‌های جهش یافته بر روی فیزیولوژی سلول است، و این از شیوه و طریق اتفاق آنها مهم است. یکی از مهمترین مفاهیم شکل‌گیری تومور بر طبق این الگو، این است که سلول‌های مرگبار سرطانی در ابتدا به شکل سلول‌های غیر مهاجمی با تغییرات قابل پیش‌بینی ژنتیکی هستند. این نشان می‌دهد که اگر بتوان نقص‌های ژنتیکی را که در مراحل اولیه شناسایی کرد با استفاده از اسکرینینگ‌های خاص می‌توان از تشکیل تومورها جلوگیری کرد. از این گذشته، با استفاده‌های شیوه‌های غربالگری پیش‌گیری‌کننده، می‌توان این سلول‌های سرطانی را در مراحل ابتدایی و قابل درمان، شناسایی کرد. در نتیجه شناسایی ژن‌هایی که با جهش یافتگی خود منجر به سرطان می‌شوند و توصیف شیوه عملکرد آنها، نه تنها در شناخت بهتر فنوتیپ‌های ناشی‌های سلول‌های تومور مهم است بلکه راه‌کارهای بهتری را در جهت درمان این اختلالات پیش‌روی ما قرار می‌دهد.

۲-۲- پیدایش سرطان

پیدایش سرطان، در واقع فرآیندی است که منجر به ایجاد جهش‌های ژنتیکی در اثر عوامل شیمیایی و فیزیکی می‌گردد. شایان ذکر است که این پروسه به



شکل ۱-۱- توالی آدنوم- سرطان را نشان می‌دهد، این مدل کلاسیک جهت توصیف مراحل پیشرفت سرطان روده بزرگ توسط «فیارون و گل‌اشتاين» پیشنهاد گردید. به دنبال آن تجمع متوالی دیگر تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی اتفاق می‌افتد که در نهایت منجر به تغییر یک سلول طبیعی به یک تومور متاستاز (مهاجم به سایر بافت‌ها) می‌گردد.

رشد طبیعی را دور می‌زنند و با سرعت فزاینده‌ای رو به رشد و تکثیر می‌گذارند.

در این مرحله جهش‌های گوناگونی ممکن است اتفاق بیافتد که عبارتند از:

جهش نقطه‌ای، جهش حذفی، جهش اضافی، جابه‌جایی‌های کروموزومی و جهش تشدید و افزایشی. سه مرحله مهمی که در ابتدا اتفاق می‌افتد عبارتند از متابولیسم سرطان‌زا، تعمیر DNA و تکثیر سلولی.

قبل از پیدایش سرطان، عوامل شیمیایی متعددی می‌بایند لحاظ متابولیسمی فعال گردند. بسیاری از عوامل سرطان‌زا و یا متابولیت‌های فعال آنها جزء الکتروفیل‌های وی‌بی بوده و به DNA پیوند می‌خورند و باعث شکل‌گیری ترکیب‌های افزایشی می‌گردند که می‌باید با مکانیسم‌های تعمیر DNA حذف گردند (۹).

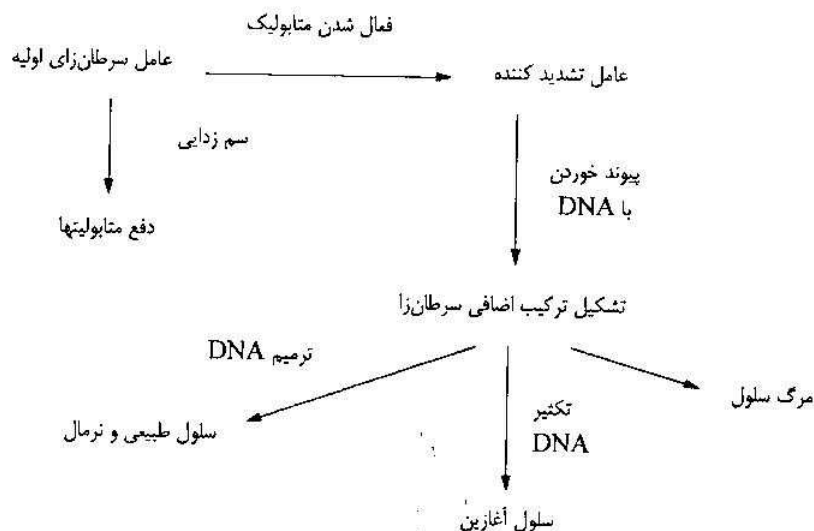
بنابراین ترمیم DNA یک فرایند ضروری است تا این تشکیلات اضافی را حذف کرده و از آسیب‌دیدگی DNA جلوگیری نماید. عدم توانایی در از بین بردن این مواد شیمیایی اضافی و بدنبال آن تکثیر سلولی منجر به نوعی تغییرات پایدار و یا جهش یا موتاسیون در ژنوم می‌گردد و در نهایت منجر به فعال شدن آنکوژن‌ها و یا غیر فعال شدن ژن‌های بازدارنده و فرونشاندن تومور می‌گردد.

