

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهَمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَانْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بداره نور فهم
پروردگارا، بکشای بر مادرهای رحمت را و بگستران 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.

اولین ترجمه در ایران

بیولوژی سرطان وینبرگ

(جلد اول) ویرایش دوم

ویژه رشته‌های:

کلیه شاخه‌های ژنتیک و علوم پایه و تخصصی پزشکی

مترجم و ویراستار علمی:

دکتر آرزو صیاد (استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

مترجمین به ترتیب حروف الفبا:

مریم سیدالمحدثین (دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی)

محمد طاهری (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

مهدی طوقی (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

نگار مدیرزاده (کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

صبا منوچهر آبادی (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

زیر نظر:

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

IQ3

می‌انبر

IQ3

کتاب‌جامع

کتاب‌جامع

سرشناسنامه	: واینبرگ، رابرت آلن، ۱۹۴۲ - م.		
عنوان و نام پدیدآور	Weinberg, Robert A. (Robert Allan) : بیولوژی سرطان (وینبرگ) ویژه رشته‌های کلیه شاخه‌های ژنتیک و علوم پایه و تخصصی پزشکی / [رابرت آلن وینبرگ] ؛ مترجم و ویراستار علمی آرزو صیاد؛ مترجمین به ترتیب حروف الفبا مریم سیدالمحدثین ... [و دیگران] ؛ زیر نظر میردادود عمرانی. : تهران: گروه تألیفی دکتر خلیلی، ۱۴۰۰.		
مشخصات نشر	: ج. ۲: مصور، جدول، نمودار.		
مشخصات ظاهری	: دوره: 978-600-422-204-4 ؛ ج. ۱: 978-600-422-205-1 ؛ ج. ۲: 978-600-422-206-8		
شابک	: فیپا		
وضعیت فهرست نویسی	: عنوان اصلی: The biology of cancer, 2 nd . Ed, c2014.		
یادداشت	: مترجمین به ترتیب حروف الفبا مریم سیدالمحدثین، محمد طاهری، مهدی طوقی، نگار مدیرزاده، صبا منوچهرآبادی.		
یادداشت			
موضوع	سرطان - جنبه‌های مولکولی	موضوع	Cancer – Molecular aspects :
موضوع	سرطان - ژنتیک	موضوع	Cancer – Genetic aspects :
موضوع	یاخته‌های سرطانی	موضوع	Cancer cells :
شناسه افزوده	صیاد، آرزو، ۱۳۶۲ - ، مترجم، ویراستار		
شناسه افزوده	سیدالمحدثین، مریم، ۱۳۶۳ - ، مترجم		
شناسه افزوده	عمرانی، میردادود، ۱۳۴۴ -		
رده‌بندی کنگره	RC۲۶۸/۲۹ ۱۳۹۶		
رده‌بندی دیویی	۶۱۶/۹۹۴۰۷۱		
شماره کتابشناسی ملی	۴۶۷۱۳۱۵		

نام کتاب: بیولوژی سرطان وینبرگ

(جلد اول) ویرایش دوم

مترجم و ویراستار علمی: دکتر آرزو صیاد

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۰

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: شباب

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

بهاء دوره: ۲۸۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۵۶۱۶۲۱

آموزشگاه دکتر خلیلی (شعبه شریعتی): ۰۲۱-۲۲۸۵۶۶۲۰

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

تلفن: ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۷۵

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

مدیر فروش: ۰۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

مرکز فروش: ۰۲۱ - ۶۶۵۶۹۲۱۶

طلیحه سخن مؤلف:

علم انکولوژی مولکولی در مقایسه با دیگر حوزه‌های تحقیقات بیولوژیکی علم جدیدی است؛ آغاز آن را می‌توان به کشف مهم سال ۱۹۷۵ نسبت داد. در آن سال، آزمایشگاه هارولد وارموس و مایکل بی‌شاب در سان‌فرانسیسکو نشان دادند که ژنوم سلول‌های نرمال دارای یک ژن هستند (پرتوانکوژن) که پس از تغییر این توانایی را دارد که باعث ایجاد سرطان شود. قبل از آن زمان، ما تقریباً چیزی درباره‌ی مکانیسم مولکولی ایجاد سرطان نمی‌دانستیم.

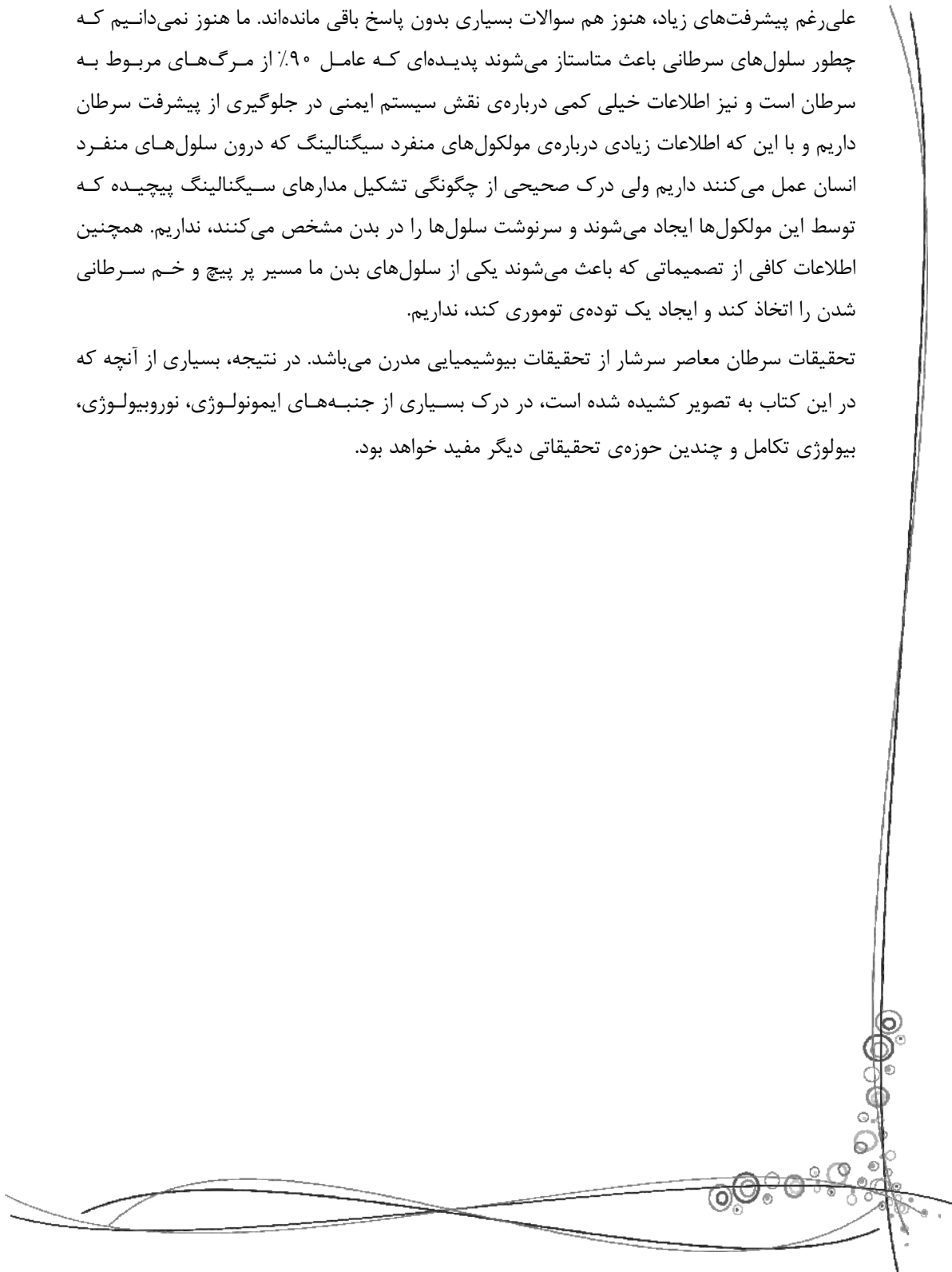
منابع علمی در مورد پاتوژنز سرطان به سرعت افزایش یافت و امروزه شاهد میلیون‌ها نشریات و مراکز پژوهشی هستیم. اکثر این اطلاعات به نظر واقعاً با ارزش می‌رسند. امروزه اطلاعات ما درباره‌ی سرطان افزایش یافته است و نمی‌توان آن را به‌عنوان یک علم مجزا تصور کرد.

قبل از یافته‌های پیشگام در سال ۱۹۷۵ ما تقریباً چیزی درباره‌ی مکانیسم سلولی و مولکولی سرطان نمی‌دانستیم. با این حال اطلاعاتی در دست بود، از آن جمله که عوامل کارسینوژن اغلب (نه همیشه) به‌عنوان موتازن عمل می‌کنند؛ این پیشنهاد می‌کند که ژن‌های موتانت به طریقی در تکثیر غیر معمول سلول‌های سرطانی نقش دارند. همچنین آن‌که پروسه‌ی سرطان‌زایی یک فرایند طولانی مدت است و این‌که سلول‌های سرطانی استخراج شده از تومورها رفتار بسیار متفاوتی از هم‌تایان خود در بافت‌های نرمال دارند.

در حال حاضر، تقریباً پس از چهار دهه می‌دانیم که چگونه ژن‌های موتانت می‌توانند صفات سلول‌های سرطانی را رهبری کنند و چگونه صفات سلول‌های منفرد توسط رفتار تومورها تعیین می‌شود. اکثر این پیشرفت‌ها در نتیجه‌ی مطالعات آزمایشگاهی به‌دست آمده‌اند. تکنیک‌های تجزیه تحلیل ژنتیکی که در آغاز این دوره کاملاً ابتدایی بوده‌اند به مرحله‌ای پیشرفت کرده‌اند که می‌توان کل ژنوم سلول توموری را در چندین روز توالی‌یابی کرد (این وضعیت در مقایسه با شرایط سال ۱۹۷۵ که در آن توالی‌یابی اولیگونوکلئوتیدها کار بسیار دشواری بود، حیرت‌آور است). به‌دلیل نقش مهم ژنوتیپ در تعیین فنوتیپ، امروزه می‌دانیم که چرا سلول‌های سرطانی به این شیوه عمل می‌کنند. از یک سوی تفاوت‌های مولکولی در سلول‌های سرطانی صدها نوع مختلف از سرطان‌های انسان را پیشنهاد می‌کند و از سوی دیگر آنالیزهای مولکولی و بیوشیمیایی نشان دادند که در این اختلافات گیج‌کننده، محدودی صفات بیوشیمیایی و فرآیندهای بیوشیمیایی مشترک وجود دارد.

علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد، هنوز هم سوالات بسیاری بدون پاسخ باقی مانده‌اند. ما هنوز نمی‌دانیم که چطور سلول‌های سرطانی باعث متاستاز می‌شوند پدیده‌ای که عامل ۹۰٪ از مرگ‌های مربوط به سرطان است و نیز اطلاعات خیلی کمی درباره‌ی نقش سیستم ایمنی در جلوگیری از پیشرفت سرطان داریم و با این که اطلاعات زیادی درباره‌ی مولکول‌های منفرد سیگنالینگ که درون سلول‌های منفرد انسان عمل می‌کنند داریم ولی درک صحیحی از چگونگی تشکیل مدارهای سیگنالینگ پیچیده که توسط این مولکول‌ها ایجاد می‌شوند و سرنوشت سلول‌ها را در بدن مشخص می‌کنند، نداریم. همچنین اطلاعات کافی از تصمیماتی که باعث می‌شوند یکی از سلول‌های بدن ما مسیر پر پیچ و خم سرطانی شدن را اتخاذ کند و ایجاد یک توده‌ی توموری کند، نداریم.

تحقیقات سرطان معاصر سرشار از تحقیقات بیوشیمیایی مدرن می‌باشد. در نتیجه، بسیاری از آنچه که در این کتاب به تصویر کشیده شده است، در درک بسیاری از جنبه‌های ایمونولوژی، نوروبیولوژی، بیولوژی تکامل و چندین حوزه‌ی تحقیقاتی دیگر مفید خواهد بود.



طلیحه سخن مترجم:

رخداد سرطان، مکانیسمی بسیار پیچیده دارد که تا امروز با وجود تمامی پیشرفت‌های شگرفی که در این حیطه انجام شده است، هنوز بسیار مبهم و نامشخص است. سیل عظیم مقالات سال‌های اخیر در زمینه اساس سلولی مولکولی، راهکارهای پیشگیری، تشخیص، درمان و پیگیری سرطان همگی بر ناشناختگی و اهمیت آن دلالت دارد.

نویسنده و محقق توانمند این اثر ارزشمند، که ویرایش دوم آن را بعد از سال‌ها در سال ۲۰۱۴ منتشر کرد، موفق شده است که بسیار هنرمندانه و قابل فهم، انتقال مفاهیم پایه و اساس ژنتیکی طبیعی و غیرطبیعی سلول‌ها را تا مباحث بسیار تخصصی درمان بسط دهد. در واقع این کتاب درک ما را درباره‌ی اساس مولکولی، سلولی و مکانیسم‌های دخیل در سرطان افزایش می‌دهد و با رویکردی متفاوت تازه‌های این شاخه تخصصی را مطرح می‌نماید.

باید در نظر داشت که کتاب پیش رو برخلاف نام ساده «بیولوژی سرطان» بسیار پیشرفته و تخصصی نگاشته شده است و از آنجایی که بسیاری از مخاطبان این کتاب احتمالاً دانشجویان ارجمند می‌باشند، برای یادگیری بهتر آن، در صورتی که نیاز به مفاهیم ابتدایی در زمینه ژنتیک سرطان باشد، بهتر است کتاب «زیست‌شناسی مولکولی سرطان (پیکورینو)» که توسط همین انتشارات و نویسندگان به چاپ رسیده، ابتدا استفاده گردد و در ادامه به عنوان منبع پیشرفته و تخصصی تکمیلی کتاب حاضر مطالعه شود.

در انتها با تشکر از تمامی مخاطبین عزیز این اثر، خواهشمندیم پیشنهادات ارزنده‌ی خود را از طریق ایمیل زیر با ما درمیان بگذارید.

ایمیل:

ar.sayad@sbmu.ac.ir

با تشکر

گروه مترجمین

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

جلد اول:

۹.....	فصل اول: زیست‌شناسی و ژنتیک سلول‌ها و ارگانیسم‌ها.....
۴۸.....	فصل دوم: طبیعت سرطان.....
۹۳.....	فصل سوم: ویروس‌های توموری.....
۱۳۱.....	فصل چهارم: آنکوژن‌های سلولی.....
۱۶۸.....	فصل پنجم: فاکتورهای رشد، پذیرنده‌ها و سرطان.....
۲۲۴.....	فصل ششم: مدارهای سیگنالینگ سیتوپلاسمی اغلب صفات سرطان را برنامه‌ریزی می‌کنند.....
۲۹۵.....	فصل هفتم: ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور.....
۳۵۳.....	فصل هشتم: pRb و کنترل ساعت چرخه‌ی سلولی.....
۴۲۰.....	فصل نهم: P۵۳ و آپوپتوز.....
۴۹۴.....	فصل دهم: حیات ابدی: نامیرایی سلولی و تومورزایی.....

جلد دوم:

۵۵۳.....	فصل یازدهم: تومورزایی چندمرحله‌ای.....
۶۳۹.....	فصل دوازدهم: حفظ یکپارچگی ژنوم و ایجاد سرطان.....
۷۱۷.....	فصل سیزدهم: دیاگنایزین مونولوگ: میانکنش‌های هتروتیپیک و زیست‌شناسی آنژیوژنز.....
۷۹۵.....	فصل چهاردهم: تهاجم و متاستاز.....
۸۹۴.....	فصل پانزدهم: کنترل جمعیت: ایمونوترابی و ایمونولوژی تومور.....
۹۸۸.....	فصل شانزدهم: پرتودرمانی سرطان.....
۱۰۸۰.....	واژه‌نامه.....
۱۱۳۳.....	واژه‌یاب فارسی.....
۱۱۳۷.....	Index.....

زیست‌شناسی و ژنتیک سلول‌ها و ارگانیسم‌ها

هر چیزی که در مورد E.coli صادق باشد باید در مورد فیل‌ها هم صادق باشد.

Jacques monoel, زیست‌شناسی پیش‌گام مولکولی، ۱۹۵۴

انقلاب بیولوژیکی قرن بیستم، تمام مطالعات در زمینه‌ی پزشکی را تحت تأثیر قرار داد، که تحقیقات در زمینه‌ی سرطان فقط یکی از آن‌ها است. نتیجه‌ی این انقلاب آشکار شدن اصول کلی و همچنین جزئیات مربوط به ژنتیک و وراثت در چگونگی رشد و تقسیم سلول‌ها، چگونگی تجمع سلول‌ها و تشکیل بافت‌ها و چگونگی توسعه‌ی بافت‌ها تحت کنترل ژن‌های خاص، بوده است. هر آن‌چه که در این متن وجود دارد به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم از این دانش جدید برگرفته شده است.

این انقلاب که در اواسط قرن و با کشف DNA دو رشته‌ای توسط واتسون و کریک آغاز شد همچنان ادامه دارد. در واقع ما به دستیابی درک درستی از اهمیت واقعی و پیامدهای طولانی‌مدت آن بسیار نزدیک شده‌ایم. رشته‌ی بیولوژی مولکولی که از این کشف منشاء می‌گیرد، راه‌حلی را برای عمیق‌ترین مشکل زیست‌شناسی قرن بیستم ارائه داده است- چگونه اجزای ژنتیکی سلول یا ارگانیسم، ظاهر و عملکرد آن را تعیین می‌کنند.

