

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُورِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشی بر مادرهای رحمت را و بکستران کنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه ی این عمل نادرست، موجب رواج بی اعتمادی در جامعه و بروز پی آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می گردد.

بیولوژی مولکولی سرطان

ویژه رشته‌های:

کلیه شاخه‌های ژنتیک و علوم پایه و تخصصی پزشکی

مترجمین:

دکتر آرزو صیاد

(استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

محسن یاری - مونا امینی بیدختی - کیوان کریمی

دکتر حسین درویش

(استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

ویراستاران علمی:

دکتر آرزو صیاد

(استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

رومینا دستمالچی

(دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

محمد صابری

(دانشجوی دکتری ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

زیر نظر:

دکتر ابوالفضل موفق

(استاد تمام گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سرشناسنامه	پکورینو، لورن
عنوان و نام پدیدآور	Pecorino, Lauren
مشخصات نشر	زیست‌شناسی مولکولی سرطان (پیکورینو) سال ۲۰۱۴ ... / [لورن پکورینو]؛ مترجمین آرزو صیاد ... [و دیگران]؛ ویراستاران علمی آرزو صیاد، رومینا دستمالچی، محمد صابری.
مشخصات ظاهری	تهران: گروه تألیفی دکتر خلیلی، ۱۳۹۸.
شابک	۳۲۸: مصور، جدول، نمودار.
وضعیت فهرست نویسی	978-600-422-031-6
یادداشت	فیفا
یادداشت	عنوان اصلی: Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics, 3rd ed, 2012.
یادداشت	مترجمین آرزو صیاد، محسن یاری، مونا امین‌بیدختی، کیوان کریمی، حسین درویش.
موضوع	واژه‌نامه.
موضوع	سرطان - جنبه‌های مولکولی
شناسه افزوده	یاخته‌های سرطانی
شناسه افزوده	صیاد، آرزو، ۱۳۶۲-، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	دستمالچی، رومینا، ۱۳۶۰-، ویراستار
شناسه افزوده	صابری، محمد، ۱۳۶۴-، ویراستار
رده بندی کنگره	شناسه افزوده
رده بندی دیویی	موفق، ابوالفضل
شماره کتابشناسی ملی	۱۳۹۴ ۹۸۷۴/۴ RC
	۶۱۶/۹۹۴
	۴۰۶۹۹۲۴

نام کتاب: بیولوژی مولکولی سرطان

مترجمین: دکتر آرزو صیاد- محسن یاری- مونا امینی بیدختی- کیوان کریمی- دکتر حسین درویش

ویراستاران علمی: دکتر آرزو صیاد- رومینا دستمالچی- محمد صابری

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول. ۱۳۹۸

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: شباب

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

بهاء: ۶۸۰۰۰ تومان

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۵۶۸۶۲۱

آموزشگاه دکتر خلیلی (شعبه شریعتی): ۰۲۱-۲۲۸۵۶۶۲۰

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب - رویه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران - پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۶۶۵۶۸۶۲۱ - ۰۲۱ - ۶۶۵۸۹۳۴۹

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب - جنب سینما پارس - مجتمع تجاری پارس - طبقه اول

مدیر فروش: ۵۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

مرکز فروش: ۶۶۵۶۹۲۱۶ - ۰۲۱



drkhalilgroupbook



www.DKG.ir



@drkhalilgroupbook

بسم رب الشهداء و الصدیقین

تقدیم به شهید محمد جعفر نصر اصفهانی

مقدمه مترجمین؛

قطره دانش که بخشیدی ز پیش / متصل گردان به دریای خویش

قطره‌ی دانشی است اندر جان من / وارهاش از هوا و از خاک تن

کتاب پیش رو، زیست‌شناسی مولکولی سرطان، شامل مکانیسم‌ها و راهکارهای درمانی در مبحث سرطان است و در ترجمه‌ی آن سعی شده است اصل امانت‌داری کتاب حفظ شود.

این کتاب مشتمل بر ۱۳ فصل مختلف می‌باشد که با شکل‌های ساده و گویا و همچنین توسط مطالب جذاب و داستان‌های کوتاه، مطالب موجود را به نحوه‌ی آموزنده‌ای بیان نموده است.

حتماً در هنگام مطالعه خواندن زیرنویس شکل‌ها و تمرکز روی اشکال و مسیرها را مدنظر داشته باشید، زیرا بر اساس تجربه مؤلفین با نگاه طراحان سؤال در این حوزه، اکثراً توجه روی این مباحث بوده و این تصاویر هستند که زیست‌شناسی را گویاتر می‌کنند.

برای فراگیری هرچه بهتر این کتاب توصیه می‌شود در ابتدا یک مرور کلی و سریع به هر فصل داشته باشید و یک تصویر کلی از مطالب و بخش‌ها برای خود بسازید و سپس در گام بعدی روی مطالب تمرکز بیشتری نمایید. در پایان ضمن تشکر از دانش‌پژوی گرامی به‌خاطر اعتماد به این کتاب، خواهشمندیم نظرات و پیشنهادات ارزشمند خود را از طریق ایمیل mohsen.yari@sbmu.ac.ir در اختیار ما بگذارید تا در ویرایش‌های بعدی این کتاب لحاظ گردد.

تا چه قبول افتد و چه در نظر آید

مقدمه مؤلفین:

زیست‌شناسی مولکولی سرطان که شامل مکانیسم‌ها، اهداف و راهکارهای درمانی است برای دانشجویان کارشناسی (و نیز دانشجویان پزشکی) و افراد شاغل در صنعت داروسازی که علاقمند به درک و یادگیری چگونگی تبدیل یک سلول سالم به یک سلول سرطانی هستند، مفید است. مسیرهای پیام‌رسانی یک سلول تغییرات محیط را حس کرده و به آن‌ها پاسخ می‌دهند و فعالیت‌های سلولی را تنظیم می‌کنند. سلول‌ها دارای تعداد زیادی گیرنده بر روی غشاء خود هستند که اجازه می‌دهند یک پیام خارج سلولی (مثلاً فاکتورهای رشد) به داخل سلول منتقل شود.

مسیرهای پیام‌رسانی شامل مولکول‌هایی هستند که با مولکول‌های دیگر برهم‌کنش دارند و مانند اعضای یک تیم ورزشی، هر کدام باعث تحریک دیگری می‌شوند.

انتقال پیام ممکن است باعث تغییری در رفتار سلول یا در بیان ژن‌های آن شود و منجر به پاسخ سلولی گردد (مثلاً رشد سلول). تداخل در این مسیرهای انتقال پیام، پیامدهای جدی در پی دارد (مانند رشد تنظیم نشده سلول) و ممکن است منجر به تغییر شکل یک سلول سالم به یک سلول سرطانی شود.

شناخت ناهنجاری‌های خاص مسیرهایی که در سرطان‌زایی نقش دارند، دانشمندان را قادر می‌سازد تا اهداف مولکولی را برای ساخت داروهای جدید سرطان شناسایی کنند.

من قصد دارم زیست‌شناسی مولکولی سرطان را با هدف طراحی داروهای جدید علیه سرطان بیان نمایم. بنابراین برای اکثر فصل‌ها از بخش اول به بحث پیرامون سلول و اساس مولکولی سرطانی خاص و بخش بعدی را پیرامون راهکارهای درمانی اختصاص دادم.

چندین موضوع جدید به ویرایش سوم این کتاب اضافه شده است که شامل:

به‌روزرسانی نشانه‌های سرطان، رنگ‌آمیزی، راهکارهایی که ترمیم DNA، میکرو RNAها و برنامه‌ریزی دوباره متابولیسم انرژی سلول را هدف قرار می‌دهد.

به‌طور شایسته‌ای، یک بخش سیستم ایمنی به فصل عفونت و التهاب اضافه شده است و همچنین یک بخش

فارماکوژنتیک پیرامون صنعت سرطان در فصل ۱۲ اضافه شده است.

در فصل آخر کتاب که تحت عنوان «سرطان در آینده» نام‌گذاری شده، بر واکسن‌های سرطان و تکنولوژی‌ها مرتبط با آن تمرکز شده است.

باور دارم که اشکال و تصاویر یک وسیله قدرتمند یادگیری هستند. یک تصویر گویاتر از هزاران واژه است قویاً پیشنهاد می‌کنم که خواننده به مطالعه اشکال بپردازد. نکات مهم و درمان‌های جدید سرطان با رنگ قرمز مشخص شده‌اند.

نماد (⊙) (سیمبل) برای مشخص کردن اهداف مولکولی استفاده شده است. توصیف دقیق شکل‌ها در بدنه‌ی متن وجود دارد.

