

موضوع این جلسه در باره بیماری سرطان است و مسائلی که به دور ساده مورد
جلسه ۱۲ و ۱۳ و ۱۴ در سوختن نیا

موضوع این جلسه در باره بیماری سرطان است و مسائلی که به دور ساده مورد
سرطان مطرح هست.

از جمله خاطر داشته باشید جلسه قبل گفته شد که تقام بیماری ها را بر اساس ژن
تقسیم می کنیم و بدترین نوع بیماری ژنتیک بیشتر با سرطان ارتباط دارد.

سوالی عالی که مطرح می شود م ارتباط با سرطان:

آیا cancer یک بیماری ژنتیک هست؟

چه ژن هایی در پیشه قهنگه cancer دخیل هستند؟

چرا اینها سلول از حالت نرمالی به طرف cancer برود باید چه مشخصاتی را دنبال کند؟

چون cancer سلولی نیست که باز پروتئین میتا سویم در واقع سلول بدن خود
فرد است که قهنگه جان او را کرده.

حالا ببینیم چه ارتباطی می افتد که این سلول به این شرایط غیر نرمالی دچار می شود.
۳ خالسی ژن را که در کتاب هم هست در تقسیم بندی جلدی می پریم.

cancer مراحل مختلف دارد، خود سلول باید قهنگه به طرف سرطان جلو رفتی و
multistep process هست.

چه عواملی cancer ایجاد می کنند؟

طبیعتاً شما با این عوامل چه طور عمومی آشنا هستید. عواملی مانند استرس، تغذیه
که متأسفانه این روزها ملاحظه کنی های مناسب هست. و عواملی که می توانست DNA
یا سلول رو تحریک کند و موجب سرطان شود.
یعنی ما قهنگه سرطان رو چه یک دلیلی میتا نفی سویم

عالمی اینجا هست که هر جا مسأله درود، در آزمایشگاه و کینی و روی یک طرف
دستگاه یا هر ماده ای باید احتیاط کنی زیرا یا ماده ای سرطان از ا هست.



Is cancer a genetic disease?

آقای Theodor Boveri به این پرسش پاسخ دادند. ایشان ۳ دلیل را مطرح کردند که با این دلیل ها قطعاً و بدون هیچ شکلی متوجه می شویم که cancer حالت ژنتیکی دارد:

1) Tumours are monoclonal in origin

اولین دلیل این بود که تومور ها مونوکلونالی اورجین هستند. یعنی از یک توده ای اولیه که به نام تومور را داشته باشیم همه سلول های آن به یک نوع هستند: مونوکلونالی. یعنی یک سلولی که منجر به پدید آمدن همین سلول هست که بعداً به سرطان تبدیل می شود. یعنی ماکلی تومور را باید سلولی می شناسیم.

2) cancer or risk of cancer can be inherited

یعنی cancer می تواند به طور ارثی منتقل شود.

چگونه متوجه می شویم که سرطان ارثی است؟

مطالعاتی رو به نام مطالعات ایپیدمیولوژی روی دو خانواده یک تفضلی، یا ۲ خانواده که همزمان ۲ تفضلی یا ۲ اسپرم تقریباً شده انجام دادند و متوجه شدند که

I یک back ground ژنتیکی در بیشتر بیماری سرطان هست

II متوجه شدند که cancer در ۱۰٪ از گروه های حیوانات بیشتر نمودن، احسان می دهد

یا در بعضی از بیماری بیشتر از سایر بیماری ها دیده می شود. این هم باز دلیلی است که مثلاً کسانی که پروبی ۱۱ دارند بیشتر به cancer مبتلا می شوند که این هم دلیلی بر ژنتیکی بودن سرطان است.

چون مطالعات ۴۴ هزار دو خانواده را با هم بررسی کردند و درجا متوجه شدند احتمال بروز سرطان در این افراد از مونوژائوت باسند ۱۱ تا ۱۸٪ و از حالت دیژائوت باسند حدود ۳ تا ۱۹٪ بیشتر است.

3) Mutagens influence the development of cancer

هر ماده ای که روی DNA ما تاثیر داشته باشد، ما را برای ابتلا به سرطان مستعد می کند. بنابراین تمام این عوامل که موجب تخریب DNA می شوند یک روی DNA، اجه طرف سرطان چه خواهند بود این عوامل، عوامل استه و سیمیایی هستند که DNA را تخریب می کنند. uv, Ionising radiation, benzo [a] pyrene

Subject:

Year: month: day:

بنابراین جمع بندی مطالب این است:

cancer is a genetic disease in that it is caused by alterations in DNA
بیماری سرطان مبتداً ژنتیکی است - چون تغییرات DNA موجب سرطان می شود

most human cancers are due to a number of somatic mutations
بسیاری از سرطان های انسانی به دلیل تعدادی از جهش های سوماتیک در بیان ما اتفاق می افتد که مارا به طرف سرطان
مستعد می سازد!