لحاظ مفهومی به سه مرحله مجزا از هم تقسیم می‌گردد که عبارتند از: شروع، ارتقاء و پیشرفت (۷).

مرحله «شروع» شامل تغییرات غیر قابل برگشت ژنتیکی می‌گردد، که مولا به صورت جهشی در یک ژن خود را بروز می‌دهد. مرحله «ارتقاء» به طور کلی، با افزایش و تکثیر سلول‌های اولیه همراه است.

و بالاخره، مرحله «پیشرفت» که شامل تجمع زیاد جهش‌های ژنتیکی است و منجر به پیدایش فوتوپ‌های بدخیم و مهاجم می‌گردد.

در بهترین مدل توصیفی، سرطان ناشی از مواد شیمیایی، پوست موش‌های آزمایشگاهی دچار نوعی تغییر غیر قابل برگشت می‌گردد که ناشی از عوامل شیمیایی زئوتوکسیک و یا متابولیک واکنشی آن است که منجر به جهش DNA در یکی از ژن‌های کنترل کننده رشد سلولی مانند ژن Ha-ras می‌گردد (۸). این سلول‌ها در ابتدا کاملاً طبیعی به نظر می‌رسند اما آنها مستعد رشد بوده و رفته رفته به سلول‌های نوپلاستیک یا سرطانی مبدل می‌شوند. جهش‌های DNA که در این سلول‌های اولیه اتفاق می‌افتد آنها را مستعد رشد غیر طبیعی می‌کند به‌طوری‌که این سلول‌ها به سرعت رشد کرده و عوامل کنترل کننده رشد طبیعی سلولی را پیش‌سر می‌گذارند یعنی اینکه روند



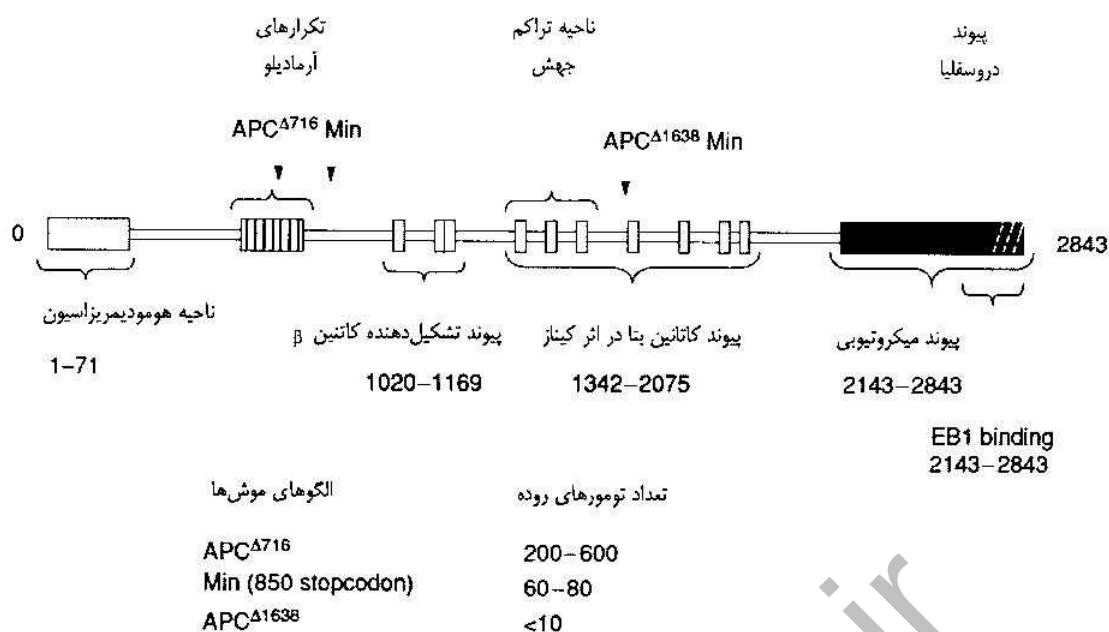
شکل ۱-۲- نتایج احتمالی فعالیت‌های متابولیکی عوامل سرطان‌زا. هنگامیکه یک عامل سرطان‌زا از لحاظ متابولیکی فعال گردد می‌تواند به DNA پیوند خورده و سبب شکل‌گیری ترکیب‌های افزایشی سرطان‌زا گردد. در نهایت این ترکیب‌های افزایشی در صورتیکه ترمیم نشوند، منجر به پیدایش جهش‌هایی می‌گردند، و اگر فرایند ترمیم DNA اتفاق نیافتد، سلول متحمل آپوپتوز یا مرگ سلولی می‌گردد و یا اینکه DNA تکثیر شده و منجر به پیدایش یک سلول سرطانی اولیه می‌گردد.