بدون این پایه و اساس مولکولی، تحقیقات سرطان مدرن نیز مانند بسیاری دیگر از رشته‌های بیولوژیکی احتمالاً یک علم توصیفی می‌شد که فقط پدیده‌های مختلف بیولوژیکی را فهرست کرده‌اند بدون این‌که قادر به توصیف چگونگی رخ دادن آن‌ها باشند.

امروزه درک ما از چگونگی تشکیل سرطان توسط دستاوردهایی در زمینه‌های مختلف تحقیقات بیولوژیکی که اکثراً در علوم زیست‌شناسی و ژنتیک بوده‌اند، تقویت می‌شود. به‌طور غیرمنتظره‌ای، بسیاری از بینش ما در رابطه با منشاء بیماری‌های بدخیمی از تحقیقات آزمایشگاهی سرطان به‌دست نیامده است. در عوض مطالعه‌ی موجودات مختلف، از مخمر گرفته تا کرم و مگس، اطلاعاتی را به ما می‌دهد که باعث سرعت گرفتن رو به جلوی تحقیقات در زمینه‌ی سرطان می‌شود.

داروین و مندل کسانی هستند که نقش مهمی در این انقلاب بیولوژیکی قرن نوزدهم داشتند (شکل ۱-۱). بدون مفاهیم ارائه شده توسط این دو که تمام جنبه‌های تفکر زیستی را تحت تأثیر قرار داد، زیست‌شناسی مولکولی و تحقیقات سرطان معاصر غیرقابل تصور می‌باشد. در این فصل مکرراً به فرآیندهای تکاملی پیشنهاد شده توسط چارلز داروین و سیستم‌های ژنتیکی ارائه شده توسط گرگور مندل اشاره خواهیم کرد.



شکل ۱-۱. داروین و مندل. (A) انتشار «خاستگاه گونه‌ها با استفاده از انتخاب طبیعی» در سال ۱۸۵۹ توسط چارلز داروین اثر عمیقی روی تفکر عمومی در مورد منشاء زندگی، تکامل موجودات پیچیده و وابستگی گونه‌ها داشت. (B) نظریه تکامل داروین تا زمان کارهای گرگور مندل فاقد یک منطق ژنتیکی بود. نظریه تکامل داروینی و ژنتیک مندلی پایه و اساس بسیاری از تفکرات زیستی مدرن است.

۱-۱. مندل قوانین پایه و اساسی ژنتیک را بنا نهاد

بسیاری از قوانین اساسی ژنتیک که بیان‌گر چگونگی انتقال ژن‌ها از نسلی به نسل دیگر است، در سال ۱۸۶۰ توسط گرگور مندل کشف شد. کارهای مندل که روی پرورش نخودفرنگی انجام شده بود به دست فراموشی سپرده شد و سه محقق به‌طور مجزا در سال ۱۹۰۰ نتایج وی را دوباره به‌دست آوردند. در طول دهه‌های بعدی مشخص شد که این قوانین (که ما آن‌ها را ژنتیک مندلی می‌خوانیم) را می‌توان تقریباً به تمام موجودات جنسی^۱ از قبیل متازوآها (Metazoa- حیوانات پرسلولی) و هم‌چنین متافیتاها (Metaphyta- گیاهان پرسلولی) تعمیم داد.

اساسی‌ترین بینش مندل از این ایده‌ی وی منشاء می‌گیرد که اطلاعات ژنتیکی به شکل ذراتی از یک ارگانیسم به فرزندان وی منتقل می‌شود. این بدان معنی است که کل اطلاعات ژنتیکی یک ارگانیسم (که امروزه به آن ژنوم می‌گویند) به‌صورت بسته‌های اطلاعاتی گسسته و مجزا، که امروزه به‌عنوان ژن از آن‌ها یاد می‌شود، سازمان‌دهی شده‌اند. تنها در سال‌های اخیر است که شروع به بررسی تعداد دقیق ژن‌های موجود در ژنوم پستانداران کرده‌ایم: بسیاری از آنالیزهای فعلی ژنوم انسان ۲۱۰۰۰ ژن را مشخص کرده‌اند که اندکی بیش‌تر از ۱۴۵۰۰ ژنی است که در مگس میوه دروزوفیلا ملانوگاستر^۲ مشخص شده بود. کارهای مندل هم‌چنین نشان داد که ساختار یک ارگانیسم از جمله ساختار فیزیکی و شیمیایی آن، می‌تواند به یک‌سری واحدهای گسسته و جدا از هم تقسیم شود. مندل هم‌چنین نشان داد که بخش‌های آناتومیکی مجزا توسط ژن‌های مجزایی کنترل می‌شوند. او هم‌چنین متوجه شد که ماده‌ی قابل توارثی که صاف بودن نخودفرنگی را کنترل می‌کند، مستقل از ماده‌ی قابل توارثی است که ارتفاع گیاه یا رنگ گل را کنترل می‌کند. درواقع، هر صفت قابل مشاهده‌ای را ممکن است بتوان به یک ژن مجزایی نسبت داد. در مجموع، تحقیقات مندل نشان دادند که ساختار ژنتیکی یک ارگانیسم (ژنوتیپ وی) می‌تواند به صدها یا شاید هم هزاران واحد اطلاعاتی مجزا و گسسته تقسیم شود و به موازات آن، ظاهر بیرونی و قابل مشاهده وی (فنوتیپ) نیز می‌تواند به تعداد زیادی از ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی تقسیم شود (شکل ۱-۲).

1. Sexual organisms
2. *Drosophila melanogaster*

	Seed shape	Seed color	Flower color	Flower position	Pod shape	Pod color	Plant height
One form of trait (dominant)	round 	yellow 	violet-red 	axial 	inflated 	green 	tall 
A second form of trait (recessive)	wrinkled 	green 	white 	terminal 	pinched 	yellow 	short 

شکل ۱-۲. نظریه ذرات قابل توارث. یکی از تصورات اصلی گرگور مندل این بود که محتوای ژنتیکی

یک ارگانیسم شامل بسته‌های مجزایی از اطلاعات است که هر کدام مسئول یک صفت قابل مشاهده‌ی مجزا است. در شکل هفت صفت مربوط به گیاه نخودفرنگی نشان داده شده است، که مندل در طی آزمایشات خود مطالعه کرده بود. هر صفت دو شکل قابل مشاهده (فنوتیپ) دارد که ما اکنون می‌دانیم که توسط نسخه‌های جایگزین^۱ مربوط به آن‌ها (ال) مشخص می‌شوند. زمانی که دو نسخه‌ی جایگزین باهم در یک گیاه وجود دارند، همیشه صفت «غالب» (بالا) مشاهده می‌شود، در حالی که صفت «مغلوب» هیچ‌گاه دیده نمی‌شود.

تفکر مندل باعث راه‌اندازی یک پروژه‌ی طولانی‌مدت توسط متخصصین ژنتیک شد، این متخصصین از اصول مندل برای مطالعه‌ی هزاران صفت در انواعی از حیوانات آزمایشگاهی استفاده کردند، از این حیوانات مدل می‌توان به مگس‌ها (دروزوفیلا ملانوگاستر)، کرم‌ها^۲ و موش^۳ اشاره کرد. در اواسط قرن بیستم، متخصصین ژنتیک شروع به اعمال اصول مندل روی موجودات تک‌سلولی کردند تا رفتار ژنتیکی آن‌ها را مطالعه کنند، از این حیوانات می‌توان به باکتری اشرشیاکلی، مخمر نان و ساکارومیز سرویزیه اشاره کرد. این اصل که فنوتیپ تحت کنترل ژنوتیپ است را مستقیماً می‌توان به این موجودات ساده‌تر و سیستم ژنتیکی آن‌ها تعمیم داد.

1. Alternative versions
2. *Caenorhabditis elegans*
3. *Mus musculus*

در حالی که ژنتیک مندلی نشان‌دهنده‌ی پایه و اساس ژنتیک معاصر است، با این حال از زمان ارائه‌اش در سال‌های ۱۸۶۵ و ۱۹۰۰ دچار تغییرات زیادی شده است. برای مثال، این حقیقت که موجودات تک‌سلولی غالباً تولید مثل غیرجنسی دارند (یعنی بدون جفت‌گیری)، نشان‌دهنده‌ی این است که قوانین مندلی نیاز به تغییر دارند. علاوه بر این، این تصور که هر یک از صفات یک موجود زنده توسط یک ژن واحد ایجاد می‌شود، ساده‌انگاری است. اکثر صفات قابل مشاهده در یک ارگانیسم از همکاری تعدادی از ژن‌ها ایجاد می‌شود. در مقابل، تقریباً همه‌ی ژن‌های موجود در ژنوم یک ارگانیسم پیچیده در توسعه و حفظ اندام‌ها، بافت‌ها و فرآیندهای فیزیولوژیک نقش دارند.

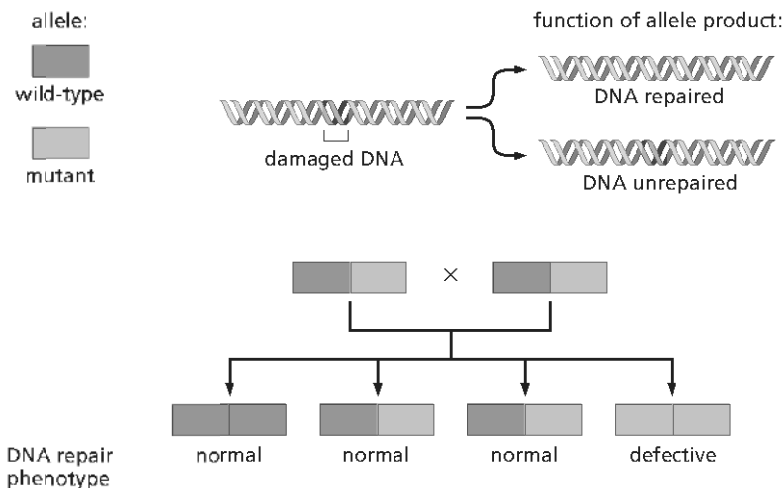
ژنتیک مندلی برای اولین بار نشان داد که اطلاعات ژنتیکی به‌صورت دابل در ژنوم گیاهان و حیوانات پرسلولی وجود دارند. مندل نتیجه گرفت که دو نسخه از ژن مربوط رنگ گل و دو نسخه از ژن مربوط به شکل نخود وجود دارد. امروزه ما می‌دانیم که این دابل بودن، به استثنای ژن‌های موجود روی کروموزوم‌های جنسی، در مورد کل ژنوم صادق است. به همین دلیل ژنوم موجودات پیچیده را دیپلوئید می‌گویند. هم‌چنین مشاهدات مندل نشان داد که دو کپی از یک ژن می‌توانند اطلاعات متضاد هم داشته باشند و هم‌چنین می‌توانند به‌صورت متفاوتی انتقال یابند. از این‌رو، یک کپی از یک ژن باعث ایجاد نخودهایی با سطح چروکیده می‌شود در حالی که کپی دیگر باعث تولید نخودهایی با سطح صاف می‌شود. در قرن بیستم این نسخه‌های متفاوت یک ژن را الل می‌نامند. یک ارگانیسم ممکن است دو الل یکسانی از یک ژن را داشته باشد که در این صورت هموزیگوت خوانده می‌شود. در مقابل، دو الل متفاوت از یک ژن را هتروزیگوت می‌نامند.

چون دو الل مربوط به یک ژن ممکن است دارای اطلاعات مخالف هم باشند، دیدگاه ما از چگونگی تعیین فنوتیپ توسط ژنوتیپ پیچیده‌تر می‌شود. مندل دریافت که در بسیاری از موارد، قدرت یک الل به الل دیگر غالب است و از این طریق ظاهر نهایی یک صفت مشخص می‌شود. برای مثال، ژنوم نخودفرنگی ممکن است برای ژن تعیین‌کننده‌ی شکل نخود هتروزیگوت باشد (حامل یک الل صاف و یک الل چروک). ولی با این حال نخودفرنگی حامل این جفت الل همواره نخودهای صافی تولید کنند. این نشان می‌دهد که الل صاف بودن غالب است و همواره الل مغلوب همتای خود را (چروک) برای تعیین فنوتیپ کنار می‌زند (شکل ۱-۲). در حقیقت، طبقه‌بندی الل‌ها به‌صورت غالب یا مغلوب، حقایق بیولوژیکی را بسیار ساده کرده است. الل‌های برخی ژن‌ها ممکن است هم‌بارز^۱ باشند که در این صورت، فنوتیپ حاصل ترکیبی از عملکرد دو الل است. مثال دیگر غالب ناکامل^۲ است که در این حالت الل غالب ممکن است حضور داشته باشد ولی به دلیل عملکرد ژن‌های دیگر در ژنوم ارگانیسم، فنوتیپ آن پنهان می‌ماند. بنابراین، غالبیت یک ژن با توانایی دیکته کردن فنوتیپ توسط آن سنجیده نمی‌شود، بلکه توسط میان‌کنش آن با دیگر نسخه‌های اللی ژن سنجیده می‌شود.

با وجود چنین تمایزاتی، رشد و توسعه‌ی تومورها نیز می‌توانند مثال‌هایی از حالت غالب و مغلوبی باشند. برای مثال، یک کلاس از الل‌ها که سلول‌ها را مستعد ابتلا به سرطان می‌کنند، نسخه‌های معیوبی از آنزیم‌های دخیل در ترمیم DNA و بنابراین حفظ تمامیت ژنوم کد می‌کنند (در فصل ۱۲ بحث خواهد شد). این الل‌های معیوب در جمعیت عمومی نسبتاً نادر هستند و عملکرد مغلوب دارند. در نتیجه حضور آن‌ها در ژنوم اکثر هتروزیگوت‌ها (با ژنوتیپ نوع وحشی یا موتانت) فاقد اثرات بالینی خواهد بود. با این حال وقتی که دو هتروزیگوت با الل‌های معیوب و مغلوب مربوط به یک ژن ترمیم DNA باهم ازدواج می‌کنند به‌طور متوسط، یک چهارم از فرزندان آن‌ها ممکن است دو الل معیوب را به ارث ببرند و به دلیل نقص ترمیم DNA در سلول‌هایشان، به انواع خاصی از سرطان‌ها مبتلا شوند (شکل ۱-۳).

1. Co-dominant

2. Incomplete dominant



شکل ۱-۳. تفاوت بین ژنوتیپ و فنوتیپ. فنوتیپ یک فرد غالباً ژنوتیپ وی را نشان نمی‌دهد. برای مثال، افرادی که برای یک صفت نرمال هستند، ممکن است در ژنوتیپ خود دارای یک آلل موتانت (معیوب) و یک آلل نوع وحشی (سالم) برای ژن مربوط به آن صفت باشند؛ این آلل موتانت نسبت به آلل نوع وحشی مغلوب است. چنین افرادی با توجه به این ژن هتروزیگوت هستند. در مثالی که در این‌جا بیان شده است، دو فردی که باهم ازدواج کرده‌اند هر دو از نظر فنوتیپی نرمال هستند ولی برای یک ژن کدکننده‌ی آنزیم ترمیمی DNA هتروزیگوت‌اند. به‌طور متوسط، از ۴ فرزند آن‌ها سه فرزندشان از نظر فنوتیپی نرمال خواهند بود و سلول‌هایشان دارای آنزیم طبیعی برای ترمیم DNA می‌شود؛ یکی از این فرزندان دو آلل نوع وحشی را به ارث می‌برد (هموزیگوت) و دو فرزند دیگر نیز مانند والدین خود هتروزیگوت خواهند بود. با این حال کودک چهارم دو آلل موتانت را به ارث می‌برد (هموزیگوت) و سلول‌های وی فاقد عملکرد ترمیمی DNAی مربوط به این ژن خواهند بود. اشخاصی که سلول‌های آن‌ها فاقد عملکرد صحیح ترمیمی DNA است، همان‌طور که در فصل ۱۲ توصیف خواهد شد، مستعد سرطان هستند.

۱-۲. ژنتیک مندلی به توصیف تکامل داروینی کمک می‌کند

در اوایل قرن بیستم مشخص نبود که چگونه آلل‌های مجزای مربوط به یک ژن به‌وجود می‌آیند. در ابتدا به نظر می‌رسید که این تنوع در محتوای اطلاعات، از آغاز تکامل در استخر ژنی مربوط به گونه‌ها وجود داشته است ولی در اوایل دهه‌ی ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰ وقتی که مشخص شد اطلاعات ژنتیکی قابل تغییرند، این تصور نیز تغییر پیدا کرد و بعدها مشخص شد که جهش‌ها مسئول تغییر محتوای اطلاعات یک ژن هستند و بنابراین می‌توانند یک آلل را تغییر دهند و یا آلل جدیدی ایجاد کنند. اللی که در اکثر افراد یک گونه وجود دارد را معمولاً نوع وحشی^۱ می‌گویند که سازگار با ساختار و عملکرد طبیعی است و به‌طور طبیعی در اکثر افراد به ظاهر سالم دیده می‌شود.