برای سلول های طبیعی سیگنال های خاصی ارسال می شود
یکی از این سیگنال ها No death clues است: یعنی چه سلول چه دستور می دهد که زنده
بماند و از چرخه زندگی خارج نشود.
یا سیگنال های مثل survival clues و proliferation clues که چه سلول
دستور تکثیر و زنده ماندن می دهد!

سیگنال های هم حسنه که مثل بالای گاز یا ترمز حسنه مثل growth inhibition clues
یا no growth inhibition clues
این سیگنال ها چه سلول دستور توقف تقسیم، ای می دهد. مثلاً به سلول های مغزی تنها
یک بار دستور تقسیم داده شده ولی به سلول های مفاصل توانایی دانستن اجازت تقسیم
دارد می شود. یا مثلاً تنگ ها یک بار در زمانی که جیب در بیان مادر خود، تقسیم شده ولی
تقسیم دوم زمانی اتفاق می افتد که با اسپرم ترکیب شوند. بنابراین بالای گاز و ترمز برای
این سلول ها خیلی مهم است. این سیگنال ها، سیگنال های حسنه که چه سلول
اجازه می دهد تکثیر را می دهد!

5] آیا همه سیگنال ها به این گونه است؟

خیر سیگنال های دیگری هم حسنه که اگر لازم باشد به سلول دستور می دهد از جهش
تقسیم خارج شود و در حقیقت دستور به مرگ سلول می دهد که به آن آپوپتوزیس می گویند
مثلاً وقتی در DNA سلول ایجاد شده که با اندازه روند تقسیم منجر به سرطان می شود
در این وضعیت سیگنال های مثل no survival clues و no proliferation clues
به سلول ارسال می شود و مانع تقسیم و حیات سلول می شود
هر سلولی که در بیان ما حسنه - با این سیگنال ها ارتباط دارد

Subject

Year : month : day

- وقتی این سینتال ها برای سلول ارسال می شود، دو حالت ایجاد می شود :
- ① سلول از cell cycle خارج می شود و دچار آپوپتوز می شود
 - ② سلول در حالت عدم تقسیم قرار می گیرد.

survival clues

proliferation clues

۲۱

no death clues

normal cell

۲۰

Subject:

Year: month: day:

در سرطان وقتی که سلول سیگنال های مرد و عدم تقسیم می رسد، سلول به آنها توجه نمی کند و م اصطلاح ignore می کند و متأسفانه ادامه تقسیم و مهار آن توسط خود سلول کنترل می شود و سیستم از بیرون قادر به مهار سلول نیست. این تعریف سرطان است. م تعریف سرطان این دو کلمه ای می باشد: uncontrolled proliferation و uncontrolled survival. چون بدون آنکه هیچ کنترل و مهارتی روی سلول باشد، سلول هم زنده است و هم تقسیم می شود.

۱۴

اسلاید cancer cell

۵ یا سلول باید چه خصیله هایی داشته باشد تا به سلول سرطانی تبدیل شود؟

① become independent of external growth signals

از سیگنال های بیرون کاملاً آزاد باشد و خودش بتواند دستور از بیرون پیش رود.

② become insensitive to external anti-growth signals

به سیگنال های که به سلول دستور عدم رشد را می دهد، غیر حساس باشد.

③ become able to avoid apoptosis

سلول در زمانی طبیعی که زمان مرگش فرا رسد، بدون ضرر و استقامت از بین می رود.

ولی سلول سرطانی اصلاً با این مسیر آشنا نیست و سیستم مرد متوقف را نمی شناسد.

④ become capable of indefinite replication

سلول سرطانی بدون هیچ کنترلی و به طور مکرر همان سازی می کند.

⑤ become capable of sustained angiogenesis

از سلول سرطانی ماده ای خارج می شود که به مویرگ های خاری دستور می دهد که برای

سلول رشد سازی کند. به این ترتیب سلول سرطانی با خون تری مستقل زمینه را برای

رشد خودش فراهم می کند.

مهم حسوری فریب دهنده: نفی سه جوی سلول سرطانی رو بیلینوم یا با عواملی کنترلش کنیم تنها

کاری که می توانیم کنیم این است که جوی را سازی سلول رو بیلینوم تا سلول به دلیل عدم

خونگیری از بین برود.