به سلول‌های سرطانی مهاجم می‌گردد. در نتیجه، به‌نظر می‌رسد که عوامل ارتقاء دهنده و تشدید کننده تومور سبب تقویت سلول‌ها در تبدیل شدن به فئوتیپ‌های بدخیم می‌گردد.

از این مهم‌تر، شکل‌گیری تومور بستگی به قرار گرفتن سم در معرض عوامل تشدید کننده تومور نیز دارد. بررسی‌های نشان می‌دهد که متوقف کردن عوامل تشدید کننده تومور باعث تثبیت یا کاهش توالی شکل‌گیری تومور می‌گردد. توالی و تواتر مستمر با عوامل خطرزا دارای اهمیت به سزایی است زیرا اگر عوامل تشدید کننده نباشند، تومورها نیز رشد نمی‌کنند، حتی اگر عامل ایجاد تومور به‌طور مکرر وجود داشته باشد، باز هم به عوامل ارتقاء دهنده و تشدید کننده نیاز است. بنابراین جهش‌های ژنتیکی که با عوامل آغاز کننده شروع می‌گردد برای رشد سلول‌های نئوپلاسمی سرطانی تحت شرایط و عوامل تشدید کننده نیاز است.

منظور از «پیشرفت» یعنی فرایند اکتساب جهش‌های اضافی که منجر به بدخیمی و متاستاز شدن سلول‌های سرطانی می‌گردد. بسیاری از این عوامل آغاز کننده

مرحله ارتقاء یک فرایند قابل بازگشت است که کلی آن عوامل شیمیایی سبب تحریک تکثیر در سلول‌های اولیه می‌گردند. به‌طور کلی این عوامل غیر ژنوتوکسیک هستند یعنی اینکه آنها قادر به ایجاد ترکیبات اضافی DNA نیستند و نمی‌توانند سبب آسیب زدن به DNA گردند ولی می‌توانند سبب تحریک تکثیر سلولی شوند. بنابراین این عوامل نوعی عوامل تشدید کننده هستند که می‌توانند منجر به رشد سریع سلول‌های اولیه تومور گردند و در نهایت باعث شکل‌گیری تومورهای غیر مهاجم می‌گردند. بررسی سرطان در پوست موش‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که استفاده از یک دُز از این عوامل آغاز کننده، معمولاً به شکل‌گیری تومور منجر نمی‌شود. اما هنگامیکه مرحله اولیه شروع با وجود زیاد این عوامل همراه باشد مانند عواملی چون O-۱۲-تترادیکانویل-فوربول-۱۳-استات (که اختصاراً TPA گفته می‌شود) منجر به ایجاد تومورهای متعدد پوستی می‌شود و در نهایت منجر



شکل ۱-۳- نمودار نواحی و تئوری APC را نشان می‌دهد، ریسک مربوط به پیدایش سرطان روده نسبت به طول پپتید ترجمه شده APC. این APC حاوی ۲۸۳۳ آمینو اسید است. جهش در ناحیه «هات اسپات» (نقطه داغ) در جایی بین ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ اتفاق می‌افتد. سه الگوی سرطانی روده مربوط به APC مربوط به سه مدل تغییر یافته ژنتیکی در نظر گرفته شده است. موش میانی دارای توقف در جهش کدون در کدون ۸۵۰ از هومولاگ APC است. در موش تراوانی APC^{Δ716} و APC^{Δ1638} نیز ایجاد شد. تعداد تومورهای روده‌ای در این الگوها دارای رابطه معکوس با اندازه پپتید APC ترجمه شده است.