جهش‌ها به‌طور مستمر در طول دوره‌ی تکاملی یک گونه باعث تغییر ژنوم می‌شوند که این پدیده معمولاً بیش از میلیون‌ها سال طول می‌کشد. آن‌ها به‌صورت تصادفی به ژنوم و ژن‌های سازنده‌ی آن حمله می‌کنند. جهش‌ها می‌توانند با اعمال تغییراتی در ژنوم و ایجاد نسخه‌های جدیدی از ژن‌ها، تولید گونه‌هایی با فنوتیپ جدید و احتمالاً بهبود یافته کنند. نتیجه‌ی چنین جهش‌های ادامه‌داری، افزایش تدریجی تنوع ژنتیکی اعضای یک گونه در طول تاریخ تکاملی آن گونه است. به این ترتیب، مجموعه‌ای از آلل‌های موجود در ژنوم همه‌ی اعضای یک گونه (استخر ژنی این گونه) به تدریج با رشد گونه دچار هتروزیگوسیتی بیش‌تری می‌شود.

1. Wild type

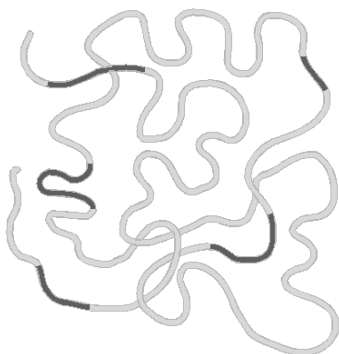
این بدان معنی است که گونه‌های قدیمی‌تر نسبت به گونه‌های جوان‌تر حامل ال‌های متفاوت بیش‌تری در ژنوم خود هستند. انسان‌هایی که متعلق به یک گونه‌ی نسبتاً جوان هستند ($> 150,000$ سال) یک سوم تنوع ژنتیکی شامپانزه‌ها را دارند، که این مطلب نشان می‌دهد که آن‌ها قدمتی حدوداً ۳ برابر بیش‌تر از ما دارند.

تنوع ادامه‌دار ال‌ها در ژنوم یک گونه که در طول میلیون‌ها سال اتفاق می‌افتد، تا حدودی توسط نیروهای انتخاب طبیعی که برای اولین بار توسط چارلز داروین مطرح شد، خنثی می‌شود. برخی از ال‌های مربوط به یک ژن ممکن است باعث یک برتری فنوتیپی نسبت به بقیه شود، بنابراین افراد دارای این ال‌ها نسبت به افراد فاقد آن دارای یک مزیت خواهند بود. حقیقت انتخاب طبیعی باعث حذف بسیاری از ال‌هایی می‌شود که توسط جهش‌های تصادفی ایجاد شده‌اند. در طولانی‌مدت، ال‌های مضر از ژنوم اعضای گونه حذف می‌شوند در حالی که ال‌های مفید افزایش می‌یابند و در نتیجه تناسب گونه به تدریج افزایش می‌یابد.

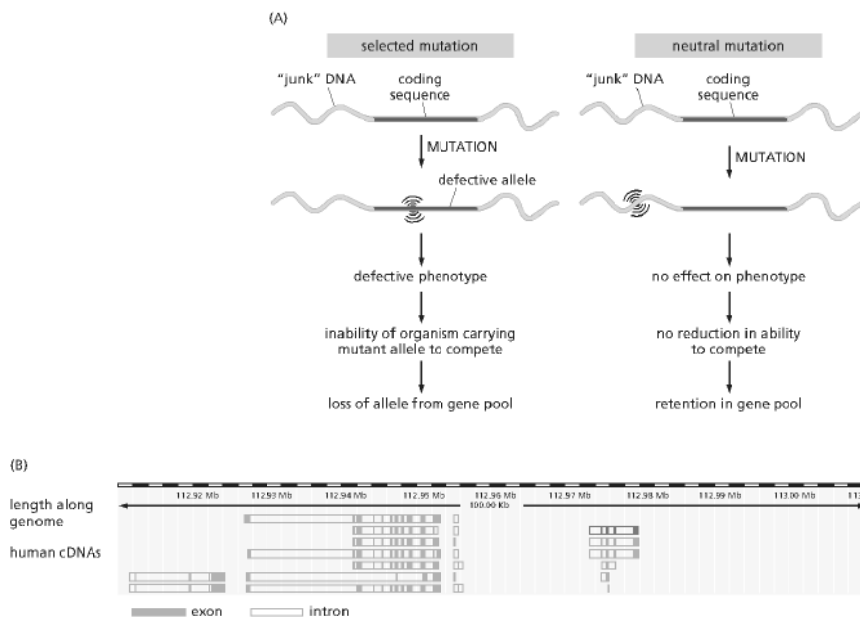
بیش از یک قرن پس از کشف دوباره‌ی نتایج مندل و احیای ژنتیک مندلی، مشخص شد که بخش عمده‌ای از اطلاعات ژنتیکی در ژنوم انسان (ژنوم اکثر پستانداران) به نظر نمی‌رسد که روی فنوتیپ تأثیری داشته باشند و غالباً مرتبط با ژن‌های خاصی نیستند. این توالی‌های غیر کدکننده در ژنوم را «DNA بی‌هوده»^۱ می‌نامند (شکل ۴-۱). فقط حدود ۱/۵٪ از DNA ژنومی یک پستاندار حامل اطلاعاتی است که ساختارهای پروتئینی را کد می‌کند. مقایسه‌ی اخیر توالی‌های ژنومی بین انسان، موش و سگ نشان داد که ۲٪ دیگری از ژنوم اطلاعات مهم دیگری مانند تنظیم‌کننده‌های بیان ژن و واسطه‌های دیگری را کد می‌کنند که عملکرد آن‌ها به خوبی درک نشده است.

چون جهش‌ها به‌صورت تصادفی عمل می‌کنند به همین دلیل می‌توانند هم روی ژن‌های حقیقی و هم روی DNA بی‌هوده تأثیر گذارند، ولی اکثر جهش‌ها روی توالی‌ای اثر می‌گذارند که هیچ تأثیری روی فنوتیپ سلولی یا ارگانیسم ندارد. این جهش‌ها از نظر فنوتیپی خاموش باقی می‌مانند و از منظر انتخاب طبیعی گفته می‌شود که جهش‌های خنثی‌ای هستند که هیچ مزیت و ضرری برای موجود ایجاد نمی‌کنند (شکل ۵-۱). چون ال‌هایی که توسط این جهش‌ها ایجاد می‌شوند خاموش‌اند، به همین دلیل توسط متخصصین ژنتیک اولیه که کار آن‌ها وابسته به بررسی فنوتیپ بود، تشخیص داده نمی‌شدند. با این حال با ظهور تکنیک‌های تعیین توالی DNA، مشخص شد که میلیون‌ها جهش خاموش از نظر عملکرد می‌توانند در سرتاسر ژنوم یک موجود مثل انسان وجود داشته باشند. ژنوم هر انسان حامل مجموعه‌ی منحصربه‌فردی از این تغییرات ژنتیکی خاموش از نظر عملکرد است. اصطلاح پلی‌مورفیسم در ابتدا برای توصیف شکل و فرم افراد سالم درون یک گونه برای تمییز آن‌ها از یکدیگر استفاده می‌شد، ولی امروزه متخصصین ژنتیک از اصطلاح پلی‌مورفیسم ژنتیکی برای توصیف تفاوت‌های منحصربه‌فرد توالی DNA بین افراد که از نظر عملکردی خاموش‌اند، استفاده می‌کنند (شکل ۶-۱).

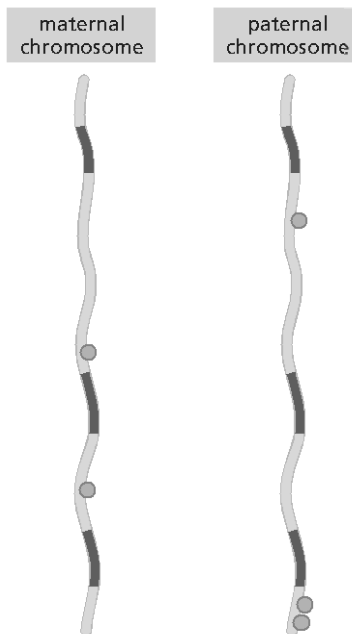
در طول دوره‌ی تکاملی، حدود ۳/۵٪ از ژنوم که عملکردهای بیولوژیکی را کد می‌کند رفتار کاملاً متفاوتی از DNA بی‌هوده نشان می‌دهد. توالی DNA بی‌هوده تحت تأثیر جهش‌هایی قرار می‌گیرند که هیچ تأثیری روی بقای موجود زنده ندارد، در نتیجه جهش‌های بی‌شماری که در توالی غیر کدکننده‌ی ژنوم اتفاق می‌افتند، ترمیم نشده و در طول تاریخ تکاملی تجمع می‌یابند. در مقابل، جهش‌هایی که توالی کدکننده را تحت تأثیر قرار می‌دهند معمولاً منجر به از دست رفتن عملکرد و در نتیجه از دست رفتن بقای موجود زنده می‌شوند، بنابراین این جهش‌ها توسط انتخاب طبیعی حذف می‌شوند. این پدیده نشان می‌دهد که چرا توالی ژنتیکی کدکننده‌ی فنوتیپ بیولوژیکی در طول دوره‌ی تکاملی دچار تغییرات بسیار اندکی می‌شود (کادر ۱-۱).



شکل ۴-۱. توالی بیولوژیکی مهم در ژنوم انسان. ژنوم انسان را می‌توان به عنوان مجموعه‌ای از جزایر نسبتاً کوچکی از توالی بیولوژیک مهم (حدود ۳/۵٪ از کل ژنوم، قرمز) که در میان دریایی از DNAهای بیپه‌ده قرار دارند (زرد)، دانست. نسبت توالی‌های دارای اطلاعات بیولوژیکی مهم تا حد زیادی در این شکل بزرگ‌نمایی شده است (با گذشت زمان، ژن‌هایی که به نظر می‌رسد نقش مهمی در سلول و فیزیولوژی ارگانیسم دارند و گونه‌های خاصی از RNAهای غیرکدکننده را تولید می‌کنند، در بین نواحی ژنی قرار گرفته‌اند، از این‌رو طبقه‌بندی سایر توالی‌های ژنوم انسان که بین ۲۱۰۰۰ ژن کدکننده‌ی پروتئین قرار دارند، به عنوان توالی بیپه‌ده، ساده‌انگاری است).



شکل ۵-۱. جهش‌های خنثی و تکامل. (A) توالی کدکننده‌ی (قرمز) اکثر ژن‌ها در گذشته‌ی تکاملی دور بهینه‌سازی شده‌اند. از این‌رو، اکثر جهش‌هایی که توالی آمینواسیدی و در نتیجه ساختار پروتئین (چپ) را تحت تأثیر قرار می‌دهند، باعث تولید آلل‌هایی می‌شوند که می‌توانند بقای موجود زنده را به خطر بیندازند. به همین دلیل این جهش‌ها به احتمال زیاد از ژنوم حذف می‌شوند. در مقابل جهش‌هایی که DNA بیپه‌ده (زرد) را مورد هدف قرار می‌دهند هیچ اثری روی فنوتیپ ندارند و بنابراین در ژنوم باقی می‌مانند (راست). این توضیح می‌دهد که چرا با گذشت زمان‌های طولانی، توالی‌های کدکننده‌ی DNA به آهستگی تغییر می‌کنند در حالی که توالی‌های غیرکدکننده‌ی DNA با سرعت بیش‌تری دچار تغییر می‌شوند. (B) قطعه‌ای ۱/۱۰ مگابازی از کروموزوم شماره ۱ انسان که به‌طور تصادفی انتخاب شده است (از جفت باز ۱۱۲۹۱۲۲۸۶ تا جفت باز ۱۱۳۰۱۲۲۸۵) و دارای ۴ ژن است، نشان داده شده است. هر کدام از چند جزیره (مستطیل) که به احتمال زیاد بخشی از مولکول mRNA خواهند بود (یعنی اگرژون) و مقدار زیادی از توالی‌های بین آن‌ها (یعنی اینترون) که به نظر نمی‌رسد که حامل اطلاعات بیولوژیکی خاصی باشند، تشکیل شده‌اند (شکل ۱۶-۱). اکثر توالی‌های DNA بین ژنی با هیچ عملکرد بیولوژیکی‌ای مرتبط نیستند.



شکل ۶-۱. تنوع پلی مورفیک در استخر ژنی انسان! چون اکثر DNA ژنومی انسان هیچ اطلاعات بیولوژیکی مهمی را کد نمی کند (زرد)، به همین دلیل تعداد زیادی از تفاوت های ظریفی (پلی مورفیزم) در توالی ژنومی تجمع می یابند که از نظر فنوتیپی خاموش اند (شکل ۵-۱). چنین پلی مورفیزم هایی طبق اصول مندل به ارث می رسند، ولی حضور آن ها در ژنوم فقط توسط تکنیک های مولکولی مانند توالی یابی DNA مشخص می شود. نقاط سبز نشان دهنده تفاوت های موجود در توالی روی یک کروموزوم با توالی رایج در استخر ژنی همان کروموزوم است. برای مثال توالی رایج روی قسمتی از ژنوم می تواند TAACTGG باشد در حالی که تعداد کمی از افراد نیز ممکن است حامل TTACTGG در همان منطقه کروموزومی باشند و پلی مورفیزم ایجاد شود. حضور یک پلی مورفیزم روی یک کروموزوم (و نه کروموزوم دیگر) نشان دهنده ی منطقه ی هتروزیگوسیتی است، با وجودی که ژن مجاور آن (قرمز) ممکن است دارای نسخه های الی یکسانی روی هر دو کروموزوم باشد و بنابراین نشان دهنده ی هموزیگوسیتی باشد.

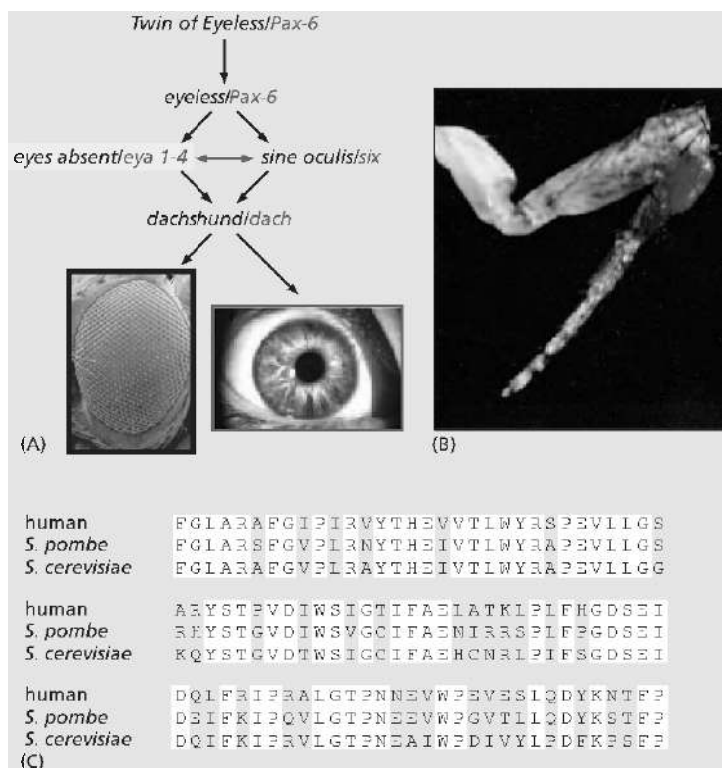
کادر ۱-۱. نیروهای تکاملی محافظت شدن از ژن های خاصی را دیکته می کنند.

بسیاری از ژن ها رمزکننده ی صفات سلولی هستند که برای بقای سلول ضروری اند. این ژن ها نیز همانند دیگر ژن های موجود در ژنوم می توانند دچار جهش شوند و توالی جدیدی از آن ها ایجاد شود. انتخاب طبیعی این توالی های جدید را امتحان می کند که آیا فنوتیپ حاصله نسبت به فنوتیپ قبلی دارای مزیت است یا نه.

توالی های ژنی که برای بقای سلول و بنابراین ارگانیسم مورد نیازند، تقریباً صدها میلیون سال پیش به حالت بهینه ی خود رسیده اند. در نتیجه، اکثر تغییر توالی های بعدی که در توالی ژن ها صورت می گیرد زیان بار بوده و می توانند بقای سلول و ارگانیسم را به خطر بیندازند. این ال های دارای جهش به زودی حذف می شوند چون ارگانیسم های حامل این جهش نمی توانند تولید مثل کنند. این موضوع توضیح می دهد که چرا توالی اکثر ژن ها در طول زمان های طولانی تکاملی، به شدت حفظ شده باقی مانده اند. به بیان صحیح تر، ساختار پروتئین های کد شده توسط آن ها به شدت محافظت شده باقی مانده است.

در حقیقت اکثر پروتئین های موجود در سلول های ما که برای بقای سلول نیز مورد نیازند، در طول تکامل یوکاریوت های تک سلولی ایجاد شده اند. این نظریه با مشاهدات متعددی که نشان می دهند بسیاری از پروتئین های ما به وضوح دارای همتایان قابل تشخیص در یوکاریوت های تک سلولی مانند مخمر نان هستند، تقویت می شود. مجموعه ی بزرگ دیگری از ژن ها و پروتئین های محافظت شده را می توان به حیوانات چند سلولی (متازوا) اولیه نسبت داد، این ژن ها باعث رشد و نمو اندام های خاص و فیزیولوژی ارگانیسم می شوند. از این رو، گروه بزرگ دیگری از ژن ها و پروتئین های ما در کرم ها و مگس ها وجود دارند (شکل ۷-۱). زمانی که جد تمام پستانداران حدود ۱۵۰ میلیون سال پیش به وجود آمد، تقریباً همه ی ویژگی های بیولوژیکی و مولکولی موجود در پستانداران معاصر در همان زمان توسعه یافته بود. این حقیقت که آن ها به میزان اندکی در طول این مدت دچار تغییر شده اند نشان دهنده ی بهینه شدن آن ها در طول این مدت بوده است. این موضوع توضیح می دهد که چرا امبریونز، فیزیولوژی و بیوشیمی همه ی پستانداران بسیار به هم شبیه اند، و در واقع آن قدر به هم شبیه اند که می توان نتایج حاصل از آزمایش روی موش ها را به بیولوژی انسان ها تعمیم داد.