جنبه‌های مختلفی که در سرتاسر متن کتاب که برای تسهیل یادگیری استفاده شده شامل موارد ذیل می‌باشد:

۱- درنگ و اندیشه: این بخش در کادرهای جداگانه‌ای در سراسر کتاب استفاده شده است و برای تشویق خواننده به اندیشیدن و بیان دیدگاه‌های دیگری از موضوعات اصلی طراحی شده است. در این قسمت سعی شده سؤالاتی مطرح شود و حتی گاهی پاسخ آن هم داده شده است و بعضی موارد خواننده را به مرور و خواندن بخش خاصی تحریک می‌کند.

۲- چگونه می‌دانیم؟

این بخش شواهد تجربی و آزمایشگاهی مرتبط با مقاله‌های علمی را مرور می‌کند و خواننده را به تجزیه و تحلیل اطلاعات خام فرا می‌خواند یا سعی می‌کند یک پروتکل آزمایشگاهی را بفهماند.

۳- کادرهای ویژه‌ی علاقه‌مندان

کادرهای سایه‌دار برای تمرکز بیش‌تر بر روی مباحثی مانند سرطان پوست در فصل ۲ طراحی شده یا ممکن است توجیه‌های بیش‌تری برای موضوعات پیچیده مثل اطلاعات کمی درباره‌ی ROS در فصل دوم و یا درس کوچکی درباره‌ی خانواده‌ی MAP Kinase در فصل چهارم فراهم کرده است.

۴- نکاتی در مورد اصلاح سبک زندگی

پیشنهادهایی درباره‌ی شیوه‌ی زندگی و عادات که می‌تواند ریسک سرطان را کاهش دهد آورده شده که بر پایه‌ی دانش کنونی است.

۵- رهبران پیشرو در زمینه‌ی

دانشمندان زیادی از سراسر دنیا برای تهیه‌ی این مفاهیم شرکت داشته‌اند. در این‌جا زندگی‌نامه‌ی کوتاهی از چندین دانشمند بزرگ به همراه رشته‌ی اصلی ایشان در یک زمینه‌ی خاص به‌ویژه در زیست‌شناسی سرطان آورده شده که باعث می‌شود خواننده توجه خاص به ادامه‌ی مطالب پیدا کند. این قسمت می‌تواند به‌عنوان ابزاری برای استفاده‌ی تخصصی و ایجاد علاقه درباره‌ی موضوع مورد علاقه‌ی خود در مقالات پژوهشی به‌کار بیاید.

ممکن است شنیدن سخنرانی دانشمندان برجسته در زمینه‌ای خاص برای خواننده جالب باشد.

آنالیز، تجزیه و تحلیل:

در این قسمت تکنیک‌های مولکولی ویژه که برای بررسی وقایع بیولوژیکی و سلولی استفاده می‌شوند توضیح داده شده. مهم است که متخصصان در زمینه‌ی پزشکی از خود بپرسند (چگونه به این پی بردیم). هر کدام از مفاهیم کلیدی که پایه‌ی دانش کنونی ما می‌باشد، نتیجه‌ی آزمایشاتی است که این اطلاعات را تولید کرد. این اطلاعات به همراه تکنیک‌ها و روش‌های مورد استفاده برای کشف آن‌ها آورده شده است. نکات برجسته فصل: حافظه‌ی خود را تقویت کنید.

نکات مهم هر فصل به‌صورت چکیده در قسمت نهایی آورده شده است تا مروری باشد بر مفاهیم اصلی و کلی.

خودآزمایی‌ها و تکالیف

چندین بخش مختلف برای تقویت یادگیری در موضوعی خاص آورده شده است.

در خودآزمایی‌ها که در هر فصل آورده شده، دانشجو را به مرور و تقویت آخرین مطالب ارائه شده و می‌دارد که اکثر تمرکز روی اشکال فصل می‌باشد.

این بخش علاوه بر دادن یک استراحت کوتاه به خواننده، وی را نیز تشویق به ادامه می‌کند.

تکالیف و فعالیت‌ها

به‌منظور افزایش درک خواننده از مفاهیم کلیدی و ترغیب خواننده برای یادگیری مطالب بیش‌تر در ارتباط با موضوع، در انتهای فصل آورده شده است.

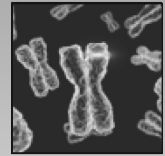
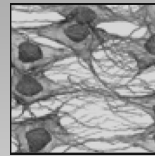
انتهای کتاب مشتمل بر صفحاتی همچون ضمیمه ۱ که نمودار خلاصه‌ای از مولکول‌های کلیدی در مسیر چرخه‌ی سلول است، فرهنگ واژگان که حاوی بیش از ۱۶۰ واژه به‌صورت خلاصه و به زبان ساده به‌عنوان مرجعی برای دانشجویان در نظر گرفته شده است و قسمت اطلس که شامل تعدادی از اشکال و نمودارهای متن کتاب به زبان اصلی جهت درک بیش‌تر مفاهیم که در قسمت‌های مختلف متن کتاب ارجاعاتی به آن‌ها شده است می‌باشد.

فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان

فصل اول: مقدمه.....	۹
فصل دوم: ساختار DNA و پایداری: جهش‌ها در مقابل تعمیر.....	۲۷
فصل سوم: تنظیم بیان ژن.....	۵۵
فصل چهارم: پیام‌رسانی فاکتورهای رشد و انکوژن‌ها.....	۷۷
فصل پنجم: چرخه‌ی سلولی.....	۱۰۳
فصل ششم: مهار رشد و ژن‌ها سرکوب‌گر تومور.....	۱۲۱
فصل هفتم: آپوپتوز.....	۱۴۷
فصل هشتم: سلول‌های بنیادی و تمایز.....	۱۶۹
فصل نهم: متاستاز.....	۱۹۱
فصل دهم: سیستم ایمنی، عفونت‌ها و التهاب.....	۲۱۹
فصل یازدهم: مواد غذایی، هورمون‌ها و برهم‌کنش‌های ژنی.....	۲۴۵
فصل دوازدهم: صنعت سرطان: تولید دارو و فارماکوژنومیکس و طراحی آزمایشات بالینی.....	۲۷۳
فصل سیزدهم: سرطان در آینده: تمرکز بر روی واکسن‌های سرطان و تکنولوژی.....	۲۸۹
ضمائم ۱: تنظیم سیکل سلولی.....	۳۰۹
ضمائم ۲: مراکزی جهت تحقیقات سرطان.....	۳۱۰
واژگان کلیدی.....	۳۱۵
واژه‌یاب.....	۳۲۴
INDEX.....	۳۲۸



فصل اول

مقدمه

مقدمه

هدف این کتاب فراهم کردن پایه‌ای در بیولوژی سرطان و نمایش فرآیندهای مفهومی‌ای است که برای طراحی داروهای اختصاصی‌تر برای سرطان دنبال می‌شوند. رشته‌های مشترکی در سراسر فصل‌های مختلف بافته می‌شوند تا اصطلاحات علمی آشنا تر شوند و مکانیسم‌های فرآیندهای سلولی روشن شوند. همچنین محتوای کتاب، رهنمودهایی برای تصمیمات روزانه‌ای که احتمالاً منجر به کاهش خطر سرطان می‌شود ارائه می‌کند.

ترجمه‌ی علمی مسیرهای مولکولی به درمان‌های مهم بالینی ارتباط خواهد یافت و سبب هیجان در یادگیری خواهد شد. به لحاظ علمی، شما پایه‌ای در بیولوژی سلولی و مولکولی سرطان به دست خواهید آورد. مهم‌تر این که، شما به یک چارچوب ذهنی می‌رسید که می‌توانید در طول زندگی، یافته‌های جدیدی که شما را علاقه‌مند خواهد کرد را به آن اضافه کنید. هدف از نوشتن این کتاب، الهام بخشیدن است. اگر با خواندن این کتاب شما، فرد خواننده، مستقیماً وادار به شرکت در زمینه‌ی تحقیقات سرطان شوید، بسیار برایم رضایت‌بخش است. علم قدرتمند است.