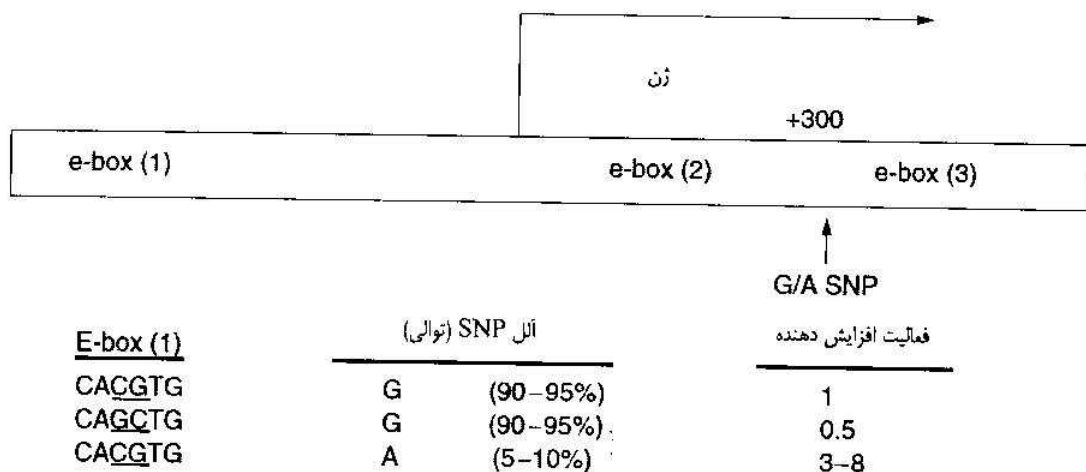
DNA منجر به بروز جهش می‌گردد. البته در صورتی که ترمیم می‌بروی آنها انجام نشود (۹) (شکل ۱-۲). بروز این جهش‌ها تومورها را قادر به رشد می‌کند به طوری که به بافت‌های مجاور حمله‌ور می‌شوند و اصطلاحاً متاستاز می‌کنند.

آسیب دیدگی DNA در متعاقب آن جهش‌های ژنتیکی، عوامل اصلی در پیدایش سرطان محسوب می‌شوند.

بنابراین، عوامل محیطی که سبب آسیب دیدگی DNA می‌شوند دارای اهمیت فراوانی هستند. این عوامل محیطی که به DNA آسیب می‌زنند عبارتند از تشعشعات و پرتوهای یونیزه، نور ماوراء بنفش (UV)، و مواد شیمیایی (۱۱). برخی از آسیب‌هایی که متوجه DNA می‌شوند عبارتند از: قطع شدن یکی از رشته‌های DNA، قطع شدن و شکستگی هر دو رشته

همچنین قادر به پیشرفت دادن سلولهای تومور هستند و این در واقع تاییدی بر این نظریه است که می‌گوید برای تبدیل شدن یک سلول نرمال به سلول سرطانی، جهش‌هایی نیاز است که خصوصیات تومورهای بدخیم را به سلولهای نرمال القاء می‌کند. برخی از این عوامل عبارتند از بنزوپیرین (a)، ناپتیلامیل بتا، استیلآمینوفورین-۲، آفلاتوکسین B₁، دی‌متیل نیتروزآمین، ۲ آمینو ۳ متیلیمیدازو (e, f)، کوینولین (IQ)، بنزیدین، وینیل کلورید و ۴-متیل نیتروزآمینو-۱- (۳-پیریدیل) ۱- بوتانول (NNK) (۱۰).