کادر ۱-۱. نیروهای تکاملی محافظت شدن از ژن‌های خاصی را دیکته می‌کنند.



شکل ۷-۱. حفاظت خارق‌العاده از عملکرد ژن. آخرین جد مشترک مگس‌ها و پستانداران بیش از ۶۰۰ میلیون سال پیش می‌زیسته است. ساختار چشم مگس‌ها (یا مثلاً بندپایان) با ساختار چشم پستانداران کاملاً متفاوت است. با این وجود ژن‌های کنترل‌کننده‌ی تکامل آن‌ها [ژن فقدان چشم^۱ در مگس و ژن Pax6/small eye در موش] قابل تعویض باهم هستند (ژن سالم مربوط به یک ارگانیسم را می‌توان با ژن موتانت مربوط به ارگانیسم دیگر تعویض کرد و عملکرد طبیعی را به ارگانیسم دارای جهش بازگرداند). (A) بنابراین ژن‌های کدکننده‌ی اجزای مسیر انتقال پیام که در پایین دست این تنظیم‌کننده‌ها قرار دارند باعث تکامل چشم می‌شوند (سیاه برای مگس و صورتی برای موش)، به شدت حفاظت شده‌اند و هم‌چنین قابل تعویض نیز هستند. (B) بیان ژن موشی Pax6/small eye (همانند eye less مربوط به دروزوفیلا) در موقعیت نامناسبی^۲ از جنین مگس باعث ظهور چشم در پای مگس می‌شود، که نشان‌دهنده‌ی قابل تعویض بودن دو ژن است. (C) حفاظت از عملکرد ژنتیکی در طول پروسه‌ی تکاملی، توسط توالی آمینواسیدی مربوط به پروتئین‌های همولوگ مشخص می‌شود. در این شکل، توالی آمینواسیدی مربوط به یک پروتئین انسان، با توالی آمینواسیدی پروتئین‌های مرتبط در دو گونه‌ی مخمر (*S. pombe* و *S. cerevisiae*) نشان داده شده است.

1. Eye less

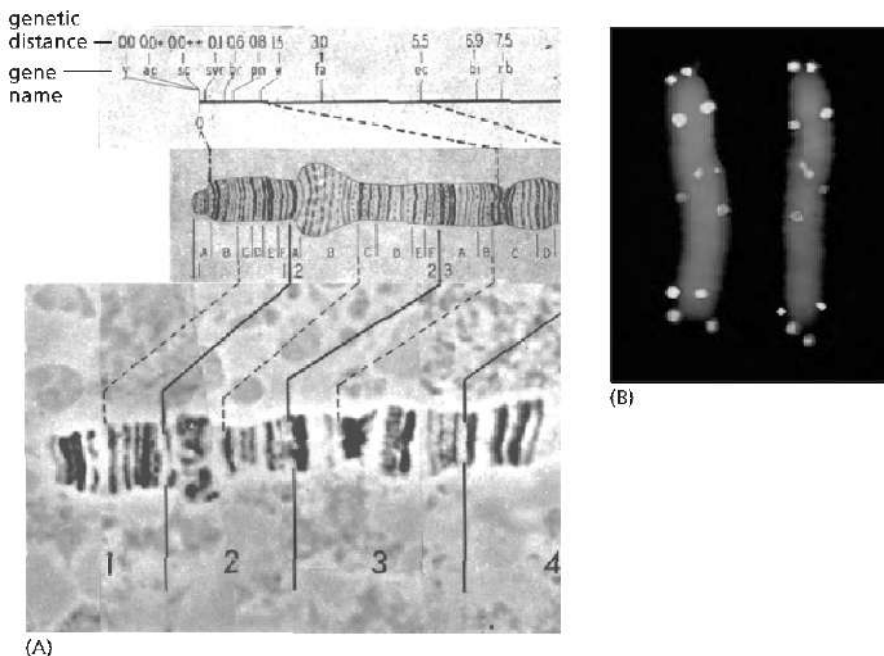
2. Ectopic

۳-۱. ژنتیک مندلی چگونگی رفتار ژن‌ها و کروموزوم‌ها را رهبری می‌کند

در دهه‌ی اول قرن بیستم مشخص شد که قوانین ژنتیکی مندلی با عملکرد کروموزوم‌ها که زیر میکروسکوپ نوری دیده می‌شود هم‌خوانی دارد. هم‌چنین مشخص شد که هم ژن‌های مندلی و هم کروموزوم‌ها به‌صورت جفت وجود دارند و نیز تعیین گردید که یک مجموعه‌ی یکسانی از کروموزوم‌ها تقریباً در همه‌ی سلول‌های یک موجود پیچیده حضور دارند. این آرایه‌ی کروموزومی که کاریوتیپ نامیده می‌شود، هر بار که سلول وارد چرخه‌ی رشد و تقسیم می‌شود دو برابر می‌شود.

هم‌خوانی بین رفتار ژن‌ها و کروموزوم‌ها باعث این حدس شد که بسته‌های اطلاعاتی مرموز که ژن نامیده می‌شوند توسط کروموزوم‌ها حمل می‌شوند و این حدس در آینده‌ی نزدیک به طرق مختلفی تأیید شد. سپس مشخص شد که هر کروموزوم مجموعه‌ی منحصربه‌فردی از ژن‌های مربوط به خود را به‌صورت آرایه‌ی خطی حمل می‌کند. امروزه مشخص شده است که چندین هزار ژن می‌توانند در طول یک کروموزوم پستانداران قرار گیرند (کروموزوم شماره یک انسان که بزرگ‌ترین کروموزوم است حدود ۳۱۴۸ ژن مجزا دارد). در واقع طول هر کروموزوم که در زیر میکروسکوپ قابل مشاهده است، تقریباً با تعداد ژن‌هایی که حمل می‌کند متناسب است.

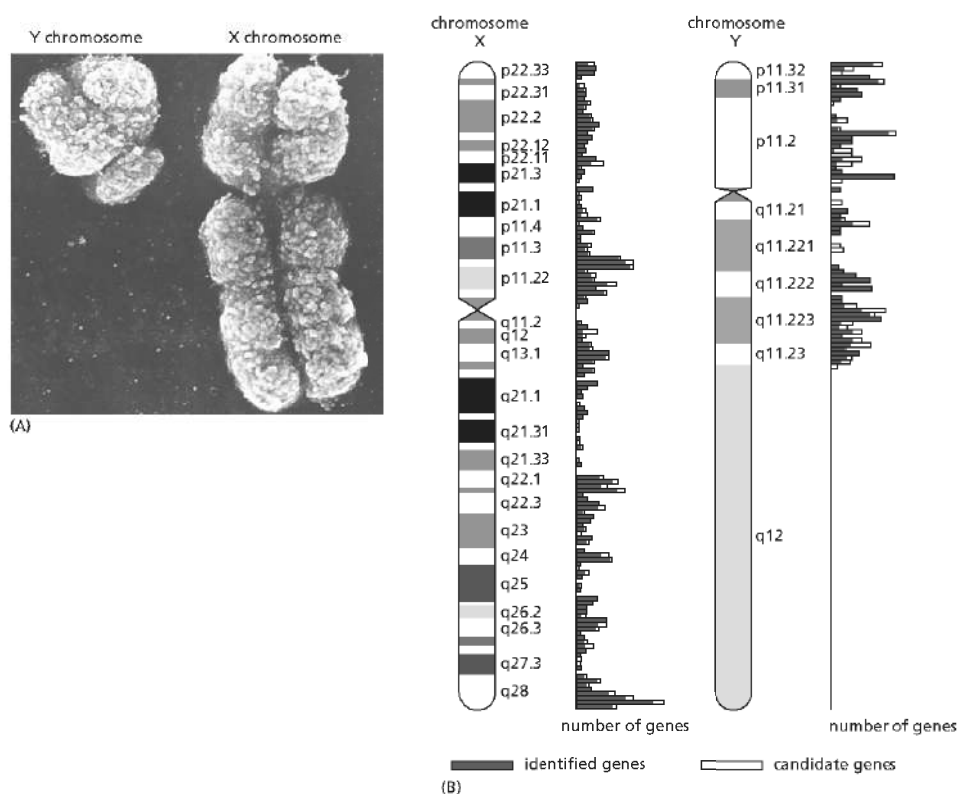
هر ژن در طول یک کروموزوم خاصی دارای یک جایگاه مشخصی است که این جایگاه به نام لوکوس ژنتیکی (Genetic locus) خوانده می‌شود. متخصصین ژنتیک در طول قرن بیستم تلاش‌های زیادی را برای تعیین محل ژن‌ها روی کروموزوم‌ها انجام دادند (شکل ۸-۱). اکثر سلول‌های سراسر بدن حالت دیپلوئیدی دارند ولی این حالت در سلول‌های جنسی، اسپرم و تخمک وجود ندارد. این سلول‌ها تنها یک کپی از هر کروموزوم و ژن را دارند و بنابراین هاپلوئید خوانده می‌شوند. در طول تشکیل سلول‌های جنسی در بیضه و تخمدان، هر جفت از کروموزوم‌ها از هم جدا شده و تنها یکی از آن‌ها (و بنابراین ژن‌های مربوط به آن) به‌صورت تصادفی وارد اسپرم یا تخمک می‌شود. هنگامی که یک اسپرم و یک تخمک در مراحل بعدی و در طول لقاح باهم ترکیب می‌شوند، دو ژنوم هاپلوئید باهم فیوز شده و تولید یک ژنوم دیپلوئید جدید می‌کنند. تمام سلول‌های موجود در یک ارگانیسم به‌طور مستقیم از این سلول دیپلوئید مشتق می‌شوند که اگر همه چیز به خوبی پیش رود، دقیقاً ژنوم دیپلوئید سلول را به ارث می‌برند. در یک موجود چندسلولی بزرگ مانند انسان، این بدان معنی است که یک کپی کامل از ژنوم، تقریباً در همه‌ی حدوداً $10^{13} \times 3$ سلول موجود در سرتاسر بدن وجود دارد.



شکل ۸-۱. جای‌گیری ژن‌ها در طول کروموزوم‌ها. (A) ساختار فیزیکی کروموزوم‌های غده بزاقی دروزوفیلا نقشه‌برداری شده‌اند و با استفاده از نور پراکنده و مناطق کروموزومی تیره (متراکم) الگوی باندینگ‌شان نشان داده شده است. لوکوس‌های ژنتیکی به‌صورت نقشه‌ی خطی (بالا) در طول کروموزوم‌ها امتداد پیدا کرده‌اند. این لوکوس‌ها سپس همانند بازوی چپ کروموزوم شماره ۱ دروزوفیلا که در شکل نشان داده شده است توسط نقشه‌های باندینگ فیزیکی ردیف می‌شوند. (B) در دسترس بودن پروب‌های DNA که به‌طور اختصاصی می‌توانند با ژن‌های مختلف هیبرید شوند، این امکان را می‌دهد که با نشان‌دار کردن هر پروب با رنگ‌های فلورسنت خاص یا ترکیبی از رنگ‌ها، مکان ژن‌ها در طول کروموزوم‌ها را تعیین کرد. در شکل، ۶ ژن نشان داده شده است که با استفاده از تکنیک FISH در طول متافاز، محل آن‌ها در نواحی مختلفی از کروموزوم ۵ مشخص شده است (چون کروموزوم‌ها در طول متافاز میتوز به‌صورت جفت وجود دارند به همین دلیل دو نقطه برای هر ژن نشان داده شده است).

با این بینش که ژن‌ها روی کروموزوم‌ها قرار دارند و این که یک مجموعه‌ی کامل از کروموزوم‌ها تقریباً در تمام سلول‌های بدن حضور دارند، باعث یک نتیجه‌گیری می‌شود که کم‌تر بیان شده است: ژن‌ها از طریق تأثیری که روی رفتار سلولی که در آن قرار دارند می‌توانند روی فنوتیپ ارگانیسم تأثیر گذارند. نظریه دیگری که بیان می‌کند؛ یک مجموعه‌ی واحد از ژن‌هایی که در یک منطقه‌ی آناتومیکی خاصی قرار دارند، کنترل کل توسعه و فیزیولوژی موجود را بر عهده دارند، اکنون غیرمعتبر شده است. قانون جفت بودن کروموزوم‌ها توسط برخی از کروموزوم‌های جنسی نقض شده است. در سلول‌های مربوط به پستانداران مؤنث دارای جفت، دو کروموزوم X ظاهراً مشابه وجود دارد که رفتاری مشابه اتوزوم‌ها (کروموزوم‌های غیرجنسی) دارند. اما در مردان کروموزوم X با کروموزوم Y جفت می‌شود که کوچک‌تر بوده و دارای تعداد ژن بسیار کم‌تری است. به نظر می‌رسد که در انسان‌ها کروموزوم X حامل ۹۰۰ ژن باشد در حالی که روی کروموزوم Y حدود ۷۸ ژن وجود دارد که به دلیل افزونگی^۱ فقط ۲۷ پروتئین متمایز را کد می‌کند (شکل ۹-۱).

این عدم تقارن در پیکربندی کروموزوم‌های جنسی باعث ضعف بیولوژیکی در مردان می‌شود. بسیاری از حدوداً ۹۰۰ ژنی که روی کروموزوم X وجود دارند برای توسعه و عملکرد طبیعی ضروری هستند که دو برابر بودن این ژن‌ها در کروموزوم‌های X جفت شده باعث تضمین قدرت بیش‌تر بیولوژیکی می‌شود. اگر یک کپی از ژنی که روی کروموزوم X قرار دارد دچار نقص شود (یعنی الل موتانت غیر عملکردی)، کپی دوم که روی کروموزوم X دیگر قرار دارد می‌تواند این نقص را جبران کند. مردان فاقد این سیستم محافظتی در کروموزوم‌های جنسی خود هستند. یکی از پیامدهای خوش‌خیم این قضیه کوررنگی است که چون ژن آن روی کروموزوم X قرار دارد و کدکنده‌ی پروتئین حساس به رنگ در شبکه‌ی چشم است به همین دلیل اغلب مردان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.



شکل ۹-۱. نقشه‌ی فیزیکی کروموزوم‌های جنسی انسان. (A) میکروگراف الکترونی کروموزوم‌های X و Y انسان نشان داده شده است، که همانند ۲۲ کروموزوم اتوزوم (غیرجنسی)، تعیین توالی شده‌اند. (B) این حالت اجازه می‌دهد که نقشه‌ی سیتولوژیک این کروموزوم‌ها (که توسط بررسی کروموزوم‌های رنگ‌آمیزی شده در متافاز میتوز تعیین می‌شود) با توالی DNA نشان همسان باشد. توجه داشته باشید که بازوی کوتاه کروموزوم‌های انسان با «p» و بازوی بلندشان با «q» نشان داده می‌شوند. هر کروموزوم بر اساس الگوهای باندینگ مشاهده شده به مناطق خاصی تقسیم می‌شود، و ژن‌های مجزا بر اساس آنالیزهای توالی مشخص می‌شوند (نمودار هیستوگرام در سمت راست هر کروموزوم). ژن‌های تعیین هویت شده به‌صورت میله‌های توپر (قرمز) نشان داده شده‌اند، در حالی که ژن‌هایی که هنوز عملکردشان مشخص نیست به‌صورت میله‌های توخالی نشان داده شده‌اند؛ در اکثر مناطق کروموزومی میله‌های توخالی قسمت اندکی را تشکیل می‌دهند. کروموزوم Y انسان حدود ۵۷ مگاباز طول دارد در حالی که کروموزوم X حدود ۱۵۵ مگاباز (Mb) است.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْ نِيْ بِنُوْرِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَانْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بداره نور فهم
پروردگارا، بکشای بر مادرهای رحمت را و بگستران 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.