آمار سرطان تکان‌دهنده است. یک نفر از هر سه نفر احتمالاً در طی دوران زندگی‌اش از سرطان رنج می‌برد. Siegel و همکارانش در (۲۰۱۱) تخمین زدند که ۵۷۱,۹۵۰ آمریکایی در سال ۲۰۱۱ در اثر سرطان می‌میرند و نرخ مرگ و میر (تعداد مرگ حاصل از سرطان در هر سال در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر) بیش از ۲۰۰ نفر برای مردان در انگلستان در سال ۲۰۰۸ گزارش شده است (Cancer research, UK, ۲۰۱۱ Summary june). نرخ بروز جهانی (تعداد موارد جدید) حدود ۱۲/۷ میلیون مورد در سال ۲۰۰۸ تخمین زده شد (Jemal et al, ۲۰۱۱). این اعداد، خشن، رک و بدون دخالت افکار شخصی هستند. پشت آن‌ها اشک، ترس، درد و از دست دادن عزیزان پنهان شده است. هیچ‌کس از خطر مستثنی نیست. نیاز به فهم بیماری و ترجمه‌ی علم‌مان به درمان‌های موثر وجود دارد. ما برای فهم فرآیند سرطان‌زایی، که به موجب آن یک سلول نرمال به سلول سرطانی تغییر شکل می‌یابد، باید پیچیدگی عملکرد سلولی و مسیرهای مولکولی زمینه‌ای‌اش را بدانیم. ما باید سلول را در متن کل بدن در نظر بگیریم. ما چیزهای زیادی برای یاد گرفتن داریم! به هر حال دانش و فهم ما از جزئیات مولکولی در مسیرهای مهم سلولی و بیوشیمیایی می‌تواند باعث ایجاد موج جدیدی از درمان‌های سرطان شود. چه پاداشی بهتر برای این تلاش‌ها؟

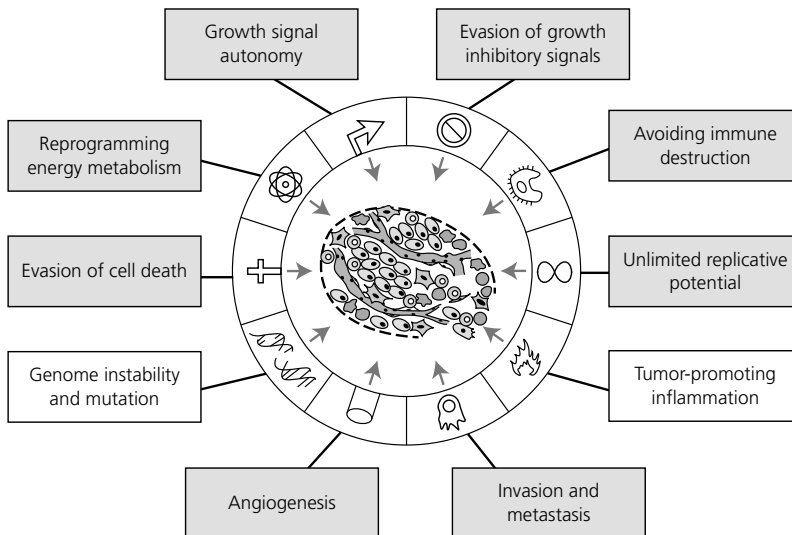
۱-۱ سرطان چیست؟

سرطان یک گروه از بیماری‌های مشخص با رشد سلولی تنظیم نشده و تهاجم و گسترش سلول‌ها از جایگاه اصلی یا جایگاه اولیه به جایگاه‌های دیگر بدن است. چندین نکته در این تعریف نیازمند تاکید است. اول، سرطان به عنوان یک گروه بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود. بیش از صد نوع سرطان طبقه‌بندی شده‌اند. منشاء بافتی ویژگی‌های مشخص سرطان را ایجاد می‌کند.

تقریباً ۸۵٪ سرطان‌ها در سلول‌های اپی‌تلیال رخ می‌دهد و به عنوان کارسینوماها دسته‌بندی می‌شوند. سرطان‌های مشتق از سلول‌های مزودرم (مانند استخوان، ماهیچه) سارکوما نامیده می‌شوند و سرطان‌های بافت‌های غده‌ای (مانند پستان) آدنوکارسینوما نامیده می‌شوند. سرطان‌های با مبدا متفاوت ویژگی‌های مجزا دارند. به عنوان مثال، سرطان پوست ویژگی‌های زیادی دارد که با سرطان ریه متفاوت است. فاکتور مهمی که باعث سرطان در هر بافت هدف می‌شود متفاوت است، پرتوی فرابنفش (UV) خورشید می‌تواند به راحتی پوست را هدف قرار دهد، در حالی که استنشاق دود سیگار می‌تواند ریه را مورد هدف قرار دهد. به علاوه، همان‌طور که بعداً به شکل جزئی مورد بررسی قرار خواهد گرفت، مکانیسم‌های مولکولی درگیر در کارسینوژنز هر نوع سلول و الگوی گسترش سلول‌ها از مکان اولیه متفاوت می‌باشند.

درمان باید به شکل متفاوتی به کار رود. حذف رشد سرطانی با جراحی، برای سرطان پوست خیلی قابل قبول‌تر است تا سرطان ریه. این نگرش اولیه لایه‌های پیچیدگی را نشان می‌دهد که احتمالاً به نظر می‌آید موشکافی در جهت بهبود رویکردهای درمانی معمول، انجام‌پذیر نیست.

اگرچه، ممکن است مسیرهای سلولی و مولکولی اساسی متفاوت باشند، نتیجه‌ی نهایی مشابه است. در سال ۲۰۰۰، آنالیزهای Hanahan و Weinberg، شش ویژگی اصلی بیش‌تر سرطان‌ها (اگرچه نه همه‌ی آن‌ها) را نشان داد. آن‌ها پیشنهاد کردند که به دست آوردن توانایی برای سیگنال‌های رشد خودمختار، عدم پاسخ به سیگنال‌های مهار کننده رشد، عدم پاسخ به مرگ سلولی آپوپتوزی، پتانسیل رشد نامحدود، آنژیوژنز (تولید رگ‌های خونی جدید) و تهاجم و متاستاز برای سرطان‌زایی ضروری‌اند.



شکل ۱-۱ ویژگی‌های اصلی سرطان
Reprinted and modified from Hanahan, D and Weinberg, R. A (۲۰۱۱) Hallmarks of cancer: the next generation. Cell ۱۰۰, P.۶۴۶. copyright (۲۰۱۱), with permission from Elsevier science see box on page ۳.

اخیراً آن‌ها عقیده کلی‌شان را برای دربرگرفتن دو ویژگی توانمندکننده تغییر دادند: ناپایداری ژنومی و التهاب تحریک‌کننده تومور؛ که برای به‌دست آوردن شش هال‌مارک (ویژگی اصلی) سرطان ضروری است. آن‌ها بر دو

هال مارک الحاقی نیز تأکید کردند: باز برنامه ریزی متابولیسم انرژی و اجتناب از تخریب ایمنی. دو فرآیند اخیر به عنوان هال مارک های الحاقی در نظر گرفته شدند. زیرا ارتباطشان با ۶ هال مارک تصدیق شده که قبلاً ذکر شد، نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. اگرچه شواهدی بر اهمیت آنها در سرطان زایی وجود دارد. هال مارک های تصدیق شده (۶ هال مارک اصلی؛ مترجم) و هال مارک های الحاقی، به همراه ویژگی های توانمندکننده به صورت جزئی در متن مورد بررسی قرار خواهند گرفت و هر کدام یک مسیر هدف بالقوه برای طراحی درمان های جدید است (شکل ۱-۱).

ویژگی های اصلی سرطان (شکل ۱-۱ را مشاهده کنید)

- سیگنال های رشد خودمختار:
 - سلول های نرمال برای تقسیم نیازمند سیگنال های خارجی از فاکتورهای رشد هستند.
 - سلول های سرطانی وابسته به سیگنال های فاکتورهای رشد نیستند.
 - جهش های اکتسابی مسیرهای فاکتورهای رشد کوتاه برد منجر به رشد تنظیم نشده می شود.
- عدم پاسخ به سیگنال های بازدارنده رشد:
 - سلول های نرمال برای حفظ هومئوستازی به سیگنال های بازدارنده پاسخ می دهند (بیش تر سلول های بدن به شکل فعال در حال تقسیم نیستند).
 - سلول های سرطانی به سیگنال های بازدارنده رشد پاسخ نمی دهند.
 - جهش های اکتسابی یا خاموشی ژن با مسیر بازدارندگی تداخل می کند.
- اجتناب از تخریب ایمنی (هال مارک الحاقی):
 - شواهدی برای حمایت از تئوری نظارت ایمنی وجود دارد که بیان می کند سیستم ایمنی می تواند سلول های سرطانی را بشناسد و حذف کند.
 - احتمالاً سلول های سرطانی موفق آن هایی هستند که پاسخ ایمنی را تحریک نمی کنند یا می توانند با پاسخ ایمنی تداخل کنند تا از تخریب ایمنی فرار کنند.
- پتانسیل رشد نامحدود:
 - سلول های نرمال یک دستگاه شمارش خودمختار دارند که تعداد تقسیم های سلولی محدودی را بعد از آن که سلول ها پیر می شوند مشخص می کند. این دستگاه شمارش سلولی، کوتاه شدن انتهای کروموزوم ها (تلومرها) است که در طول هر دور همانندسازی DNA رخ می دهد.
 - سلول های سرطانی طول تلومرهایشان را حفظ می کنند.
 - تنظیم تغییر یافته ی حفظ تلومرها منجر به پتانسیل همانندسازی نامحدود می شود.
- التهاب تحریک کننده توموری (یک ویژگی توانمندکننده):
 - در واقع همه تومورها محتوی سلول های ایمنی التهابی هستند.
 - التهاب یک پاسخ ایمنی است می تواند توانایی ایجاد هال مارک های اصلی سرطان را تسهیل کند. برای مثال، سلول های التهابی می توانند فاکتورهای رشد و آنزیم های تحریک کننده ی رگ زایی و تهاجم را فراهم کنند.
 - به علاوه سلول های التهابی می توانند گونه ای اکسیژن جهش زا را آزاد کنند.
- تهاجم و متاستاز
 - سلول های نرمال موقعیت شان در بدن حفظ می کنند و به طور کلی مهاجرت نمی کنند.
 - حرکت سلول های سرطانی به قسمت های دیگر بدن علت اصلی مرگ های حاصل از سرطان است. ←