این مواد شیمیایی قادرند که به متابولیتهایی با بار مثبت تبدیل شده و با گروه‌های بار منفی همانند پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک پیوند بخورند. حاصل این فعل و انفعالات و تغییر شکل‌ها در



شکل ۴-۱- تاثیر تغییرات خاص ژنتیکی را بر فعالیت پروموتور ODC نشان می‌دهد، این اطلاعات خاص انجام آزمایشات بر روی تومورهای روده بزرگ گرفته شده از سلولهای HT۲۹ است. پیکان در شکل ۴-۱ نشان دهنده SNP است، و SNP در بین دو E-box اتفاق می‌افتد که محل قرار گرفتن آنها در ۳' محل شروع رونویسی (نسخه برداری) است. تاثیر این تغییرات ژنتیکی برگرفته از تحقیقات Guo و همکاران است (۵۶). لازم به ذکر است که طرح استفاده شد. جهت ارزیابی فعالیت پروموتور در ناحیه چندریختی حاوی SNP و E-boxes شماره ۲ و ۳ حاوی ۵' ناحیه پروموتور است، اما شامل E-box ۱ نمی‌شود (۵۶). موادی که جهت ارزیابی نقش E-box ۱ در HT۲۹ مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل آلل بی‌اثر بین E-box ۲ و ۳ است.

«سیتوکروم P۴۵۰ مونواکسیژناز» نامیده می‌شود که اقدام به متابولیسم هیدروکربن‌های پلی‌آروماتیک و آمین‌های آروماتیک، و آمین‌های چند چرخه‌ای و نروزامین‌ها می‌نماید.

آنزیم‌های متابولیز کننده مرحله‌ی دوم به لحاظ سم‌زدایی و دفع عوامل سرطان‌زا حائز اهمیت هستند. از این نمونه می‌توان به اپوکسید هیدراز، گلوکاتایون S ترانسفراز، و اریپ‌دیزین (۵' دیفسفات (UDP)، گلوکروئید ترانسفراز اشاره نمود. البته یک‌سری عوامل سرطان‌زای دیگر وجود دارند که نیازمند فعال شدن متابولیکی نیستند، این عوامل عبارتند از: نیتروژن ماستارد، دیمتیل کاربومیل کلورید، و پروپولاکتون بتا.

۲-۳- تنوعات ژنتیکی، و سایر تغییرات تومورزایی به نظر می‌رسد که انواع مختلف سرطان‌ها و همچنین شدت و ضعف آنها با نوعی جهش در یک ژن خاص مرتبط است، میزان جهش در برخی از نواحی

DNA، تغییر یافتگی در پایه DNA، اضمحلال و حذف برخی از توالی‌های DNA است. مکانیسم‌های ترمیمی گوناگونی را تکامل داده‌اند که می‌تواند سبب بازگشت دادن این آسیب‌ها گردد، که البته این مسئله در جاهای دیگر به طرز گسترده‌ای مورد مرور و بررسی قرار گرفته‌اند (۱۲).

چگونگی روند متابولیکی مواد سرطان‌زای محیطی نیز دارای اهمیتی کلیدی است زیرا این موضوع می‌تواند بر میزان و طول مدت تماس یک موجود زنده با مواد سرطان‌زا تاثیر بگذارد.

آنزیم‌های متابولیز کننده مرحله‌ی اول و دوم نقشی مهم را در فعال سازی متابولیکی و سم‌زدایی عوامل سرطان‌زا ایفا می‌کنند، آنزیم‌های مرحله‌ی اول عبارتند از: مونواکسیژنازها، دی‌هیدروژنازها، استرازاها، ردوکتازها و اکسیدازها. این نوع آنزیم‌ها یک سری کاربردها را به بستر اصلی اضافه می‌کنند. مهمترین آنزیم این خانواده بزرگ مرحله اول، اصطلاحاً

ژن که گاهی از آن به «نقاط داغ» تعبیر می‌شود نسبت به نقاط دیگر بیشتر است. بعنوان مثال، مشاهده تورم در برخی بخش‌های روده بزرگ با تغییر در آدنوماتوز پولیپ کولی مرتبط است (APC) و بر اساس آنالیز ایمنوهِستوشیمیایی کاتنین بتا (β -Catenin) و تولید پروتئین APC با طول کمتر پس از بررسی بافت مخاط RNA از کولون (روده بزرگ) انجام شده است.