اولین ترجمه در ایران

بیولوژی سرطان وینبرگ

(جلد دوم) ویرایش دوم

ویژه رشته‌های:

کلیه شاخه‌های ژنتیک و علوم پایه و تخصصی پزشکی

مترجم و ویراستار علمی:

دکتر آرزو صیاد (استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

مترجمین به ترتیب حروف الفبا:

مریم سیدالمحدثین (دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی)

محمد طاهری (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

مهدی طوقی (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

نگار مدیرزاده (کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز)

صبا منوچهرآبادی (کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

زیر نظر:

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

IQ3

میانبر

IQ3

پرس

کتاب‌خانه جامع

سرشناسنامه	: واینبرگ، رابرت آلن، ۱۹۴۲ - م.		
عنوان و نام پدیدآور	Weinberg, Robert A. (Robert Allan) : بیولوژی سرطان (وینبرگ) ویژه رشته‌های کلیه شاخه‌های ژنتیک و علوم پایه و تخصصی پزشکی / [رابرت آلن وینبرگ] ؛ مترجم و ویراستار علمی آرزو صیاد؛ مترجمین به ترتیب حروف الفبا مریم سیدالمحدثین ... [و دیگران] ؛ زیر نظر میرداود عمرانی. : تهران: گروه تألیفی دکتر خلیلی، ۱۴۰۰.		
مشخصات نشر	: ج. ۲: مصور، جدول، نمودار.		
مشخصات ظاهری	: دوره: 978-600-422-204-4 ؛ ج. ۱: 978-600-422-205-1 ؛ ج. ۲: 978-600-422-206-8		
شابک	: فیپا		
وضعیت فهرست نویسی	: عنوان اصلی: The biology of cancer, 2 nd . Ed, c2014.		
یادداشت	: مترجمین به ترتیب حروف الفبا مریم سیدالمحدثین، محمد طاهری، مهدی طوقی، نگار مدیرزاده، صبا منوچهرآبادی.		
یادداشت			
موضوع	سرطان - جنبه‌های مولکولی	موضوع	Cancer – Molecular aspects :
موضوع	سرطان - ژنتیک	موضوع	Cancer – Genetic aspects :
موضوع	یاخته‌های سرطانی	موضوع	Cancer cells :
شناسه افزوده	صیاد، آرزو، ۱۳۶۲ - ، مترجم، ویراستار		
شناسه افزوده	سیدالمحدثین، مریم، ۱۳۶۳ - ، مترجم		
شناسه افزوده	عمرانی، میرداود، ۱۳۴۴ -		
رده‌بندی کنگره	RC۲۶۸/۲۹ ۱۳۹۶		
رده‌بندی دیویی	۶۱۶/۹۹۴۰۷۱		
شماره کتابشناسی ملی	۴۶۷۱۳۱۵		

نام کتاب: بیولوژی سرطان وینبرگ

(جلد دوم) ویرایش دوم

مترجم و ویراستار علمی: دکتر آرزو صیاد

ناشر: گروه تألیفی دکتر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول . ۱۴۰۰

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: شباب

مدیر تولید: اقبال شرقی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

بهاء دوره: ۲۸۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه دکتر خلیلی (دفتر مرکزی): ۰۲۱-۶۶۵۶۱۶۲۱

آموزشگاه دکتر خلیلی (شعبه شریعتی): ۰۲۱-۲۲۸۵۶۶۲۰

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

تلفن: ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹

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

مدیر فروش: ۰۵۰۸۵۸۹ - ۰۹۱۲

مرکز فروش: ۰۲۱ - ۶۶۵۶۹۲۱۶

طلیحه سخن مؤلف:

علم انکولوژی مولکولی در مقایسه با دیگر حوزه‌های تحقیقات بیولوژیکی علم جدیدی است؛ آغاز آن را می‌توان به کشف مهم سال ۱۹۷۵ نسبت داد. در آن سال، آزمایشگاه هارولد وارموس و مایکل بی‌شاب در سان‌فرانسیسکو نشان دادند که ژنوم سلول‌های نرمال دارای یک ژن هستند (پرتوانکوژن) که پس از تغییر این توانایی را دارد که باعث ایجاد سرطان شود. قبل از آن زمان، ما تقریباً چیزی درباره‌ی مکانیسم مولکولی ایجاد سرطان نمی‌دانستیم.

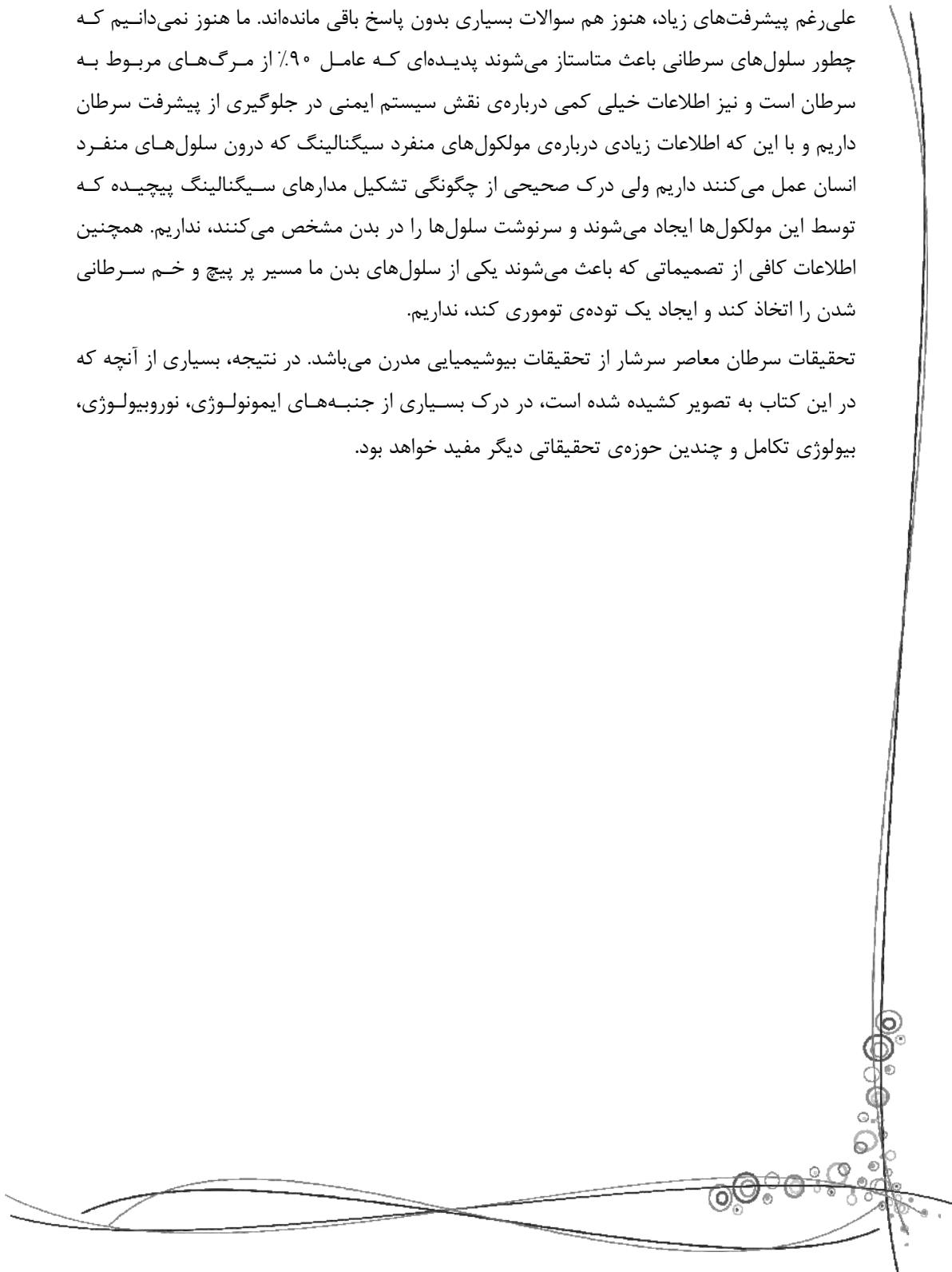
منابع علمی در مورد پاتوژنز سرطان به سرعت افزایش یافت و امروزه شاهد میلیون‌ها نشریات و مراکز پژوهشی هستیم. اکثر این اطلاعات به نظر واقعاً با ارزش می‌رسند. امروزه اطلاعات ما درباره‌ی سرطان افزایش یافته است و نمی‌توان آن را به‌عنوان یک علم مجزا تصور کرد.

قبل از یافته‌های پیشگام در سال ۱۹۷۵ ما تقریباً چیزی درباره‌ی مکانیسم سلولی و مولکولی سرطان نمی‌دانستیم. با این حال اطلاعاتی در دست بود، از آن جمله که عوامل کارسینوژن اغلب (نه همیشه) به‌عنوان موتاژن عمل می‌کنند؛ این پیشنهاد می‌کند که ژن‌های موتانت به طریقی در تکثیر غیر معمول سلول‌های سرطانی نقش دارند. همچنین آن‌که پروسه‌ی سرطان‌زایی یک فرایند طولانی مدت است و این‌که سلول‌های سرطانی استخراج شده از تومورها رفتار بسیار متفاوتی از هم‌تایان خود در بافت‌های نرمال دارند.

در حال حاضر، تقریباً پس از چهار دهه می‌دانیم که چگونه ژن‌های موتانت می‌توانند صفات سلول‌های سرطانی را رهبری کنند و چگونه صفات سلول‌های منفرد توسط رفتار تومورها تعیین می‌شود. اکثر این پیشرفت‌ها در نتیجه‌ی مطالعات آزمایشگاهی به‌دست آمده‌اند. تکنیک‌های تجزیه تحلیل ژنتیکی که در آغاز این دوره کاملاً ابتدایی بوده‌اند به مرحله‌ای پیشرفت کرده‌اند که می‌توان کل ژنوم سلول توموری را در چندین روز توالی‌یابی کرد (این وضعیت در مقایسه با شرایط سال ۱۹۷۵ که در آن توالی‌یابی اولیگونوکلئوتیدها کار بسیار دشواری بود، حیرت‌آور است). به‌دلیل نقش مهم ژنوتیپ در تعیین فنوتیپ، امروزه می‌دانیم که چرا سلول‌های سرطانی به این شیوه عمل می‌کنند. از یک سوی تفاوت‌های مولکولی در سلول‌های سرطانی صدها نوع مختلف از سرطان‌های انسان را پیشنهاد می‌کند و از سوی دیگر آنالیزهای مولکولی و بیوشیمیایی نشان دادند که در این اختلافات گیج‌کننده، محدودی صفات بیوشیمیایی و فرآیندهای بیوشیمیایی مشترک وجود دارد.

علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد، هنوز هم سوالات بسیاری بدون پاسخ باقی مانده‌اند. ما هنوز نمی‌دانیم که چطور سلول‌های سرطانی باعث متاستاز می‌شوند پدیده‌ای که عامل ۹۰٪ از مرگ‌های مربوط به سرطان است و نیز اطلاعات خیلی کمی درباره‌ی نقش سیستم ایمنی در جلوگیری از پیشرفت سرطان داریم و با این که اطلاعات زیادی درباره‌ی مولکول‌های منفرد سیگنالینگ که درون سلول‌های منفرد انسان عمل می‌کنند داریم ولی درک صحیحی از چگونگی تشکیل مدارهای سیگنالینگ پیچیده که توسط این مولکول‌ها ایجاد می‌شوند و سرنوشت سلول‌ها را در بدن مشخص می‌کنند، نداریم. همچنین اطلاعات کافی از تصمیماتی که باعث می‌شوند یکی از سلول‌های بدن ما مسیر پر پیچ و خم سرطانی شدن را اتخاذ کند و ایجاد یک توده‌ی توموری کند، نداریم.

تحقیقات سرطان معاصر سرشار از تحقیقات بیوشیمیایی مدرن می‌باشد. در نتیجه، بسیاری از آنچه که در این کتاب به تصویر کشیده شده است، در درک بسیاری از جنبه‌های ایمونولوژی، نوروبیولوژی، بیولوژی تکامل و چندین حوزه‌ی تحقیقاتی دیگر مفید خواهد بود.



طلیحه سخن مترجم:

رخداد سرطان، مکانیسمی بسیار پیچیده دارد که تا امروز با وجود تمامی پیشرفت‌های شگرفی که در این حیطه انجام شده است، هنوز بسیار مبهم و نامشخص است. سیل عظیم مقالات سال‌های اخیر در زمینه اساس سلولی مولکولی، راهکارهای پیشگیری، تشخیص، درمان و پیگیری سرطان همگی بر ناشناختگی و اهمیت آن دلالت دارد.

نویسنده و محقق توانمند این اثر ارزشمند، که ویرایش دوم آن را بعد از سال‌ها در سال ۲۰۱۴ منتشر کرد، موفق شده است که بسیار هنرمندانه و قابل فهم، انتقال مفاهیم پایه و اساس ژنتیکی طبیعی و غیرطبیعی سلول‌ها را تا مباحث بسیار تخصصی درمان بسط دهد. در واقع این کتاب درک ما را درباره‌ی اساس مولکولی، سلولی و مکانیسم‌های دخیل در سرطان افزایش می‌دهد و با رویکردی متفاوت تازه‌های این شاخه تخصصی را مطرح می‌نماید.

باید در نظر داشت که کتاب پیش رو برخلاف نام ساده «بیولوژی سرطان» بسیار پیشرفته و تخصصی نگاشته شده است و از آنجایی که بسیاری از مخاطبان این کتاب احتمالاً دانشجویان ارجمند می‌باشند، برای یادگیری بهتر آن، در صورتی که نیاز به مفاهیم ابتدایی در زمینه ژنتیک سرطان باشد، بهتر است کتاب «زیست‌شناسی مولکولی سرطان (پیکورینو)» که توسط همین انتشارات و نویسندگان به چاپ رسیده، ابتدا استفاده گردد و در ادامه به عنوان منبع پیشرفته و تخصصی تکمیلی کتاب حاضر مطالعه شود.

در انتها با تشکر از تمامی مخاطبین عزیز این اثر، خواهشمندیم پیشنهادات ارزنده‌ی خود را از طریق ایمیل زیر با ما درمیان بگذارید.

ایمیل:

ar.sayad@sbmu.ac.ir

با تشکر

گروه مترجمین

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

جلد اول:

۹.....	فصل اول: زیست‌شناسی و ژنتیک سلول‌ها و ارگانیسم‌ها.....
۴۸.....	فصل دوم: طبیعت سرطان.....
۹۳.....	فصل سوم: ویروس‌های توموری.....
۱۳۱.....	فصل چهارم: آنکوژن‌های سلولی.....
۱۶۸.....	فصل پنجم: فاکتورهای رشد، پذیرنده‌ها و سرطان.....
۲۲۴.....	فصل ششم: مدارهای سیگنالینگ سیتوپلاسمی اغلب صفات سرطان را برنامه‌ریزی می‌کنند.....
۲۹۵.....	فصل هفتم: ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور.....
۳۵۳.....	فصل هشتم: pRb و کنترل ساعت چرخه‌ی سلولی.....
۴۲۰.....	فصل نهم: P۵۳ و آپوپتوز.....
۴۹۴.....	فصل دهم: حیات ابدی: نامیرایی سلولی و تومورزایی.....

جلد دوم:

۵۵۳.....	فصل یازدهم: تومورزایی چندمرحله‌ای.....
۶۳۹.....	فصل دوازدهم: حفظ یکپارچگی ژنوم و ایجاد سرطان.....
۷۱۷.....	فصل سیزدهم: دیاگنایک جایگزین مونولوگ: میانکنش‌های هتروتیپیک و زیست‌شناسی آنژیوژنز.....
۷۹۵.....	فصل چهاردهم: تهاجم و متاستاز.....
۸۹۴.....	فصل پانزدهم: کنترل جمعیت: ایمونوترابی و ایمونولوژی تومور.....
۹۸۸.....	فصل شانزدهم: پرتودرمانی سرطان.....
۱۰۸۰.....	واژه‌نامه.....
۱۱۳۳.....	واژه‌یاب فارسی.....
۱۱۳۷.....	Index.....

تومورزایی چند مرحله‌ای

در بقای افراد و نژادهای اصلاح، در خلال کشمکش‌های مداوم برای زندگی، ما یک شکل قدرتمند و همیشه فعال انتخاب را می‌بینیم. چارلز داروین، زیست شناس، ۱۸۵۹

تشکیل تومور، یک فرآیند پیچیده است که معمولاً طی چندین دهه ایجاد می‌شود. سلول‌های طبیعی از طریق فرایندی که **پیشرفت تومور** نامیده می‌شود، به سلول‌هایی با فنوتیپ کاملاً نئوپلاستیک تکامل می‌یابند. این فرایند در مکان‌های بی‌شماری در سراسر اندام‌های طبیعی انسان رخ می‌دهد و همان‌طوری‌که ما بزرگ‌تر می‌شویم، بیش‌تر و بیش‌تر پیشرفت می‌کند. این فرایند به ندرت در یک مکان مشخص به اندازه کافی پیشرفت می‌کند تا ما از محصول نهایی آن (توده توموری که از نظر بالینی قابل تشخیص است) آگاه شویم.

پیشرفت تومور توسط مجموعه جهش‌های پی‌درپی تصادفی و تغییرات اپی‌ژنتیک DNA که ژن‌های کنترل‌کننده تکثیر سلولی، بقا و دیگر صفات مرتبط با فنوتیپ سلول‌های بدخیم را تحت تأثیر قرار می‌دهد، هدایت می‌شود. پیچیدگی این فرایند اثر تکامل را منعکس می‌کند که موانعی را بین سلول‌های طبیعی و مشتقات بسیار نئوپلاستیک آن‌ها بوجود آورده است. بر این اساس، تکمیل هر مرحله در پیشرفت تومور می‌تواند به عنوان یک تخریب موفق مانع دیگری در نظر گرفته شود که در صورت سالم بودن می‌توانست از پیشرفت یک کولون از سلول‌های پیش‌بدخیم جلوگیری کند.

ممکن است گمان شود که این موانع نتیجه فرآیندهای تکاملی نسبتاً جدید باشند. شاید (ممکن است تصور کنیم) نیروهای تکاملی در ابتدا برای ساختار و فیزیولوژی اندام‌های پیچیده جانوران پرسلولی عمل می‌کردند و بعد از اتمام این کار، سپس به منظور کاهش خطر ابتلا به سرطان، سرهم‌بندی کردن این برنامه‌ها را پیش بردند.

با این حال، سناریوی دیگر بسیار محتمل‌تر است: خطر ابتلا به تکثیر سلولی غیرقابل کنترل، همراه همیشگی جانوران پرسلولی از ابتدای پیدایش آن‌ها یعنی حدود ۶۰۰ میلیون سال پیش بوده است. حتی در جانداران پرسلولی ساده نیز اعطای مجوز تکثیر به یکی از سلول‌های تشکیل دهنده‌ی بافت می‌تواند منجر به تکثیر افسار گسیخته‌ی سلول شده و باعث پدیده‌ای شود که به آن سرطان می‌گوییم. در نتیجه، بوجود آمدن دفاع‌هایی در برابر سرطان بایستی (به‌طور مشترک) با تکامل پیچیدگی ارگانیسمی همراه بوده باشد.