- ← - تغییرات ژنوم احتمالاً فعالیت و یا سطوح آنزیم‌های درگیر در تهاجم یا مولکول‌های دیگر در چسبندگی سلول-سلول یا چسبندگی سلولی-خارج سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- آنژیوژنز (تشکیل رگ‌های خونی جدید)
- سلول‌های نرمال برای فراهم کردن اکسیژن و مواد غذایی به رگ‌هایی خونی وابسته‌اند اما ساختار عروقی بزرگسالان کم و بیش ثابت است.
- سلول‌های سرطانی، آنژیوژنز (رشد رگ‌های خونی جدید) را تحریک می‌کنند، که برای زنده ماندن تومور و گسترش آن لازم است.
- تغییر توازن بین تحریک‌کننده‌ها و مهارکننده‌های رگ‌زایی می‌تواند سوئیچ رگ‌زایی را فعال کند.
- ناپایداری ژنومی و جهش (یک ویژگی توانمندکننده)
- به دست آوردن هال‌مارک‌های اصلی سرطان معمولاً وابسته به تغییرات ژنومی است.
- مسیرهای معیوب تعمیر DNA می‌تواند منجر به ناپایداری ژنومی شود.
- فرار از مرگ سلولی
- سلول‌های نرمال، اغلب در پاسخ به آسیب DNA توسط آپوپتوز حذف می‌شوند.
- سلول‌های سرطانی از سیگنال‌های آپوپتوزیک فرار می‌کنند.
- بازبرنامه‌ریزی متابولیسم انرژی (یک هال‌مارک الحاقی)
- تقسیم سلولی کنترل نشده، تقاضای افزایش سوخت و افزایش پیش‌سازهای بیوسنتزی را می‌کند که با تطبیق متابولیسم انرژی فراهم می‌شوند.
- برخلاف سلول‌های نرمال، سلول‌های سرطانی گلیکولیز را حتی در حضور اکسیژن انجام می‌دهند. واسطه‌های گلیکولیز می‌توانند در مسیرهای بیوسنتزی استفاده شوند.

درنگ و اندیشه

چرا تومورهای بدخیم تهدیدکننده‌ی زندگی هستند؟ آن‌ها موانع فیزیکی هستند و ضمن این‌که به اندام‌های دیگر تهاجم می‌کنند، به عملکردشان آسیب می‌زنند و همچنین آن‌ها شدیداً با بافت‌های سالم برای غذا و اکسیژن رقابت می‌کنند.

سرطان با رشد سلولی تنظیم نشده و تهاجم و گسترش سلول‌ها از موقعیت اصلی‌شان مشخص می‌شوند. این منجر به تمایز بین تومور خوش‌خیم و تومور بدخیم می‌شود. یک تومور خوش‌خیم گواه بر سرطان نیست. تومورهای خوش‌خیم در سراسر بدن پخش نمی‌شوند، (یعنی متاستاز نمی‌کنند)، اگرچه بعضی از آن‌ها به‌خاطر موقعیت‌شان، می‌توانند تهدید کننده‌ی زندگی باشند (مانند یک تومور خوش‌خیم مغز که شاید برداشتنش سخت باشد). از سوی دیگر تومورهای بدخیم، که در یک کپسول قرار نگرفته‌اند، ویژگی‌های تهاجم و متاستاز را نشان می‌دهند. در واقع سرطان اشاره به وضعیت‌های بدخیم دارد.

سلول‌های سرطانی می‌توانند در شرایط کشت سلول، از سلول‌های نرمال تمیز داده شوند.

- به طور عادی، سلول‌ها به‌خاطر پدیده‌ی مهار تماسی به شکل یک لایه یا تک لایه در ظرف کشت رشد می‌کنند (ارتباط با سلول‌های همسایه مانع رشد می‌شود).
- سلول‌های تغییر شکل یافته (سلول‌هایی که سرطانی شده‌اند) فنوتیپ‌های زیر را به دست می‌آورند:
- آن‌ها مهار تماسی را نشان نمی‌دهند و به جای یک تک‌لایه‌ی سلول‌های نرمال، به شکل توده یا "Foci" رشد می‌کنند.
- آن‌ها می‌توانند در شرایط با سرم کم رشد کنند.
- آن‌ها به جای شکل صاف و گسترده، شکل دایره‌ای (گرد) به خود می‌گیرند.
- آن‌ها می‌توانند بدون اتصال به سوبسترا (سطح پتری‌دیش) رشد کنند که «عدم وابستگی لنگرگاهی»^۱ را نشان می‌دهند.

۲-۱ شواهد پیشنهاد می کنند که سرطان یک بیماری ژنوم در سطح سلولی است

جالب است بیش تر مواردی که سبب سرطان می شوند (کار سینوژن ها) مواردی هستند که باعث تغییر در توالی DNA یا جهش می شوند (موتاژن ها). بنابراین، مشابه همه ی بیماری های ژنتیکی، سرطان از تغییر در DNA ایجاد می شود. شواهد زیادی نشان می دهد که DNA سلول های توموری شامل تغییرات زیادی هستند از جهش های نقطه ای (تغییر در یک جفت باز تکی) تا نقص های کروموزومی بزرگ، مثل حذف و جابه جایی کروموزومی.

تجمع جهش ها در سلول ها با گذشت زمان، یک پروسه ی چند مرحله ای را نشان می دهد که زمینه ی سرطان زایی است.

نیاز به تجمع جهش ها در طول زمان، توضیح می دهد که چرا یک خطر افزایش یافته ی سرطان با سن وجود دارد. و چرا سرطان در طول قرن ها، ضمن این که طول عمر انسان ها افزایش پیدا کرده است، شایع تر شده است.

موارد زیادی از سرطان در سال های اخیر وجود داشته چون ما بیشتر زندگی می کنیم. امید به زندگی در جهان طی دو قرن گذشته بیش از دو برابر شده، از تقریباً ۲۵ سال تا حدود ۶۵ سال برای مردان و ۷۰ سال برای زنان است و برخی جمعیت ها مانند خانم های ژاپنی، در حال حاضر از امید به زندگی تقریباً ۸۵ سال برخوردارند (Oeppen and vaupel, ۲۰۰۲). هر چه بیش تر زندگی می کنیم، زمان بیش تری برای DNA مان برای تجمع جهش ها وجود دارد که احتمالاً منجر به سرطان می شود.

شواهدی، اگرچه در درصد کمی از تومورها وجود دارد که یک واقعه ی ناگهانی در یک سلول می تواند سریعاً منجر به تعداد زیادی جهش و سبب سرطان شود (توضیحات اضافه در فصل بعد). جالب است تصور می شود فقط ۱۰-۵٪ جهش هایی که مشاهده شدند بر اساس مدل های پیشرفته ی ریاضی به شکل مستقیم در ایجاد سرطان دخیل اند. این تخمین، پایه ای برای خوش بینی کنونی در زمینه ی درمان های مولکولی فراهم می کند. تقریباً همه ی جهش های شناخته شده در سلول های توموری، جهش های سوماتیک اند که به وسیله ی آن DNA ی سلول سوماتیک (بدنی) مورد آسیب قرار می گیرد. این جهش ها به نسل بعدی فرزندان منتقل نمی شوند و بنابراین نمی توانند به ارث برسند، اما آن ها پس از تقسیم سلولی به سلول های دختری منتقل می شوند.