این مطالعات به‌طور مستند جهش‌های ژنی خاصی را در APC به اثبات نمی‌رساند. اما این مسئله حائز اهمیت است زیرا مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که محل‌های جهش APC می‌تواند نقشی مهم در میزان ایجاد سرطان‌های روده ایفاء کند. بنابراین این احتمال وجود دارد که اندازه تورم‌های خوش در روده بزرگ (کولون) و احتمال تبدیل شدن آنها به سرطان روده بزرگ را تحت کنترل قرارگیری جهش‌های خاص در APC باشد (شکل ۱-۳). همان‌طور که در الگوی شکل ۱-۳ نشان داده شده است، افزایش خطر ممکن است با جهش‌هایی که سبب توقف کوندون‌ها در انتهای آمینواسید پروتئین در ارتباط باشد و خطر کمتر ممکن است با جهش در پپتیدهای بلندتر مرتبط باشد. تحقیقات اخیر در حال بررسی این فرضیه هستند که بیان می‌کند تغییرات ژنتیکی خاص در APC، به‌تنهایی قادر است که به عنوان یک عامل خطرزا در عود ورم‌ها و آدنوم‌ها و طی آنها شکل‌گیری و رشد سرطان گردد.

یکی دیگر از این تغییرات ژنتیکی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته شده است، وجود چندریختی تک نوکلئوتیدی است. این چندریختی (پلی‌مورفیسم) در یک جهش خاص سبب جایگزینی یکی از پایه‌ها با دیگری می‌گردد. این چندریختی تک نوکلئوتید که اختصاراً SNP نامیده می‌شود، تقریباً به‌فور اتفاق

می‌افتد (تقریباً در هر ۱-۳ Kb در ژنوم) و می‌توان آن را تکنیک‌های گوناگون شناسایی نمود.

یکی از روش‌های متداول برای آنالیز SNP ها بر اساس این دانش است که تغییرات تک پایه‌ای توانایی ویران کردن و یا ایجاد نمودن محل آنزیم محدود کنند در یک ناحیه خاص از DNA را دارند، هضم یک بخش از DNA که حاوی محل مورد نیاز است، با آنزیم مناسب می‌تواند بین گونه‌ها در اندازه مختلف را تشخیص دهد. این نوع آنالیز اصطلاحاً شیوه RFLP (یا پلی‌مورفیسم طول قطعه محدود) نامیده می‌شود. اهمیت آنالیز SNP بر این فرض استوار است که می‌گوید: افرادی که در یک محل خاص دارای یک نوکلئوتید هستند ممکن است دارای ظاهر طبیعی فوتیپ باشند و برعکس افرادی که در یک محل خاص دارای نوکلئوتیدهای گوناگون می‌باشند، زمینه بیشتری برای ابتلاء به یک بیماری یا فوتیپ خاص را دارند. بنابراین، هم اکنون بسیاری مطالعات در این زمینه در حال انجام است تا احتمال و میزان SNP های خاص در کل جامعه را تعیین کنند و با استفاده از این یافته‌ها بتوانند تنوعات فوتیپ آنها را مشخص نمایند.

در مطالعاتی که اخیراً انجام شده است نوعی چندریختی (پلی‌مورفیسم) متهمی به جایگزینی آمینواسید (آسپارات به آلانین) در کدون ۱۸۲۲ از ژن APC و همچنین کاهش خطر ابتلاء به سرطان در افرادی که دارای رژیم غذایی کم چرب هستند، به چشم می‌خورد (۱۳). نوع والین دارای آللی با توالی ۸/۲۲٪ مخصوصاً در گروه کنترل هندو اروپایی است، تاکنون دلیلی دال بر اهمیت این جهش‌های کوتاه نشده، بدست نیامده است. اگر این چندریختی موثر باشد می‌تواند با تک آلل جهش‌های کوتاه شده همکاری کند، که گاهی در آدنوم‌های روده بزرگ به چشم می‌خورد (۱۴)، و باعث افزایش احتمال

سرطان روده می‌گردد. این نوع چندریختی حائز اهمیت و جالب توجه است، زیرا عوامل رژیم، مخصوصاً مصرف چربی ممکن است منجر به بروز خطر در برخی از زیرمجموعه‌های خاصی ژنتیکی گردد.