در بسیاری از فصول قبلی، سیستم‌های مختلف کنترل سلولی که در مقابل سرطان دفاع می‌کنند و در طول فرایند تومورزایی از کار افتادند، مورد بحث قرار گرفتند. اکنون، ما این موضوعات مختلف را به هم ربط داده و بررسی می‌کنیم که چگونه تغییرات در این سیستم‌ها می‌توانند به تشکیل تومورهای اولیه کمک کنند. ما با تلاش برای ارزیابی دامنه مشکل دم‌دست شروع می‌کنیم: چه تعداد تغییرات مختلف در سلول‌ها و بافت‌ها باید صورت گیرد تا سرطان در انسان تشکیل شود؟

۱-۱۱. اکثر سرطان‌های انسانی طی چندین دهه توسعه می‌یابند

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که سن عامل بسیار مهمی در بروز سرطان است. در ایالات متحده، خطر مرگ ناشی از سرطان کولون در یک مرد ۷۰ ساله نسبت به یک پسر ۱۰ ساله به اندازه ۱۰۰۰ برابر بیش‌تر است. این امر، به خودی خود پیشنهاد می‌کند که این نوع سرطان و (با تعمیم معنی) بسیاری از سرطان‌های شایع دیگر در بزرگسالان (شکل ۱-۱۱) به سال‌ها و یا حتی چندین دهه جهت توسعه نیاز دارند.

یک اندازه‌گیری مستقیم‌تر از این رویداد، توسط بروز سرطان‌های ریه در میان مردان ایالات متحده آمریکا ارائه شده است. سیگارکشیدن در میان این گروه تا زمان جنگ جهانی دوم نسبتاً غیرمعمول بود، زمانی که تعداد زیادی از مردان برای اولین بار این عادت را به دست آوردند، تا حدودی بوسیله سیگارهایی تشویق می‌شدند که درحین خدمت در نیروهای مسلح به عنوان بخشی از جیره غذایی خود دریافت می‌کردند. سی سال بعد، در اواسط دهه ۱۹۷۰، میزان ابتلا به سرطان ریه به‌طور سرسام‌آوری افزایش یافت (شکل ۱-۲). در همان زمان، مصرف سیگار در سراسر جهان گسترش یافت و در سال ۱۹۹۰ به اوج خود رسید، این موضوع منجر به تخمینی شد که مرگ و میر سرطان ریه در جهان (که در حال حاضر از ۱/۱ میلیون مرگ در سال تجاوز کرده است) اواسط قرن بیست و یکم به اوج خود خواهد رسید. به نظر می‌رسد در مناطق دیگر جهان خارج از ایالات متحده، تاخیر حدود ۳۵ ساله بین افزایش مشخص در مصرف سیگار و شروع موارد زیاد سرطان ریه نیز صادق است.

شروع دیر هنگام اکثر سرطان‌ها عواقب مهم و غیرمنتظره‌ای در بهداشت عمومی دارد: درمان تمامی سرطان‌ها اثر نسبتاً کوچکی در طول عمر مورد انتظار خواهد داشت. حدود یک دهه قبل از این که اکثر افراد به اندازه کافی طولانی زندگی کنند تا دچار سرطان شوند، اغلب با بیماری‌های دیگری مانند بیماری‌های قلبی از پای در می‌آیند. برآوردی که در سال ۱۹۹۰ بر اساس مرگ و میر ناشی از سرطان در هلند انجام شد، نشان می‌دهد که اگر تمام این مرگ و میرها حذف شوند، امید به زندگی تنها ۳/۸۳ سال برای مردان و ۳/۳۸ سال برای زنان افزایش خواهد یافت.

اپیدمیولوژیست‌ها، فرمول‌هایی را بوجود آوردند که فراوانی سرطان‌های مختلف را به‌عنوان تابعی از سن پیش‌بینی می‌کند. این فرمول‌ها بسته به نوع سرطان نشان می‌دهند که میزان مرگ‌ومیر و بروز بیماری (میزانی که در آن بیماری تشخیص داده می‌شود) به عنوان تابعی بین α^4 تا α^7 رخ می‌دهد که در آن α نشان‌دهنده سن بیمار در زمان تشخیص اولیه است. در مجموع برای سرطان‌های ای‌پی‌تلایل، خطر مرگ ناشی از سرطان تقریباً به‌عنوان توان پنجم و یا ششم عمر سپری‌شده افزایش می‌یابد (شکل ۱-۳). توابع جبری مثل این‌ها کاملاً به‌سادگی تفسیر می‌شوند. اگر احتمال یک نتیجه با αn نشان داده شود، این بدان معنی است که $n + 1$ رویداد مستقل که هریک به‌طور تصادفی و با احتمال قابل مقایسه در واحد زمان اتفاق می‌افتد، بایستی قبل از این که نتیجه نهایی (در این مورد تشخیص تومور) حاصل می‌شود، رخ دهد. این که بروز یک بیماری مانند سرطان کولون تنها در دهه هفتم و هشتم زندگی پیشرفت می‌کند، نشان می‌دهد که هریک از این رویدادها با احتمال بسیار کم در هر سال رخ می‌دهد. به‌طور اختصاصی‌تر، هر رویداد به احتمال زیاد به‌طور متوسط هر ۱۰ تا ۱۵ سال یک‌بار رخ می‌دهد و معمولاً کل سلسله اتفاقات ممکن است به ۴۰ تا ۶۰ سال نیاز داشته باشد تا به اتمام برسد.

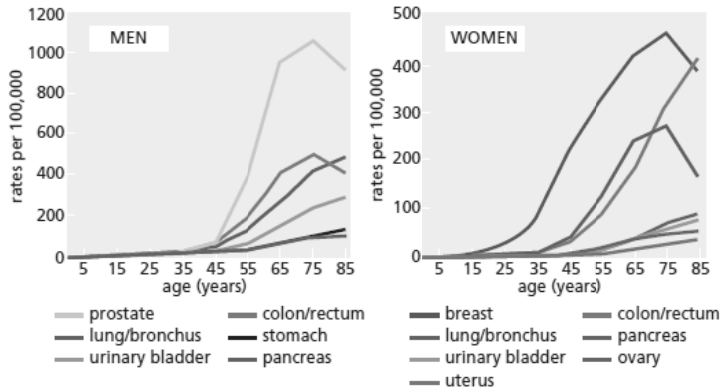
این محاسبات فقط یک برآورد بسیار تقریبی از پیچیدگی پیشرفت تومور را به ما ارائه می‌دهند. در واقع، برخی از مراحل حساس ممکن است به‌مراتب سریع‌تر از مراحل دیگر رخ دهند اما در این محاسبات روند پیشرفت تومور که تنها بازتابی از تأثیر کمترین مراحل "محدودکننده سرعت" هستند، ثبت نشدند. به این دلیل، احتمالاً تعداد واقعی وقایع مورد نیاز جهت تشکیل اکثر تومورها در واقع بالاتر از آن است که با استفاده از این فرمول α^n پیش‌بینی می‌شود. [این واقعیت را در نظر بگیرید که اواخر مرحله پیشرفت چندمرحله‌ای تومور به احتمال زیاد می‌بایستی نیاز به زمان کم‌تری برای تکمیل نسبت به اوایل مرحله آن داشته باشند به دلیل این که: (i) سلول‌ها در اواخر رشد، پس از به دست آوردن جهش‌های انکوژنیک متعدد، یاد گرفتند که چگونه سریع‌تر تکثیر کنند (با کاهش زمان هر گسترش کلونال؛ شکل ۱۵-۱۱ را ببینید) و (ii) ژنوم سلول‌ها به احتمال زیاد می‌بایستی جهش‌پذیرتر شده باشند (همان‌طور که در فصل ۱۲ مورد بحث قرار گرفت).]

علاوه بر این، وابستگی محکم تقریباً تمامی سرطان‌ها به سن، اپیدمیولوژیست‌ها را برای محاسبه میزان بروز متناسب با سن (age-adjusted incidence) وادار می‌کند که نشان می‌دهد توزیع سنی جمعیت‌های مختلف انسانی به طور قابل توجهی متفاوت است. بروز متناسب با سن محاسبه شده می‌تواند به عنوان مثال به ما بگوید که احتمال ابتلا یک زن ۶۰ ساله در ایالات متحده آمریکا به سرطان پستان در طول یک سال در مقایسه با خطر ابتلای یک زن هم سن و سالی که در مصر، قزاقستان و یا پرتغال زندگی می‌کند، چقدر است. ضمناً، اندازه‌گیری‌های بروز متناسب با سن، ما را قادر می‌سازد تا مقایسه معنی‌داری را در یک جمعیت خاص در طول یک مدت زمان طولانی انجام دهیم به عنوان مثال، خطر ابتلا به سرطان کولون متناسب با سن در جمعیت ایالات متحده آمریکا در سال ۱۹۳۰ در مقایسه با خطر ابتلا به سرطان کولون متناسب با سن جمعیت جانشین در سال ۱۹۹۰.

این نتیجه که تومورزایی، یک فرآیند چند مرحله‌ای است به ایده جالب دیگری اشاره می‌کند. فرض کنید که (۱) مجموعه‌ای از وقایع غیرمحمول به منظور پیدایش تومور نیاز می‌باشد و (۲) بسیاری از این وقایع در فرکانس‌های یکسانی در همه ما اتفاق می‌افتد. روی هم رفته، این فرضیات نشان می‌دهد همان‌طور که ما بزرگ‌تر می‌شویم، تقریباً همه ما جمعیت‌هایی از سلول‌ها را در بسیاری از مکان‌های سراسر بدن خود حمل خواهیم کرد که برخی (اما نه همه) مراحل پیشرفت تومور را به اتمام رساندند. از آنجایی که بسیاری از ما به اندازه کافی طولانی زندگی نخواهیم کرد تا برنامه کامل وقایع مورد نیاز تکمیل شود (به‌خاطر این که ما از بیماری دیگری خواهیم مرد)، هرگز متوجه شروع هر یک از این پیشرفت‌های توموری در بدن خود نخواهیم شد. [در واقع، کالبدشکافی نشان می‌دهد که تا پایان زندگی، ۶۰ تا ۷۰٪ افراد تومورهای تشخیص داده‌نشده را (مستقل از علت مرگ) حمل می‌کنند.] از این نظر، سرطان غیرقابل اجتناب است؛ اگر ما موفق به فرار از تله‌های مرگی که توسط سایر بیماری‌های معمول اعمال می‌شوند، شویم، دیر یا زود بسیاری از ما به قربانیان سرطان تبدیل خواهیم شد.

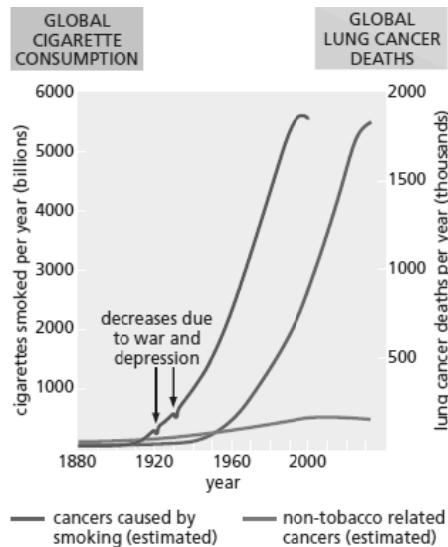
البته، برخی (ولی نه اکثر) از ما به‌طور واقعی به یک بیماری نئوپلاستیک مانند سرطان کولون مبتلا خواهیم شد. این موضوع چیز دیگری را نشان می‌دهد: درحالی که بیان α^5 یا α^6 ممکن است میانگین بروز سرطان کولون را در یک جمعیت بزرگ انسانی پیش‌بینی کند، احتمال وقایع بیماری‌زای محدودکننده سرعت که در واحد زمان اتفاق می‌افتد به‌طور چشمگیری از فردی به فرد دیگر متفاوت است و توسط استعدادهای ارثی، رژیم غذایی، شیوه زندگی (در میان متغیرهای دیگر) تحت تاثیر قرار می‌گیرد. علاوه بر این، این فرمول جبری بروز وابسته به سن خاص را در تعدادی از سرطان‌ها که به‌طور تصادفی و با افزایش سن به موازات اکثر سرطان‌های شایع در بزرگسالان افزایش نمی‌یابند را توضیح نمی‌دهد (کادر ۱-۱۱).

اپیدمیولوژی بینش مهم دیگری را در مورد ماهیت چند مرحله‌ای تومور به ما ارائه می‌دهد. اگر فرکانس مزوتلیوما را در انسان (عمدتاً توسط قرار گرفتن در معرض آزیست و همچنین سیگار کشیدن ایجاد می‌شود) و سرطان پوست در موش (توسط رنگ‌آمیزی مکرر با benzo[a]pyrene القا می‌شود) را بررسی کنیم، آشکار می‌شود که شکل‌گیری هر یک از این تومورها به یک دوره طولانی همراه با مواجه مکرر با مواد سرطان‌زا نیاز دارد و این که طول مدت این مواجه (به‌جای سن مطلق افراد در معرض و یا سنی که هنگام مواجه شروع شد) است که زمان شروع بیماری را تعیین می‌کند (شکل ۵-۱۱). در این موارد، تومورها در داخل بدن با عملکرد مواد سرطان‌زای آگزوژن به جای پیدایش خودبه‌خودی ایجاد می‌شوند؛ این مواد سرطان‌زا سرعت پیشرفت تومور را اغلب تا ده‌ها مرتبه بیش از سرعت با زمینه خودبه‌خودی افزایش می‌دهند و همچنین به نظر می‌رسد بیماری‌زایی هر یک از این تومورها قبل از این که به اتمام برسد، به برنامه مواجه از پیش تعیین‌شده نیاز داشته باشد.



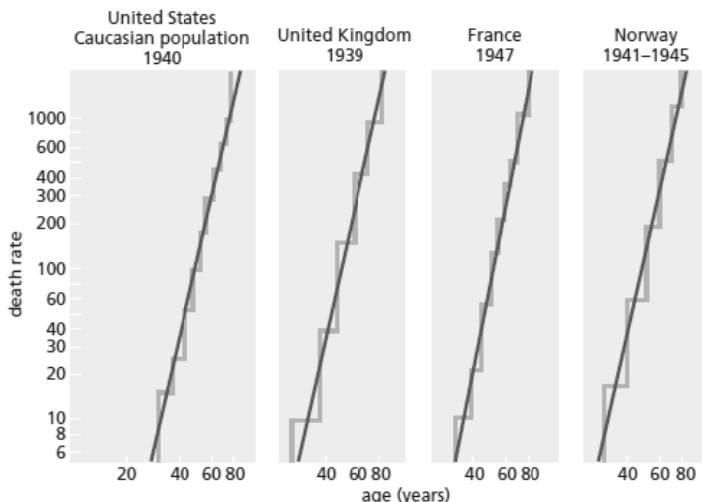
شکل ۱۱-۱ بروز سرطان در سنین مختلف

این نمودار مربوط به تشخیص انواع مختلفی از سرطان‌های اپیتلیالی است که بروز سرسام‌آور و روبه‌افزایش را با افزایش سن نمایش می‌دهد که بیان می‌کند به طور کلی فرآیند شکل‌گیری تومور جهت تکمیل شدن به چندین دهه نیاز دارد. (با کسب اجازه از W.K. Hong، گردآوری شده از SEER Cancer Statistics Review)



شکل ۱۱-۲ مصرف سیگار و سرطان ریه

این منحنی‌ها مصرف سالانه سیگار را در جهان (منحنی قرمز) با مرگ و میر ثبت‌شده و پیش‌بینی‌شده به‌علت سرطان ریه (منحنی سبز) مقایسه می‌کند. تخمین زده می‌شود مرگ و میر سالانه ناشی از سرطان ریه القا شده با تنباکو (در هزاران نفر) زمانی در دهه چهارم یا پنجم قرن بیست و یکم به اوج برسد. در طول قرن بیستم، افزایشی در برآورد مرگ و میر سرطان ریه "مربوط به غیر تنباکو" وجود داشت (منحنی آبی). تعداد دقیق این موارد معلوم نیست و بحث‌هایی وجود دارد در مورد این که چگونه بسیاری از آن‌ها منتسب به دود دخانیات غیرمستقیم هستند. (از R.N. Proctor، Nat. Rev. Cancer 1:82-86، ۲۰۰۱).



شکل ۳-۱۱ سن مرگ ناشی از انواع سرطان‌های اپیتلیال

این نمودارها مرگ و میر کلی ناشی از سرطان را از ۱۹۳۹ تا ۱۹۴۷ در چهار کشور نشان می‌دهند که در آن آمار بهداشت عمومی با دقت بالایی حفظ شده است. این نمودارهای لگ-لگ (Log-log plots) با میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردها (مرگ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر، عمودی) در سنین مختلف (افقی) شبیهی دارد که نشان می‌دهد برای ایجاد یک سرطان کشنده، تکمیل پنج یا شش رویداد محدودکننده سرعت مورد نیاز می‌باشد. به عنوان مثال، شیب ۵ نشان دهنده‌ی شش رویداد محدودکننده سرعت است که ماهیت آن توسط این آنالیز آشکار نمی‌شود. نکته جالب این است که این شیب‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای بین کشورهای مختلف مشابه است. این شیب‌ها در سرطان‌های مختلف اندکی متفاوت است (نشان داده نشده است). (از A.G. Knudson, Nat. Rev. Cancer ۱:157-162, ۲۰۱۱. چاپ‌شده توسط C.E. Nordling, Brit. J. Cancer 7:68-72, ۱۹۵۳).