هم چنین تغییرات قابل توارث ژنوم و ساختار کروماتین در سرطان زایی نقش ایفا می کنند (در فصل ۳ بحث می شود).

بنابراین سرطان به عنوان یک بیماری ژنوم در سطح سلولی در نظر گرفته می شود. فقط تغییرات DNA ی سلول های اسپرم یا تخمک که جهش رده زایا^۱ نامیده می شود، به فرزندان به ارث خواهد رسید. برخی جهش های رده زایا می توانند باعث افزایش خطر ایجاد سرطان شوند اما به ندرت سبب ایجاد سریع سرطان می شوند. سلول های سرطانی ضمن این که پیش می روند به تغییر در رفتارشان ادامه می دهد. تغییرات پیش رونده ی یک سلول که از انباشته شدن جهش های ژنتیکی ناشی می شود یک مزیت رشدی نسبت به سلول های کناری که به روش مشابه تکامل داروینی پیش می روند اعطا می کند: وقایع تصادفی سبب جهش هایی می شوند که تغییراتی در فنوتیپ ایجا می کند و اجازه ی سازگاری با محیط را می دهند که منجر به انتخاب و ماندگاری شایسته ترین می شود. و به شکل طولانی توسط Mel Greaves این شیوه مکانیسم های سرطان را ضمن پیروی از «نظم طبیعی» طبقه بندی می کند و به لحاظ آماری اجتناب ناپذیر است.

Greaves در کتابش، "سرطان: میراث تکامل" (Cancer: The Evolutionary Legacy) (۲۰۰۱)، به تفصیل توضیح داده است. تجمع جهش‌ها فقط پس از این‌که مکانیسم‌های دفاع سلولی (یعنی تعمیر DNA) دچار مشکل می‌شوند رخ می‌دهد.

هر تغییر DNA که قبل از تقسیم سلولی بعدی تعمیر نشود به سلول‌های دختری منتقل می‌شود و دائمی می‌شود.

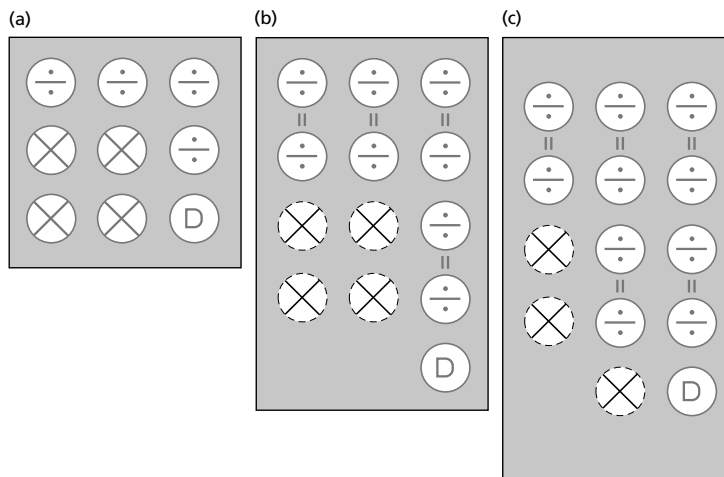
سلول‌ها برای تعمیر DNA آسیب دیده به چندین پروسه وابسته‌اند. در موارد آسیب شدید DNA، خودکشی سلولی القا می‌شود تا کل بدن از ترانسفورماسیون سلولی در امان باشد. جزئیات مولکولی این فرآیندها و جهش‌هایی که به آن‌ها آسیب زدند، در فصل ۲ و ۷ توضیح داده خواهند شد. پس مکانیسم‌های زیادی برای منع وقایع سرطان‌زا وجود دارد، اما تحمیل بار زیاد به سیستم، احتمال این‌که سلول حامل جهش زیان‌آور از نظارت خارج شود را افزایش می‌دهد.

رشد، آپوپتوز و تمایز، تعداد سلول‌ها را تنظیم می‌کند

سه فرآیند مهم در تنظیم مجموع تعداد سلول‌های بدن یک فرد وجود دارند. در ابتدا، تکثیر سلولی (تقسیم سلولی، رشد سلولی) بدیهی‌ترین است. تقسیم سلولی منجر به ۲ سلول دختری می‌شود.

دوم، حذف سلول‌ها توسط مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده هم بر تعداد خالص سلول‌ها اثر می‌گذارد.

در آخر، طی فرآیند تمایز، سلول‌ها می‌توانند وارد یک فاز غیرفعال رشد سلولی شوند و بنابراین تمایز می‌تواند بر تعداد خالص سلول‌ها اثر بگذارد. جهش‌های DNA که عملکرد ژن‌های نرمال درگیر در رشد، آپوپتوز یا تمایز را تغییر می‌دهند می‌توانند بر توازن تعداد سلول‌ها در بدن اثر بگذارند و منجر به رشد تنظیم نشده شوند. مدل ساده نشان داده شده در شکل ۱-۲ را بررسی کنید. اگر چهار تا از نه سلول نشان داده شده در شکل ۱-۲-الف تقسیم شوند ⊕ و چهارتا از آن‌ها توسط آپوپتوز برای مرگ برنامه‌ریزی شوند ⊗ و یکی از آن‌ها تمایز یابد ⊕ (یعنی سلول نه می‌میرد نه تقسیم می‌شود) تعداد سلول‌ها یکسان باقی خواهد ماند (شکل ۱-۲-ب؛ سلول‌های باقی‌مانده به رنگ قرمز نشان داده شده‌اند). حتی، اگر آپوپتوز در یک سلول بلوکه شود در عوض آن سلول تقسیم شود تعداد کلی سلول‌ها به ۱۱ تا افزایش می‌یابد. (شکل ۱-۲-ج). به طور مشابه، اگر تمایز در یک سلول بلوکه شود و آن سلول در عوض تقسیم شود مثل بعضی لوسمی‌ها، تعداد سلول‌ها هم‌چنین افزایش خواهد یافت.



شکل ۱-۲ رشد، آپوپتوز و تمایز، تعداد سلول‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد (برای توضیح به متن مراجعه کنید).

درنگ و اندیشه

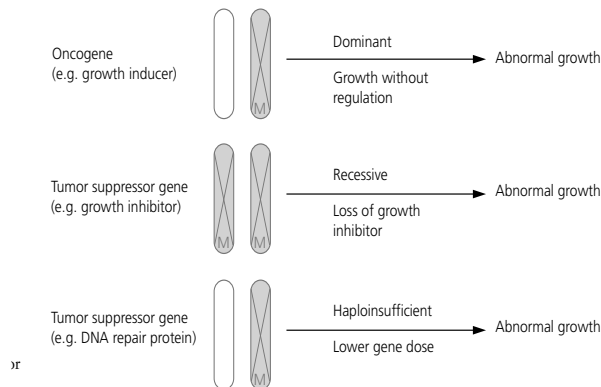
پس آیا یک جهش در ژن هموگلوبین ممکن است سبب سرطان شود؟
فیر، زیرا عملکرد هموگلوبین، رشد، تمایز یا مرگ سلولی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد و منجر به رشد تنظیم نشده سلول‌های مونی نمی‌شود.
هموگلوبین یک پروتئین نیست.

بنابراین، یک تغییر در فرآیندهای رشد، آپوپتوز یا تمایز می‌تواند تعداد سلول‌ها را تغییر دهد. ژن‌های نرمالی که می‌توانند با جهش به شکل انکوژنی فعال شوند پروتوآنکوژن^۱ نام دارند. پروتوآنکوژن‌ها نقش‌های عملکردی در سلول‌های نرمال دارند. این واژه به ما یادآوری می‌کند که همه سلول‌های نرمال ژن‌هایی دارند که پتانسیل انکوژنی شدن را دارا می‌باشند.

انکوژن‌ها و تومور ژن‌های بازدارنده تومور

رشد توسط هر دو فاکتورهای مولکولی مثبت و منفی تنظیم می‌شود. بنابراین برای افزایش رشد، فاکتورهای مثبت یا کاهش فاکتورهای منفی نیاز است. توجه کنید که این فاکتورها محصولات ژن‌ها هستند و همه سلول‌ها، به جز سلول‌های تخم و اسپرم محتوی ۲ آلل برای هر ژن هستند. دو نوع بزرگ ژن‌های جهش یافته که منجر به سرطان‌زایی می‌شوند: انکوژن‌ها^۲ و ژن‌های سرکوب‌گر تومور^۳ (شکل ۱-۳). توصیف کلی یک انکوژن، عبارتست از ژنی که طوری جهش می‌یابد که محصولات پروتئینی‌اش به مقدار بیش‌تری تولید شده یا فعالیت افزایش یافته پیدا می‌کند و بنابراین برای تولید تومور به شکل غالب عمل می‌کنند. غالب به ویژگی‌های اشاره دارد که یک جهش فقط در یک آلل برای تولید یک اثر کافیسست، برای مثال، یک انکوژن مقدار افزایش یافته‌ای از یک فاکتور رشد ویژه (مانند فاکتور رشد مشتق از پلاکت) را تولید می‌کند که رشد نامناسب را تحریک می‌کند. مثال دیگر انکوژنی است که گیرنده‌ی فاکتور رشد با فعالیت افزایش یافته‌ی خود را تولید می‌کند.