۲-۳-۲- تنوع ژنتیکی در تظاهر ارثیتین

دکاربوکسیلاز وابسته به ژن C-myc

تکثیر و گسترش پلی‌آمین‌ها (Polyamines) برای رشد سلولی ضروری است، اما اگر بیش از حد باشد می‌تواند منجر به ایجاد سرطان گردد. مطالعات گوناگون در این زمینه نشان می‌دهد که جلوگیری از سنتز پلی‌آمین از ایجاد سرطان جلوگیری می‌نماید، ارثیتین دی‌کاربوکسیلاز که اختصاصاً ODC نیز نامیده می‌شود اولین آنزیم در سنتز پلی‌آمین به شمار می‌رود. بنابراین توضیح و روشن‌سازی مکانیسم‌های تنظیم‌کننده ODC ضروری به نظر می‌رسد. نتون منتشرشده در این زمینه، بر این‌ها نکته دلالت دارد که ODC یک عامل رابطه برای APC به شمار می‌رود و به نظر می‌رسد که ODC می‌تواند بعنوان یک ژن تغییر دهنده APC به شمار رود. بنابراین چندریختی‌هایی که در پروموتور ODC وجود دارد بر روی نویسی OCD در اثر ژن C-MYC، ممکن است مکانیسمی از تنوع ژنتیکی، در سرطان وابسته به APC باشد.

محقق بنام «آبراین» به کمک همکارانش (۱۵) اقدام به اندازه‌گیری وقوع زیرمجموعه‌های SNP در ناحیه پروموتور ODC، ۳' محل شروع رونویسی کرده‌اند، که در مجاورت دو E-boxes و قرار دارند (CACGTG) (شکل ۴-۱).

E-box یک توالی DNA است که در آن عوامل خاص رونویسی پیوند می‌خورند. دو آلل بدست آمده توسط PSTI RFLP پلی‌مورفیک شناسائی می‌شوند. آلل کوچک‌تر (A) در محل ۳۱۷+ در ۹۰ تا ۹۴ درصد این گروه‌ها هموزیگوت یا هتروزیگوت

است. آنها همچنین اقدام به اندازه‌گیری این پلی‌مورفیسم‌ها نمودند. هنگامیکه انتقال دهنده پروموتور ODC در سلول‌های جوندگان متظاهر می‌شوند، آلل کوچک‌تر در مقایسه با آلل بزرگ‌تر ۳ الی ۸ بار فعالیت پروموتور را انجام می‌دهد. از این گذشته، تظاهر آلل کوچک‌تر توسط تظاهر ژن C-MYC به میزان بیشتری از آلل کوچک‌تر افزایش می‌یابد.

۴-۲- تغییرات اپی ژنتیک

عملکرد طبیعی ژن به دو علت ممکن است دچار اختلال و وقفه گردد که عبارتند از: تغییرات ژنتیکی که به‌طور مستقیم سبب جهش یا حذف ژن‌ها می‌گردد یا تغییرات اپی ژنتیکی که سبب تغییر حالت تظاهر ژن می‌گردد، مکانیسم‌های اپی ژنتیکی که شیوه تظاهر ژن‌ها را تنظیم می‌کنند عبارتند از: مسیرهای انتقال پیام و سیگنال، متیلاسیون DNA، بازسازی یا ترمیم کروماتین.

متیلاسیون DNA، در واقع نوعی ترکیب بیوشیمیایی است، که متعلق به گروه متیل (Methyl) در وضعیت ۵' بوده، حلقه پیریمیدین سیتوزین در توالی CG را در بر می‌گیرد، این تغییر و تبدیل به دو شکل اتفاق می‌افتد: (۱) از الگوی موجود در رشته‌های گدھا و (۲) با افزایش مجزا کروماتیل به DNA عاری از متیل. تقسیم DNA توسط آنزیم محدود کننده آندونوکلاز Hpa II که نمی‌تواند C مرکزی را در توالی CCGG در صورت وجود متیلاسیون برش دهد، به محل‌های متیل شده در DNA اجازه حذف می‌دهد. به قسمتهای کوچکی در DNA که دارای سیتوزین متیلاسه است اصطلاحاً «جزایر CPG گفته می‌شود» و که در قسمت پروموتور ۵' و در نیمه از تمامی ژن‌های انسان به چشم می‌خورد. (یعنی اکثر ژن‌های موجود در سلول‌های بدن که به اصطلاح ژن‌های خانه‌دار نامیده می‌شوند).