۲-۱۱. هیستوپاتولوژی شواهدی از تشکیل چندمرحله‌ای تومور را فراهم می‌کند

مفهوم توسعه‌ی تومور انسانی به عنوان یک فرایند چندمرحله‌ای به وضوح در سلول‌های اپیتلیوم روده مستند شده است. سلول‌های اپیتلیال روده که حفره داخلی (لومن) دستگاه گوارش را می‌پوشانند، لایه‌ای را تشکیل می‌دهند که در اکثر مناطق ضخامتی به اندازه یک سلول دارد (شکل ۵-۱۱). این جمعیت سلول‌های اپیتلیال دائما در حال تغییر می‌باشد. هر دقیقه، ۲۰ تا ۵۰ میلیون سلول در دوازدهه انسان و یک‌دهم این میزان در کولون می‌میرند و تعداد مساوی از سلول‌های تازه تولیدشده جایگزین آن‌ها می‌شوند!

در زیر این سلول‌های اپیتلیوم غشاء پایه (لایه بازال) است که این سلول‌ها محکم به آن متصل هستند. همان‌طور که در مورد دیگر ارگان‌های اپیتلیال دیده می‌شود، این غشای پایه بخشی از ماتریکس خارج سلولی را تشکیل می‌دهد و از پروتئین‌های ترشح شده توسط سلول‌های اپیتلیال در قسمت بالا و سلول‌های استرومال قرار گرفته در زیر غشا ساخته می‌شود (شکل ۳-۲ را ببینید). سلول‌های مزانشیمی تشکیل دهنده استروما غالباً فیبروبلاست هستند، اما انواع سلول‌های دیگر از جمله سلول‌های اندوتلیال که دیواره‌های مویرگ‌ها و عروق لنفاوی را تشکیل می‌دهند و همچنین سلول‌های ایمنی (مانند ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها) نیز در اطراف پخش می‌شوند. لایه ضخیمی از عضلات صاف که مسئول حرکت دادن محتویات لومن کولون از طریق انقباضات تناوبی می‌باشد، در زیر این لایه از سلول‌های استرومال در دیواره روده قرار دارند.

لایه اپیتلیال جایگاه اکثر تغییرات پاتولوژیک مرتبط با توسعه سرطان کولون است. تجزیه و تحلیل بیوپسی کولون‌های انسانی، انواع مختلفی از حالت‌های بافتی را با توجه به سطح ناهنجاری‌ها نشان داده است که از محدوده بافت ناهنجار خفیف که به سختی از ساختار مخاط طبیعی روده (دیواره لومن کولون) قابل تشخیص است تا توده درهم از سلول‌هایی که بافت بسیار بدخیم را تشکیل می‌دهند نوسان دارد (شکل ۷-۱۱). همانند دیواره طبیعی روده، این غده‌ها از انواع مختلفی از سلول‌های متفاوت (در واقع تقریباً تمامی انواع سلول‌های موجود در بافت سالم) تشکیل می‌شوند.

برخی غده‌ها که به‌عنوان هیپرپلاستیک (hyperplastic) طبقه‌بندی می‌شوند هیستولوژی تقریباً طبیعی را نمایش می‌دهند از این حیث که سلول‌های مختلف در این غده‌ها یک ظاهر طبیعی دارند. با این حال، روشن است که در این مناطق هیپرپلازی، سرعت تقسیم سلولی سلول‌های اپی‌تلیال بسیار بالا می‌باشد و در نتیجه سلول‌های اپیتلیوم ضخیم‌تر از حد طبیعی را به‌همراه دارد. با این حال غده‌های دیگر هیستولوژی غیرطبیعی را نشان می‌دهند، و با سلول‌های اپی‌تلیالی دیگر لایه سلولی منظم مخاط طبیعی کولون را تشکیل نمی‌دهند و مورفولوژی سلول‌های مختلف که با روش‌های ماهرانه‌ای از مورفولوژی سلول‌های طبیعی خارج می‌شوند؛ به این غده‌ها دیسپلاستیک (dysplastic) گفته می‌شود (شکل ۱۵-۲ را ببینید). تومور بسیار بزرگ‌تر و ناسالم‌تر که دارای سلول‌های دیسپلاستیک بوده و افزایش ضخامت مشخص را نشان می‌دهد پولیپ (polyp) یا آدنوما (adenoma) نامیده می‌شود (شکل ۱۶-۸۲ و ۷-۱۱ را ببینید). در کولون، چندین نوع پولیپ متمایز دیده می‌شود؛ برخی از آن‌ها در امتداد دیواره کولون رشد می‌کنند، درحالی‌که پولیپ‌های دیگر توسط ساقه‌ای به دیواره کولون متصل می‌شوند. نکته مهم این است که تمامی این غده‌ها، به‌عنوان غده‌های خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شوند، از این حیث که هیچ‌یک به غشای پایه نفوذ نکرده‌اند و به بافت‌های استرومای زمینه حمله نکرده‌اند.

غده‌های غیرطبیعی‌تر که به غشای پایه و فراتر از آن حمله کرده‌اند به‌عنوان غده‌های بدخیم در نظر گرفته می‌شوند. تفاوت‌هایی بین این کارسینوماهای بسیار تهاجمی کولون و سلول‌های سرطانی مرتبط وجود دارد، بسته به این‌که آیا آن‌ها عمیقاً در لایه‌های استروما و عضلات صاف نفوذ کرده‌اند و این‌که آیا سلول‌های ناشی از این غده‌ها به مکان‌های آناتومی دوردست بدن مهاجرت کرده‌اند (متاستاز کرده‌اند)، جایی که آن‌ها ممکن است در ساختن کلونی‌های سلولی تومور جدید موفق شده باشند.

پس از مرتب کردن این غده‌ها در ترادفی از فنوتیپ‌های بافتی که از وضعیت طبیعی به وضعیت بسیار بدخیم پیشرفت می‌کنند (شکل ۷-۱۱)، ممکن است تصور کنیم که این ترادف با دقت بالایی دوره واقعی توسعه تومور را آن‌طور که در کولون انسان رخ می‌دهد، به شکل می‌کشد. در حقیقت، شواهدی که از این طرح حمایت می‌کنند کاملاً غیرمستقیم می‌باشند. برخی از تومورها ممکن است از طریق یک سری غده‌های حدواسط که اکثر آن‌ها در اینجا نشان داده شدند، به‌خوبی توسعه یابند. در روش دیگر، این امکان وجود دارد که برخی از انواع بافت‌ها که در این ترادف به عنوان حدواسط به شکل کشیده شدند به جای این‌که وسیله‌ای برای تومورهای پیشرفته‌تر باشند نقطه پایان را نشان می‌دهند. در برخی از موارد سرطان کولون، این امکان نیز وجود دارد که توسعه تومور به توانایی غده‌های اولیه در رد کردن سریع مراحل حدواسط بستگی داشته باشد. این موضوع به آن‌ها اجازه می‌دهد تا بسیار سریع‌تر نسبت به این ترادف پیشنهاد شده به نقطه بسیار بدخیم پایانی برسند. ترادف‌های مشابه برای انواع دیگر سرطان‌های اپی‌تلیال ارائه شده است (شکل ۸-۱۱ A). در موارد نادر، می‌توان به طور واقعی بافتی را پیدا کرد که در آن مراحل مختلف پیشرفت سرطان باهم وجود داشته باشند (شکل ۸-۱۱ B را ببینید)؛ با این حال، مشاهداتی مانند این موارد هیچ شواهد مستقیمی از روابط پیش‌ساز-محصول را بین انواع مختلفی از غده‌هایی که از لحاظ هیستولوژیکی غیرطبیعی هستند ارائه نمی‌کنند.

در مورد تومورهای کولورکتال، حداقل سه نوع شواهد به شدت از ارتباط پیش‌ساز-محصول بین آدنوماها و کارسینوماها پشتیبانی می‌کند. نخست، در موارد نادری می‌توان به طور واقعی کارسینومایی را مشاهده کرد که به طور مستقیم از پولیپ آدنوماتوز حاصل می‌شود (شکل ۹-۱۱ A). می‌توانیم حدس بزنیم که زائده‌هایی مانند این‌ها به طور مداوم در طول توسعه تقریباً تمامی کارسینوماهای کولون رخ می‌دهند و معمولاً این کارسینوما خیلی زود بیش از حد رشد کرده و آدنومی را که از آن به وجود آمده بود را ناپدید می‌کند.

دوم، مطالعات بالینی روی گروه‌های زیادی از بیمارانی که تحت کولونوسکوپی قرار گرفته‌اند، انجام شده است. کولونوسکوپی معمولاً جهت بررسی کولون برای پولیپ آدنوماتوزی نادر و حذف هرگونه پولیپ شناسایی شده انجام می‌شود. در یکی از این مطالعات، آن دسته از بیمارانی که پولیپ‌هایشان برداشته شدند، (در چند سال بعد) کاهشی در حدود ۸۰٪ در بروز کارسینومای کولون را تجربه کردند (شکل B ۹-۱۱). این مشاهده نشان می‌دهد که در این جمعیت از بیماران، حداقل ۸۰٪ از کارسینومای کولون از آدنومی که به آسانی قابل تشخیص و از پیش موجود بوده ناشی می‌شود؛ نسبت واقعی ممکن است بالاتر باشد به‌خاطر این که کولونوسکوپی ممکن است برخی از پولیپ‌ها را از قلم انداخته باشد. (این مشاهدات هنوز هم ثابت نمی‌کند که هر کارسینومای کولون منفرد موجود در انسان باید از یک آدنوم از پیش موجود حاصل شود).

مدرک سومی که از رابطه پیش‌ساز-محصول بین غده‌های پیش‌سرطانی و غده‌های کاملاً سرطانی پشتیبانی می‌کند از مطالعات طولی در بیماران مختلف طی یک دوره زمانی ناشی می‌شود. این حالت ممکن است در بیمارانی که دچار تومورهای پراکنده (sporadic) در اندام‌هایی مانند پوست، کولون و ریه‌های خود هستند، که جهت نظارت مکرر در دسترس‌اند انجام گیرد. (برای مثال، شکل C ۹-۱۱ را ببینید). سندرم‌های سرطان خانوادگی نیز این پیشرفت را در بیماران مختلف ثابت کرده است. به یاد بیاورید که (برای مثال) بیماری پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP؛ بخش ۷-۱۱ را ببینید) که در آن فردی که شکل جهش‌یافته‌ای از ژن سرکوبگر تومور APC را به ارث می‌برد در خطر ابتلا به ده‌ها تا بیش از هزار پولیپ در هر جایی از روده می‌باشد (شکل ۲۲-۷ را ببینید). با یک فرکانس کم اما قابل اندازه‌گیری، یکی از این پولیپ‌ها خودبه‌خود به یک کارسینوما پیشرفت خواهد کرد. (تعدد پولیپ در این بیماران و سرعت پایین تبدیل پولیپ به کارسینوما) تخمین زده می‌شود ۲/۵ رویداد در هر ۱۰۰۰ پولیپ در هر سال باشد) به طور موثری از ارتباط یک کارسینوما با یک پولیپ پیش‌ساز خاص ممانعت می‌کند.

تصور می‌شود که توسعه کارسینوماها در اندام‌های دیگر در سراسر بدن حداقل در طرح کلی به پیشرفت چندمرحله‌ای مشاهده شده در کولون شباهت داشته باشد (به عنوان مثال، شکل A ۸-۱۱ را ببینید). بسیاری از این بافت‌ها مانند پستان، معده، ریه، پروستات و پانکراس نیز غده‌هایی را نشان می‌دهند که می‌توانند هیپرپلاستیک (hyperplastic)، دیسپلاستیک (dysplastic) و آدنوماتوز (adenomatous) نامیده شوند. علاوه بر این به نظر می‌رسد این غده‌ها، پیش‌سازهای خوش‌خیم کارسینوماهایی باشند که در این اندام‌ها بوجود می‌آیند. با این حال، شواهد هیستوپاتولوژیکی که از پیشرفت چندمرحله‌ای تومور در این بافت‌ها حمایت می‌کند نسبت به کولون غالباً کم‌تر توسعه یافته است که در به‌دلیل دسترسی مناسب به روده از طریق کولونوسکوپی و عدم دسترسی نسبی به این بافت‌ها می‌باشد. (یک استثنا از این قاعده تشکیل تومور در پانکراس است که در زیر مورد بحث قرار گرفت) در مورد بافت‌های غیراپتلیالی از جمله اجزای سیستم عصبی، بافت‌های همبند و سیستم هماتوپوئیتیک، شواهد هیستوپاتولوژیکی که از پیشرفت چندمرحله‌ای تومور حمایت می‌کند حتی ناقص‌تر می‌باشند.

در واقع، تغییر هیستوپاتولوژی غده‌های بدخیم و پیش‌بدخیم عمدتاً بازتابی است از تغییراتی که در زیرمجموعه‌ای از سلول‌های تشکیل‌دهنده هر یک از این توده‌ها رخ داده است. در مورد کارسینوماها، فرض شده است که تغییر تصاعدی سلول‌های اپتلیال باعث فرایند پیشرفت تومور و تغییرات مرتبط در هیستوپاتولوژی می‌شود. دیگر انواع سلول‌های موجود در این توده‌های توموری مخصوصاً سلول‌های موجود در استروما اغلب به عنوان تماشاگران بی‌گناه (سلول‌های نرمالی که به توده تومور جذب شده‌اند و به عنوان همکار توسط سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی برای کمک به روند شکل‌گیری تومور پذیرفته شدند) به شکل کشیده می‌شوند. اما همان‌طور که در فصل ۱۳ خواهیم دید، نقش این سلول‌های ظاهراً طبیعی در شکل‌گیری تومور به مراتب پیچیده‌تر و جالب‌تر است.

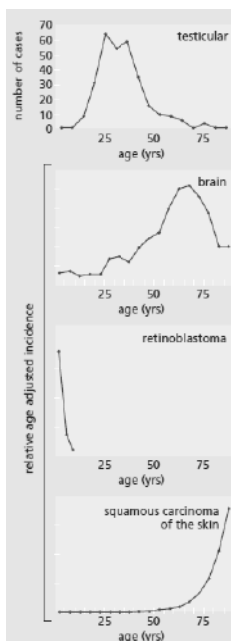
کادر ۱۱-۱ میزان بروز وابسته به سن برخی از سرطان‌ها به طور قابل توجهی از سرطان‌های معمولی در بزرگسالان متفاوت است.

همان‌طور که شکل ۱۱-۱ نشان می‌دهد بروز بسیاری از انواع سرطان‌ها به طور تصاعدی همراه با سن افزایش می‌یابد و میزان بروز به طور چشمگیری با شروع دهه ششم زندگی افزایش می‌یابد. با این حال برخی سرطان‌ها وجود دارند که به وضوح این قانون را نقض می‌کنند. همان‌طوری که در این شکل مشخص است، ابتلا به سرطان سینه در مقایسه با دیگر انواع سرطان‌های مهم بزرگسالان می‌تواند یک دهه زودتر صورت گیرد. در عین حال سرطان‌های دیگر حتی روند عجیب‌تری را نشان می‌دهند (شکل ۴-۱۱).

این رفتارهای متفاوت نشان می‌دهد که به منظور درک مکانیسم‌های حاکم بر روند تشکیل تومور و در نتیجه بروز آن، می‌بایستی به عوامل دیگری غیر از افزایش سن استناد شود. یکی از عوامل مهم، اندازه (به عنوان تابعی از سن) جمعیت سلول‌های طبیعی است که می‌تواند به عنوان پیش‌ساز سلول‌های سرطانی مورد استفاده قرار گیرد. در مورد رتینوبلاستوما به نظر می‌رسد این عامل، جمعیتی از سلول‌های پیش‌ساز تمایز نیافته شبکیه باشد که در اوایل زندگی به سلول‌های پس‌میتوزی (post-mitotic) تمایز یافته و دیگر نمی‌توانند ترانسفورم شوند، و معمولاً بعد از ۶ یا ۷ سالگی به‌طور مؤثری از تشکیل تومور ممانعت می‌کنند؛ کادر ۸،۶ را نیز ببینید. (در واقع در حدود ۸۵٪ از موارد رتینوبلاستوما تا سن ۲ سالگی تشخیص داده می‌شود.) در مورد سرطان بیضه دلایل بیولوژیکی کم‌تر روشن است اما به نظر می‌رسد که شامل جمعیتی از سلول‌های هدف باشد که به طور چشمگیری اندازه را تاحدی در اوایل زندگی تغییر می‌دهند.