چون گیرنده تغییر کرده، به صورت دائمی فعال می‌ماند و نیاز به فاکتور رشد برای انتقال سیگنال به داخل سلول ندارد. ژن‌های بازدارنده تومور پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که در جلوگیری از رشد و جلوگیری از تولید تومور نقش دارند. از دست رفتن ممانعت رشد وقتی اتفاق می‌افتد که جهش‌ها باعث از دست رفتن عملکرد این ژن‌ها شوند.



شکل ۱-۳ انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور

شناخت انکوژن‌ها با ارزیابی ترانسفورماسیون سلولی

آزمایش اولیه برای نشان دادن حضور یک انکوژن، تست کردن ترانسفورماسیون سلولی در محیط کشت است. DNA مورد نظر جداسازی می‌شود. توسط رسوب دادن با کلسیم فسفات یا الکتروپوریشن به یک لاین سلولی استاندارد به نام ۳T۳/NIH (سلول‌های فیبروبلاست موشی) معرفی می‌شود. اگر DNA مورد آزمایش حاوی انکوژن باشد، Foci (قبلاً ذکر شد) شکل خواهد گرفت و در مقابل یک تک‌لایه سلول‌ها غیر ترانسفورم شده‌ی ۳T۳/NIH به راحتی قابل تشخیص خواهد بود.

- 1- Proto-oncogene
- 2- Oncogenes
- 3- Tumor suppressor genes

در نتیجه، رشد انجام می‌شود. جهش تومور ساپرسورها غالباً در طبیعت مغلوب‌اند. چون معمولاً یک آلل دست نخورده کافیست تا جلوی رشد را بگیرد. بنابراین قبل از این‌که از دست رفتن عملکرد در ظاهر دیده شود هر دو آلل ژن باید جهش یابند.

جهش‌های مغلوب از فرضیه ۲ ضربه‌ی نادسون^۱، مدل کلاسیکی که مکانیسم عملکرد توموسارپورها را توضیح می‌دهد حمایت می‌کنند. (شکل ۲-۶ فصل ۶ را ببینید).

این فرضیه بیان می‌کند که هر دو آلل باید جهش یابند (مغلوب) تا سرطان‌زایی را تحریک کنند. این مدل برای توضیح شرایط مکانیسم‌هایی استفاده شده است که افراد را مستعد به ریسک افزایش یافته‌ی سرطان می‌کند. بیماران یک آلل جهش‌یافته‌ی سرکوب‌گر تومور را به ارث می‌برند و احتمالاً جهش سوماتیک دوم را طی زمان کسب می‌کنند. بنابراین این بیماران مزیت افزایش یافته‌ای در مسیر تجمع جهش‌ها به سمت فنوتیپ سرطان دارند. شواهد اخیر پیشنهاد می‌کند که یک مکانیسم جایگزین برای ژن‌های بازدارنده‌ی تومور خاص وجود دارد که عدم کفایت هاپلوئیدی^۲ نام دارد که به موجب آن فقط یک آلل جهش‌یافته منجر به فنوتیپ سرطان می‌شود. همان‌گونه که قبلاً ذکر شد یک آلل نرمال، نصف (هاپلو) محصول پروتئینی تولید شده به وسیله‌ی سلول‌های نرمال را تولید می‌کند و در این موارد برای جلوگیری از تشکیل تومور کافی نیست. این برای ژن‌هایی نشان داده شده است که تعمیر DNA و پاسخ به آسیب DNA را تنظیم می‌کنند، به‌طوری که فعالیت کاهش یافته‌شان سبب ناپایداری ژنتیکی می‌شود. هم‌چنین شاید دراز ژنی بر طیف تومورهای مشاهده شده اثر بگذارد؛ شاید عدم کفایت هاپلوئیدی باعث سرطان در بعضی از انواع سلولی و جهش مغلوب باعث سرطان در بقیه انواع سلول‌ها شود.

استثناهای دیگری برای فرضیه دو ضربه‌ی نادسون در فصل ۶ بحث خواهد شد. همه‌ی سلول‌های سرطانی در یک بیمار از یک سلول تکی که محتوی تجمعی از موتاسیون‌های راه‌انداز هستند، منشأ می‌گیرد؛ به عبارت دیگر ایجاد سرطان، کلونال است. به طور کلی فرض می‌شود که فقط یکی از 10^{14} سلول بدن لازم است تغییر یابد تا یک تومور ایجاد شود. اگرچه مطالعه‌ی سلول‌های بنیادی بزرگسالان کمک تازه‌ای به درک ما از سرطان‌زایی کرده است. سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته‌اند که توانایی تجدید کردن خود و تولید دودمان تمایز یافته را دارند. احتمالاً سلول‌های بنیادی نرمال یک نقطه‌ی شروع اصلی برای سرطان‌زایی در برخی سرطان‌ها می‌باشند چون سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی، هر دو از روش مولکولی دوباره‌سازی خود (self renewal) بهره می‌برند هم‌چنین سرطان با احتمال بیش‌تری در سلول‌هایی ایجاد می‌شود که به شکل فعالی تکثیر می‌شوند، چون شانس بیش‌تری برای تجمع جهش‌ها وجود دارد؛ سلول‌های بنیادی نرمال در طول زمان طولانی‌ای به تکثیر ادامه می‌دهند. این مفاهیم بعداً در فصل ۸ توضیح داده خواهد شد. مفاهیم توضیح داده شده در این بخش پیشنهاد می‌کند که سرطان یک بیماری ژنوم در سطح سلولی است.

چگونه می‌دانیم؟

انواع شواهد

مثل همه‌ی علوم، بیولوژی سرطان وابسته به شواهد است کتاب بیولوژی تکوینی گیلبرت شواهد را در ۳ نوع طبقه‌بندی می‌کند. شواهد به هم پیوسته، شواهد از دست رفتن عملکرد و شواهد به دست آوردن عملکرد.

شواهد همراهی (شواهد "show it")

مشاهده‌ی مدارک بین دو واقعه و به شکل ضعیفی یعنی یکی سبب دیگری می‌شود. برای مثال یک ژن از یک نمونه‌ی توموری در مقایسه با ژن مشابه جدا شده از بافت سالم دارای جهش است. این نوع از شواهد یک نقطه‌ی شروع خوبی را فراهم می‌کند، اما یک شاهد به ویژه قوی نیست و حتی شاید تصادفی باشد.

1- Knudson's two-hit hypothesis

2- Haploinsufficiency

که به موجب آن ناحیه‌ی کد کننده ژن مورد نظر تحت کنترل پروموتوری قرار است که بیان ژن در یک بافت یا یک زمان متفاوت را هدایت می‌کند. ترانسفکشن DNA سلول‌ها در محیط کشت و تولید حیوانات ترانس ژن با این پلاسمیدهای نوترکیب تکنیک‌های مهم آزمایشی مورد استفاده شود برای نشان دادن به دست آوردن عملکردند.

همان‌طور در متن‌های علمی خوانده‌اید، تلاش برای طبقه‌بندی شواهد عرضه‌شده به عناوین Show it, block it یا move it برای بهبود توانایی شما برای آنالیز قطعی اطلاعات می‌باشد.

به‌طور کلی، زمینه‌ی بیولوژی سرطان وابسته به مجموع انواع زیادی از تکنیک‌های آزمایشی است که باید به شکل قطعی ارزیابی شود.

شواهد از دست رفتن عملکرد (شواهد "block it") از تکنیک‌های مختلف برای جلوگیری از عملکرد یک ژن، محصول ژنی یا دیگر فاکتورهای مورد نظر استفاده می‌کند. آنتی‌بادی‌هایی که عملکرد پروتئین را مهار می‌کنند و موش‌های knock out تکنیک‌های رایج آزمایشی مورد استفاده برای تحقیق راجع به از دست رفتن عملکرد هستند. کنترل‌های مناسب باید وجود داشته باشد تا مطمئن شویم که فقط هدف تحت تاثیر قرار گرفته است.