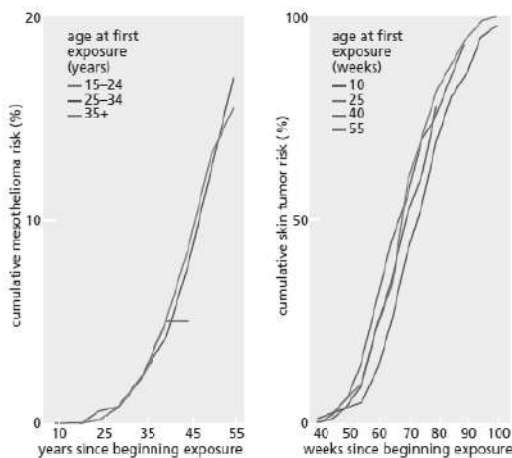
عامل دیگر، قرار گرفتن در معرض اثرات مواد سرطان‌زا (carcinogenic) است که ممکن است خطر ابتلا به سرطان را در مرحله‌ای از رشد افزایش دهد اما اثر نسبتاً کمی در زندگی دارند. به عنوان مثال، زنانی که در معرض تشعشعات ناشی از بمباران اتمی هیروشیما و ناکازاکی قرار گرفتند و در زمان بمباران ۱۰-۱۹ سال داشتند بعدها $a > 7$ برابر افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه را نشان دادند در حالی که زنانی که در آن زمان ۳۰-۳۹ سال داشتند تنها $a \sim 2.6$ برابر افزایش خطر را نشان دادند.

رتینوبلاستوما تنها یکی از مجموعه سرطان‌های کودکان است که بیماری‌زایی آن به وضوح از قوانینی پیروی می‌کند که از قوانین حاکم بر سرطان‌های بزرگسالان بسیار متفاوت می‌باشد؛ شکل‌گیری سریع آن‌ها نقش مراحل به مراتب کم‌تری را نسبت به مراحل حاکم بر سرطان‌هایی که بعداً در این فصل بحث می‌شود، پیشنهاد می‌کند. این مسائل عمدتاً حل نشده و در دست بررسی هستند.



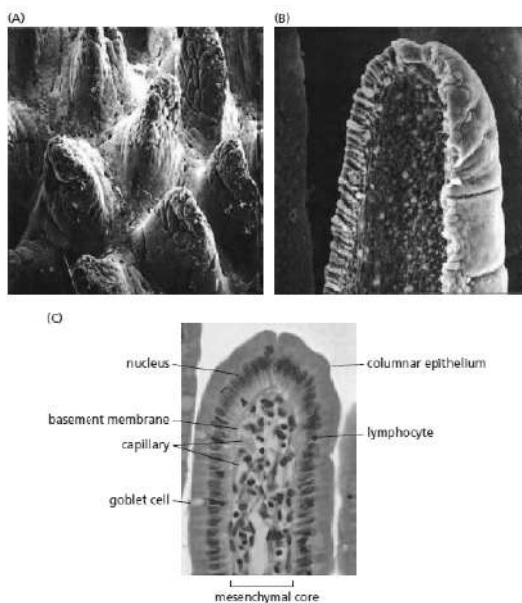
شکل ۱۱-۴ بروز سرطان به عنوان تابعی از سن

این نمودارها حاکی از آن هستند که زیر مجموعه‌ای از سرطان‌ها، میزان بروز وابسته به سن را نشان می‌دهند که به طور چشمگیری از روند ظهور اکثر سرطان‌های رایج متفاوت هستند. به غیر از سرطان بیضه، محور عمودی در تمامی موارد بروزی مربوط به بالاترین میزان بروز را نشان می‌دهد. کارسینومای سلول سنگفرشی پوست جهت نشان دادن روند بروز سرطانی که از نئوپلازی‌های بزرگسالان بسیار متداول‌تر است گنجانده شده است. (با کسب اجازه از Swedish Cancer Registry B. Westermark؛ از J. Li و همکاران، *pediatrics* 121:e1470-e1477.)



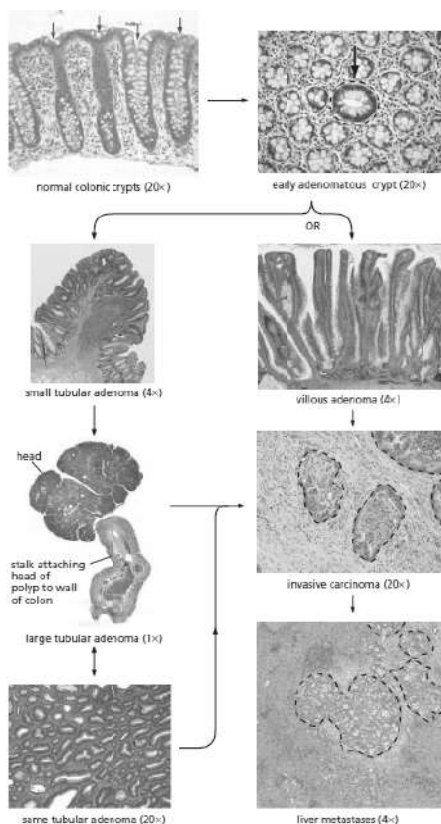
شکل ۵-۱۱ بروز سرطان و قرار گرفتن در معرض ماده سرطان‌زا

این نمودارها نشان می‌دهند که انباشت اثرات مواجهه با یک محرک سرطان‌زا به جای سنی که در آن این مواجهه آغاز شد، احتمال ابتلا به تومور قابل تشخیص را تعیین می‌کند. نمودار سمت چپ خطر تراکمی ابتلا به مزوتلیوما (توموری با دیواره مزودرمال اندام‌های بطنی و ریه‌ها) را در بین کارگران عایق کار در ایالات متحده آمریکا نشان می‌دهد که بسیاری از آن‌ها به علت شغل شان در معرض آزیست قرار گرفتند. نمودار سمت راست خطر تراکمی ابتلا به یک تومور پوستی را در موش‌های درمان شده با یک پروتکل تجربی برای القا کارسینومای سلول سنگفرشی پوست، نشان می‌دهد. (از J. Peto, *Nature* 411:390-395, ۲۰۰۱).



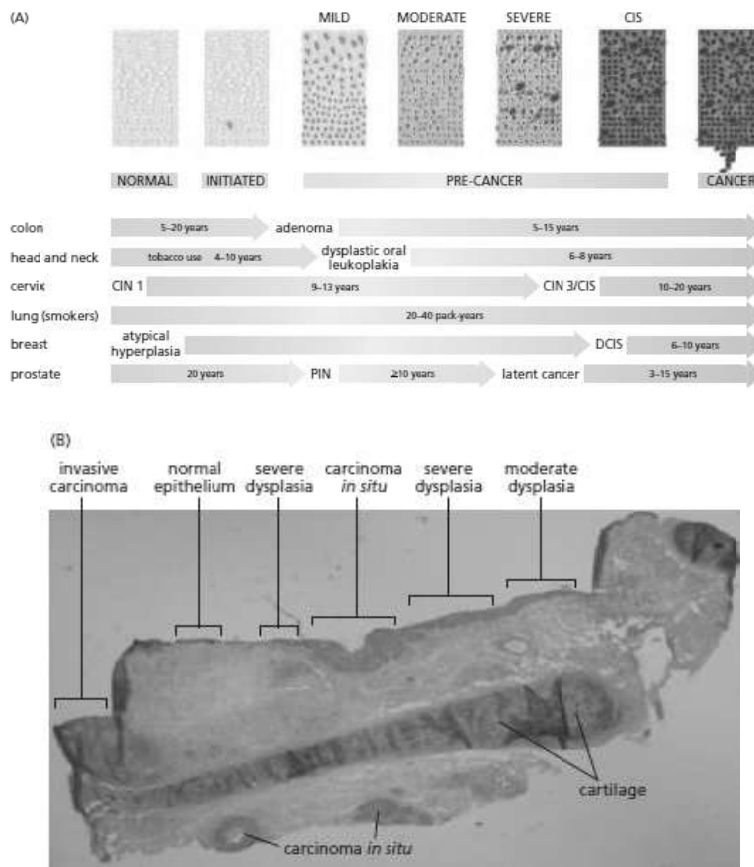
شکل ۶-۱۱ میکروآناتومی دیواره طبیعی روده

سازمان‌یابی سلول‌های اپی‌تلیال در دیواره روده کوچک و روده بزرگ (کولون) بسیار شبیه است. با این حال ویلی بیرون‌زده که در اینجا کشیده شده است فقط در روده کوچک موجود می‌باشد. (A) این میکروسکوپ الکترونی، ویلی (انگشتان) مخاط روده را در اپی‌تلیوم روده کوچک نشان می‌دهد که در فواصل منظم در داخل لومن گسترش می‌یابد. (B) هر ویلی با لایه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال پوشیده شده است. (C) هسته مرکزی هر ویلی که توسط غشای پایه از اپی‌تلیوم پوشانده جدا شده است از انواع مختلفی از سلول‌های مزانشیمی از جمله فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، پریسیت‌ها و سلول‌های مختلف سیستم ایمنی تشکیل شده است (اشاره نشده است). (A و B، با کسب اجازه از C. S. Canan, از دانشگاه Iowa Virtual Hospital, *Atlas of Microscopic Anatomy*, صفحه ۱۹۴)



شکل ۷-۱۱ تغییرات هیستوپاتولوژیک در روده بزرگ انسان

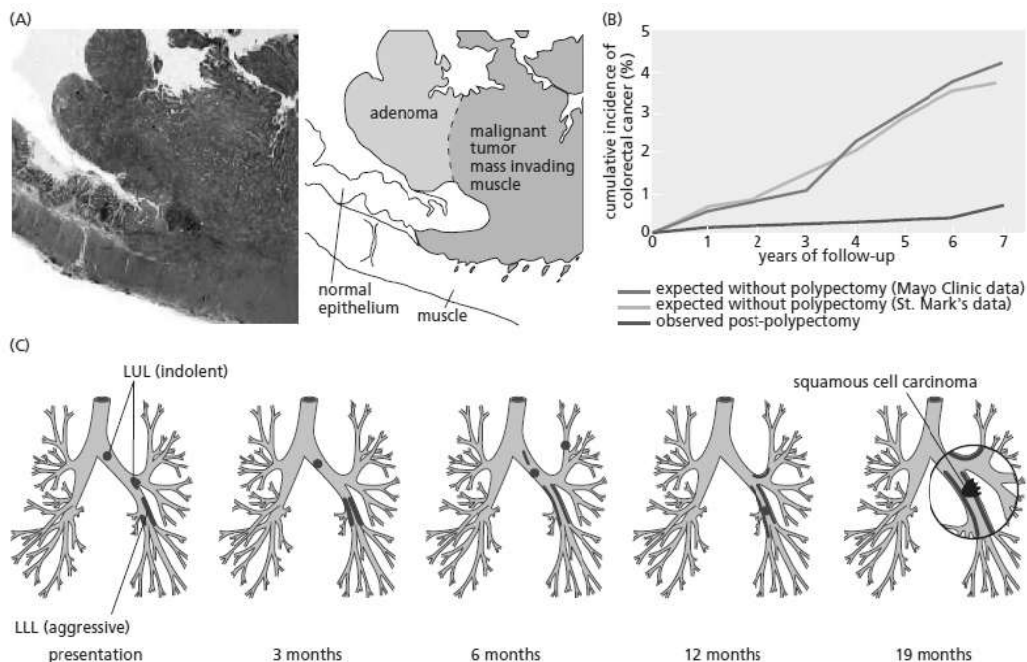
انواع مختلفی از بافت‌های غیرطبیعی که توسط آنالیزهای هیستوپاتولوژیکی روده بزرگ انسان آشکار شد، می‌تواند در تدرافی از اختلالات رو به رشد مرتب شود. در اینجا کریپت‌های نرمال کولون در بخش طولی دیده می‌شوند (بالا سمت چپ). (در روده کوچک در اطراف پایه هر ویلی، کریپت‌های بسیار مشابه یافت شدند) کریپت‌های کوچک آدنوماتوز (فلش، دایره) همراه با کریپت‌های طبیعی، در مقطع عرضی نشان داده شده است (بالا سمت راست). فرض می‌شود که سلول‌ها در این کریپت‌های غیرطبیعی توانایی توسعه به حداقل دو نوع متمایز از آدنوم (توبولار و ویلی) را داشته باشند. یک آدنوم توبولار نشان داده شده است (چپ، وسط). آدنوم توبولار بزرگ‌تر (در زیر) گاهی اوقات ساقه‌دار (*pedunculated*) نامیده می‌شود که نشان دهنده اتصال آن از طریق یک ساقه به دیوار کولون است. این دو نوع آدنوم توانایی توسعه به سرطان تهاجمی موضعی را دارند، که حضور آن در اینجا با جزایر کوچکی از سلول‌های سرطان (دایره) احاطه شده توسط استرومای گسترده نشان داده شده است (سمت راست، پایین وسط). انتشار این سلول‌ها، معمولاً به کبد (سمت راست پایین) می‌تواند باعث متاستازهایی (دایره) شود که در اینجا توسط لایه‌هایی از سلول‌های استرومایی جذب شده احاطه شدند. به نظر می‌رسد پیشرفت آسیب‌شناسی که در اینجا نشان داده شده، منطقی‌ترین راهی باشد که توسط آن بافت طبیعی (در این مورد اپیتلیوم روده) از طریق یک سری مراحل حدواسط به کارسینوماها ترانسفورم می‌شود و در نهایت غده‌های متاستاتیک را ایجاد می‌کند. با این حال شواهد موجود برای اکثر این روابط پیش‌ساز-محصول در واقع بسیار پراکنده و نامنسجم است. (با کسب اجازه از B. Vogelstein و C. Iacobuzio-Donahue)



شکل ۸-۱۱ تومورزایی چندمرحله‌ای در اندام‌های مختلف

(A) تصور می‌شود که بیماری‌زایی کارسینوماها توسط مکانیسم‌های بیولوژیکی بسیار مشابه که در انواع مختلفی از بافت‌های اپی‌تلیال عمل می‌کنند، تحت تاثیر قرار می‌گیرد. بر این اساس، تومورزایی چندمرحله‌ای که شامل ماهیت هیستولوژیکی مشابه می‌باشد پیشنهاد شده است که در این اندام‌های مختلف در امتداد مسیرهای موازی پیشرفت می‌کند. این شباهت‌ها توسط این واقعیت پوشیده می‌شوند که نامگذاری از یک بافت به بافت دیگر کاملاً متغیر است. CIS، کارسینوما درمحل؛ CIN، نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی گردن رحم؛ DCIS، کارسینومای داکتال درمحل؛ PIN، نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی پروستات. (B) به دلیل این‌که غده‌های تهاجمی‌تر اغلب نسبت به پیش‌سازهای خوش‌خیم‌تر خود بیش‌ازحد رشد می‌کنند، مشاهده وضعیت مختلف پیشرفت تومور که همزمان در اطراف (همانند سرطان ریه) وجود دارند نادر است. نکته مهم این است که درحالی‌که پهلوی هم قرار گرفتن غده‌های غیرطبیعی ارتباط میان آن‌ها را مطرح می‌کند، یک شکل مانند این هیچ شواهد قطعی از روابط پیش‌ساز-محصول بین این بافت‌های مختلف غیرطبیعی فراهم نمی‌کند. (با کسب اجازه از

B. W.K. Hong, با کسب اجازه از A. Gonzalez و P.P. Massion)



شکل ۱۱-۹ شواهد مربوط به پیشرفت آدنوم به سرطان

شواهد روابط پیش ساز-محصول بین غده‌های پیش سرطانی (کارسینوماها درمحل و آدنوم‌ها) و کارسینوماهای مشخص حداقل از سه نوع مشاهدات بالینی نشأت می‌گیرد. (A) در مواردی، کارسینوماهایی مشاهده می‌شوند که مستقیماً از آدنوم رشد می‌کنند. همان‌طوری‌که در اینجا دیده می‌شود، مرزبندی بین این دو گاهی اوقات می‌تواند با دقت بالایی رسم شود. (B) خط دوم شواهد از مطالعات بالینی نشأت می‌گیرد که در آن کولونوسکوپی جهت غربالگری گروه‌های زیادی از بیماران استفاده می‌شود. هر پولیپی که کشف می‌شود با polypectomy (به عنوان مثال، با جراحی) برداشته می‌شود. همان‌طور که در نمودار دیده می‌شود، دو مطالعه مستقل (خطوط آبی، زرد-نارنجی) تعداد مورد انتظار قطعی از کارسینوماها را در این گروه‌ها بر اساس تاریخچه پیش‌بینی می‌کند. با این حال، در بیمارانی که تحت polypectomy قرار گرفتند، تعداد سرطان کولورکتال تشخیص داده شده در سال‌های بعدی بیش از ۸۰٪ (خط قرمز) کاهش یافته است. (C) همان‌طوری‌که در اینجا با نمودار نمایش داده شده است، سه کارسینومای پیش سرطانی به‌ظاهر مهم درمحل توسط bronchoscopy بر اساس علائم بالینی اولیه در ریه‌های یک بیمار مشاهده شد. تا ۱۹ ماه، ضایعه در لوب تحتانی چپ (LLL؛ سمت چپ ریه در اینجا به شکل کشیده شد به‌طوری‌که ممکن است از جلوی بیمار دیده شود و از این منظر در سمت راست ریه قرار دارد) به کارسینومای سلول سنگفرشی مشخص (دایره) توسعه یافته بود، درحالی‌که دوتای دیگر در لوب فوقانی چپ (LUL) مشهود نبودند. نکته جالب این است که سه ضایعه در ابتدا مشخصاً همان جهش P53 نسبتاً نادر را حمل می‌کردند و این موضوع نشان می‌دهد که آن‌ها علیرغم دوری فیزیکی، یک منشأ مشترک دارند. این جهش در کارسینومایی که بعداً بوجود آمد نیز وجود داشت. (A)، با کسب اجازه از Paul Edwards، B. با کسب اجازه از W.K. Hong، داده‌ها از S. Winawer و همکاران، N. Engl. J. Med 329:1977-1981، C. ۱۹۹۳، از N.A. Foster و همکاران، Genes Chromosomes Cancer 44:65-67، ۲۰۰۵.