شواهد به دست آوردن عملکرد (شواهد "move it") قوی‌ترین نوع شواهد هستند و زمانی به دست می‌آید که فاکتور مورد نظر شما به موقعیت جدیدی حرکت می‌کند و وقایع مسبب را در زمان یا مکانی که به شکل نرمال رخ نمی‌دهد، را تحریک می‌کند. این‌ها شواهد قوی‌اند. شاید پلاسمید DNA نوترکیب ایجاد شود

۳-۱ فاکتورهای تاثیرگذار در سرطان‌زایی انسان

محیط، زندگی تولید مثلی، رژیم غذایی و سیگار کشیدن ۴ فاکتوری هستند که نقش مهمی در سرطان‌زایی ایفا می‌کنند. در حقیقت این فاکتورهای شیوه‌ی زندگی می‌توانند متغیر باشند تا از بسیاری از سرطان‌ها جلوگیری شود. قرار گرفتن در معرض کارسینوژن‌ها، تغییرات هورمونی تحت اثر تولد نوزاد و کنترل تولد و قرار گرفتن در معرض ویروس‌ها، زمینه‌ی این فاکتورهای شیوه‌ی زندگی هستند. اپیدمیولوژی، مطالعه‌ی بیماری‌ها در جمعیت، در روشن کردن همکاری این فاکتورها در سرطان‌های متفاوت سودمند بوده است. اگرچه جزئیات مولکولی در فصل‌های بعدی بحث خواهند شد، یک معرفی کوتاه برای هر فاکتور در بخش‌های بعدی ارائه خواهد شد.

محیط

مشاهدات انجام شده توسط British Surgeon در سال ۱۷۷۵ منجر به اولین ارتباط بین فاکتورهای محیطی و سرطان‌های خاص شد. Percival pott نتیجه گرفت که بروز بالای سرطان نازال و اسکروتال Chimney Sweep به خاطر این است که در معرض شدید دود هستند. نه تنها جایی که کار می‌کنید، بلکه انتخاب جایی که استراحت می‌کنید می‌تواند منجر به ریسک سرطان شود. قرار گرفتن در معرض نور خورشید بدون حفاظ، پوست را در معرض پرتو UVB قرار می‌دهد که می‌تواند مستقیماً DNA را با تشکیل دایمرهای پیریمیدین تغییر دهد و سبب جهش شود.

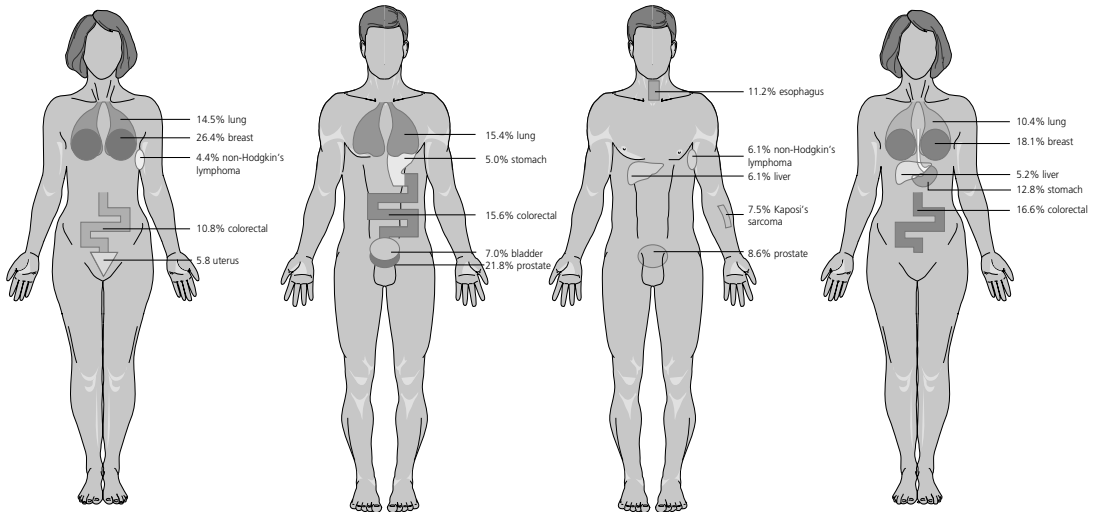
ضد آفتاب‌هایی تولید شدند که ذرات جذب‌کننده‌ی UV دارند و برای محافظت از پوست در برابر اشعه UV هستند و اگرچه بخواهید زیر نور خورشید استراحت کنید، محافظ خوبی هستند.

زندگی تولید مثلی

مشاهدات اولیه‌ی دیگر، زنان راهبه‌ای هستند که با احتمال بیش‌تری نسبت به دیگر زنان دچار سرطان پستان می‌شوند.

ما هم‌اکنون می‌دانیم که داشتن بچه، ریسک سرطان پستان زنان را نسبت به زنانی که بچه ندارند کاهش می‌دهد. همچنین سن زن در زمان بچه‌دار شدن برای اولین بار و سن زن در شروع و پایان دوره‌های قاعدگی‌اش هم بر ریسک سرطان تاثیرگذار است. هم‌چنین هورمون‌های ضد حاملگی و درمان‌های باروری بر ریسک سرطان اثر می‌گذارند، چون برنامه‌ی تخمک‌گذاری زن را تغییر می‌دهد (عناصر فعال به ترتیب تخمک‌گذاری را مهار و تحریک می‌کنند). بی‌قیدی جنسی می‌تواند منجر به افزایش ریسک سرطان شود. ویروس انسانی پاپیلوما‌ی منتقل شده از راه جنسی می‌تواند در تمام سرطان‌های سرویکس

سراسر جهان پیدا شود. تعجب برانگیز نیست که راه‌به‌ها بروز پایینی از سرطان سرویکس دارند. روش‌های جلوگیری از بارداری و واکسیناسیون می‌توانند به محافظت در برابر این عفونت بیماری‌زا کمک کنند. می‌توانید در شکل ۴-۱ ببینید که کاپوسی سارکوما^۱ یک سرطان غالب در مردان کنیایی است که با ایدز همه‌گیر در آفریقا همراهی می‌کند. ویروس مسبب کاپوسی سارکوما، ویروس هرپس انسانی نوع ۸، نیازمند شرایط مهار ایمنی است که توسط عفونت HIV فراهم می‌شود.



شکل ۴-۱ عمده‌ی موارد جدید سرطان بین جمعیت‌های مختلف، متفاوت است (اطلاعات به دست آمده از IARC, Ferlay et al, ۲۰۰۸).

به‌طور کلی بروز یک سرطان خاص بین جمعیت‌های مختلف در موقعیت‌های جغرافیایی مختلف متفاوت است. مشاهده‌ی الگوی مهاجرت مشخص کرده که میزان سرطان محلی شدیداً در میزان بروز یک سرطان موثر است که به همراه رژیم غذایی یکی از تأثیرگذارترین فاکتورها می‌شود. شکل ۴-۱ مقایسه شیوع سرطان بین زنان آمریکایی و ژاپنی را نشان می‌دهد. سرطان معده یک سرطان کلان (غالب) در جمعیت ژاپنی و یک سرطان خرد در جمعیت آمریکا است. جالب است که ریسک سرطان معده در ژاپنی‌هایی که به آمریکا مهاجرت می‌کنند، کاهش می‌یابد فقط اگر آن‌ها رژیم غذایی آمریکایی را بپذیرند نه این‌که بر رژیم ژاپنی باقی بمانند. نشان داده شده است که رژیم مدیترانه‌ای که غنی از میوه‌ها و سبزیجات تازه است، برای کاهش ریسک سرطان مفید بوده است. اخیراً مطالعه‌ی برهم‌کنش‌های مولکولی مواد تشکیل دهنده رژیم فرد (مانند پلی‌فنول‌ها، کارتنوئیدها و ترکیبات آلیموم) با مسیرهای پیام‌رسانی سلولی آغاز شده است و برخی از آن‌ها در فصل ۱۱ بررسی خواهند شد.

الکل

الکل توسط موسسه‌ی بین‌المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۰۷ به عنوان ماده‌ی سرطان‌زا طبقه‌بندی شد. شواهد متقاعدکننده‌ای برای مصرف شدید الکل و افزایش خطر سرطان دهان، مری و پستان و شواهد احتمالی برای افزایش خطر سرطان ریه وجود دارد. مصرف شدید الکل مسئول ۳۸۹۰۰۰ مورد سرطان در سراسر جهان است. الکل و سیگار اثرات هم‌افزایی دارند یعنی خطر سرطان با ترکیب الکل و سیگار بیش‌تر از مجموع اثرات هرکدام به تنهایی است. (تصور کنید

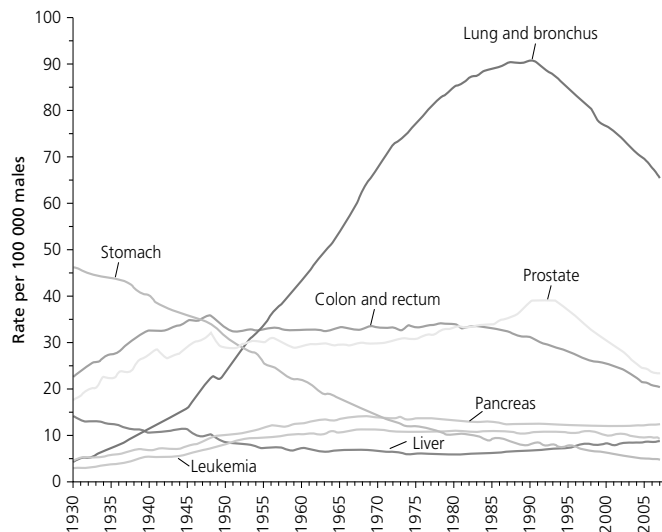
1- Kaposi's Sarcoma

۵=۲). دستورالعمل‌های کنونی، حداکثر مصرف الکل روزانه را برای مردان ۲۸g (تقریباً یک چهارم یک بطری مشروب) و برای زنان نصف این مقدار را پیشنهاد می‌کند. مکانیسم‌های مولکولی درگیر در سرطان‌زایی به واسطه‌ی الکل در فصل ۱۱ بحث خواهند شد.

سیگار

واضح‌ترین مثال فاکتورهای شیوه‌ی زندگی که مسبب یک سرطان خاص‌اند این کشف است که سیگار سبب سرطان ریه می‌شود. (هم‌چنین باعث سرطان‌های پانکراس، مثانه، کلیه، دهان، معده و کبد می‌شود). از سال ۱۹۸۵ سرطان ریه، سرطان اصلی سراسر جهان باقی مانده است. سیگار مسئول ۴۰٪ همه‌ی مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان است (۱/۱۸ میلیون مرگ). حداقل ۸۱ ماده‌ی سرطان‌زا در دود سیگار شناخته شده است. سیگار کشیدن به‌ویژه در هنگام جنگ جهانی اول و دوم در اروپا و آمریکا رایج شد و منجر به همه‌گیر شدن کارسینومای ریه شد. پس از برنامه‌های آموزش همگانی به صورت وسیع و در نتیجه، کاهش سیگار کشیدن، میزان مرگ و میر سرطان ریه در آمریکا شدیداً کاهش یافت (شکل ۵-۱).

متأسفانه، میزان سرطان ریه در بخش‌های دیگر جهان مثل چین هنوز در حال افزایش است. شاید برای این کشورها ایده‌ی خوبی باشد که محدودیت‌های سیگار کشیدن را در مکان‌های عمومی اعمال کنند و برای تنباکو مالیات قرار دهند. واضح است که می‌توان با تغییر فاکتورهای شیوه‌های زندگی از برخی مرگ‌ومیرهای آینده‌ی حاصل از سرطان اجتناب نمود.



شکل ۵-۱ میزان مرگ و میر سالیانه‌ی ناشی از سرطان بین مردان هم‌سن آمریکایی از سال ۱۹۳۰ تا ۲۰۰۷ برای سرطان‌های منتخب (Siegel et al, ۲۰۱۱).

CA ۲۰۱۱, Cancer statistics with ۲۰۱۲-۲۰۱۶. Cancer J.Clin permission from john wiley and sons

تأثیرات اضافی

علاوه بر فاکتورهای شیوه‌ی زندگی، فاکتورهای خطری وجود دارند که در فیزیولوژی خودمان به ارث رسیده است. فرآورده‌های فرعی متابولیسم ما و خطاهای رخ داده طی همانندسازی DNA منجر به سرطان‌زایی می‌شود. متابولیسم هوازی تولید فرآورده‌های فرعی رادیکال‌های اکسیژن می‌کنند که جهش‌زا هستند. هم‌چنین چندین بیماری متابولیک ارثی محصولات فرعی جهش‌زا را تولید می‌کنند. برای مثال بیماران تیروزینمیا تیپ I در آنزیم فوماریل استواسات هیدرولاز نقص دارند که در شکستن تیروزین درگیر است. به عنوان نتیجه‌ی این نقص، محصولات فرعی فوماریل استواسات و مالئیل استات تجمع پیدا می‌کنند و به علت توانایی‌شان در تغییر کووالانسی DNA

و ایجاد جهش‌ها، ریسک سرطان را افزایش می‌دهند. پلی‌مرازها به خاطر میزان خطایشان در طی همانندسازی و تعمیر DNA، می‌توانند مستقیماً در DNA جهش ایجاد کنند. بنابراین یک خطر ارثی دائمی برای جهش در طی عمر یک سلول به خاطر طبیعت فرآیندهای سلولی وجود دارد.

۴-۱ اصول مرسوم درمان سرطان

ابتدایی‌ترین روش درمانی مورد استفاده در برابر سرطان، حذف سرطان تا حد ممکن با جراحی بود. مشخصاً این روش در برخی انواع سرطان نسبتاً آسان و در بقیه انواع سرطان غیرممکن است. این یک فرآیند دقیق در سطح سلولی نیست و به سلول‌هایی که نسبت به موقعیت اولیه پخش شده‌اند پاسخ نمی‌دهد. (سلول‌های متاستاز داده). بنابراین شیمی درمانی و رادیوگرافی برای ممانعت یا از بین بردن سلول‌های متاستاز داده استفاده می‌شده است. هدف درمان سرطان جلوگیری از رشد (اثر سیتواستاتیک) و کشتن سلول‌های سرطانی (اثر سیتوتوکسیک) است.

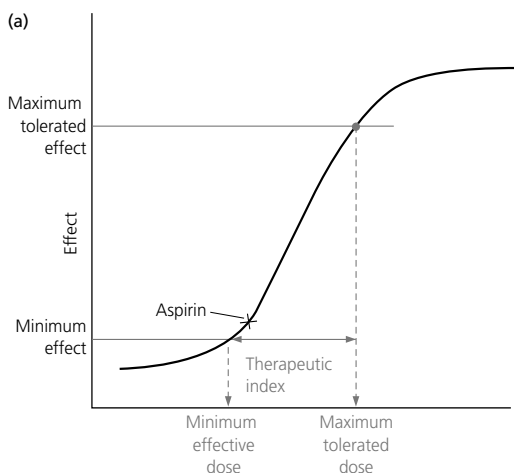
هدف همه‌ی داروها، به دست آوردن یک نتیجه‌ی موثر با کم‌ترین تأثیرات جانبی است که به آن شاخص درمانی می‌گویند. این ارزش تفاوت بین کم‌ترین دز موثر^۱ و بیش‌ترین دز تحمل‌شده (MTD)^۲ است (شکل ۶-۱). هرچه این ارزش بزرگ‌تر باشد دارو ایمن‌تر است. درمان‌های مرسوم زیادی برای سرطان بر اساس MTD اجرا می‌شوند.

شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی مرسوم از مواد شیمیایی استفاده می‌کند که DNA، RNA و پروتئین را مورد هدف قرار می‌دهد تا چرخه سلولی را در سلول‌های سرطانی به سرعت در حال تقسیم، مختل کند و بنابراین اختصاصیت وسیعی دارد. هدف نهایی شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک ایجاد آسیب DNA شدید و تحریک آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، سریعاً در حال تقسیم است. اثرات جانبی شیمی‌درمانی که همه آگاهی زیادی از آن دارند، مثل طاسی (از دست دادن موها)، زخم معده و کم‌خونی است. به خاطر این که فولیکول‌های مو، اپی‌تلیال معده و سلول‌های خونی سریعاً در حال تقسیم‌اند و بنابراین آن‌ها هم شدیداً تحت تأثیر این داروها قرار می‌گیرند.

درنگ و اندیشه

امیازه دهید یک مثال کلی برای نشان دادن مفهوم MTD «پسازیم». دو آسپیرین امتحاناً مداخله دز موثر در برابر سردرد است و ۳۰ آسپیرین امتحاناً دزی است که می‌تواند قبل از مشاهده‌ی اثرات جانبی تحمل شوند. اگرچه اگر اثرات جانبی مضر پس از ۳۰ آسپیرین مشاهده شوند، شافص درمانی کاهش می‌یابد و دارو کمتر سودمند است.



1- Minimum effective dose

2- Maximum tolerated dose