PANDA

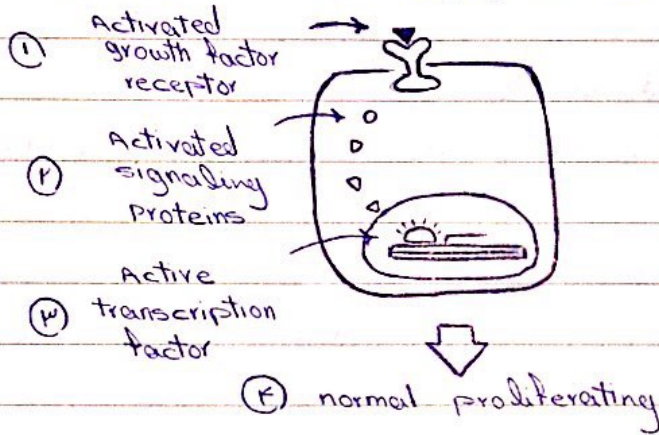
⑥ become capable of tissue invasion and metastasis

یک استعدا دیگر که سلول پیدا می کند این است که هم می تواند حالت تهاجمی و هم متاستاز داشته باشد

در یک سلول نرمال در سطح غشا، رسیپتورهای برای دریافت سیگنال ها وجود دارد. داخل سیتوپلاسم و هسته هم پروتئین های وجود دارد که همیشه ایضا در حالت نرمال inactive هستند.

در شرایط نرمال یک سیگنال (activated growth factor receptor) به رسیپتور و فعال می شود و باعث فعال شدن رسیپتور می شود. سیگنال بعدی (activated signaling proteins) که پروتئین داخل سیتوپلاسم ارسال می شود و بعد از آن با ارسال سیگنال

(activated transcription factor) باعث فعال شدن پروتئین داخل هسته و سرانجام همانندسازی می شود



اما در سلول سرطانی سیگنال های اول و دوم غیر فعال هستند، ولی سیگنال سوم بدون هیچ دلیل یا تهاجمی و بدون اینکه کپی روی آن باشد فعال می شود و وقتی فعال شد به پروتئین داخل هسته دستور رونویسی می دهد:

cell proliferation in the absence of growth factor

• ۳ کلاس زن داریم که ایضا کامل سرطان هستند:

① Tumour suppressor genes & genes that prevent cancer (e.g.: p53, APC) هر کائیه ای که ما قفس می نسیم و زنده هستیم، سلول های سرطانی در بدنمان ایجاد می شود و زن های ملی tumour suppressor genes نظری که این سلول ها را مانع شکل گیری سرطان می شوند

این‌ها که این‌ها را می‌نامند:

p53: از عدد سرطان‌ها به دلیل اختلال در این ژن کوچک است که در چهار مشکل شود. ۱۰٪ به مثلاً - سرطان و متاستاز دچار خواهیم شد.
APC: که در صورت سرطان کولونال دیده خواهد شد.

② oncogenes → genes that can themselves cause cancer

این دسته از ژن‌ها وقتی فعال می‌شوند باعث تقسیم سلولی می‌شوند. تمام DNA ما این‌ها را دارد. به همین دلیل که ژن‌های کادی‌بیل ما هستند و سلول‌ها را قادر به تقسیم می‌کنند. خاموش هستند. در حالت عادی به اینها Proto-oncogene می‌گویند. در این Proto به دلیل عوامل استرس و ویروسی و یا عوامل شیمیایی بدست می‌آید. در حالت active پیدا می‌شود و محصول آن سلول را به سرعت تقسیم می‌برد. از میان اینها ژن Ras یکی مهم است که عامل ۲۵٪ از سرطان‌های انسانی است.

③ PLUS DNA repair genes → loss of function increases spontaneous and environmentally induced mutation rates

در DNA ما ژن‌هایی وجود دارد که محصول این ژن‌ها برای تعمیر نقص‌های DNA استوار می‌شود.

● Tumour Suppressor genes:

این ژن‌ها recessive هستند یعنی حالت مغلوب را دارند.

۴) مغلوب از مغلوب بودن چیست؟ یکی از ژن‌ها از پدر و یکی از مادر و وقتی یکی از اینها دچار اختلال شود فرد به سرطان دچار نمی‌شود ولی حالت carrier پیدا می‌کند که در اثر موتاسیون دوم حتماً مبتلا به سرطان می‌شود.

به عنوان مثال یکی از اینها ژن RB1 و سرطان چشم retinoblastoma است. که جزو سرطان‌های شایع است. ۲ نوع رتینوبلاستوما داریم:

I نوع ارثی + که در این نوع اولین موتاسیون روی اسپرم از حلقه می‌افتد. فرد اسپرمش دچار مشکل شده ولی خودش کلانم سرطان را در تنش نمی‌دهد ولی این ژن را به فرزندش منتقل می‌کند. زمانی که اسپرم با تخمک ترکیب می‌شود، فرزندی متولد می‌شود که یکی از این RB های کوچک را با خود حمل می‌کند. یعنی ۵۰٪ شانس دخانی به هم می‌زند تا بابت فردی دیگر، موتاسیون دوم اتفاق بی‌وفتد و فرزند بعدی به سرطان

PANDA

I مثلاً سگور . جوی مونتاسیون دوم در بیرون از رحم ایجاد شده

II دوع التسانی ← در اینجا اسپرم و تخمک هر دو سالم هستند و دوزاد چه طور سالم می شود
می شود می شود . ولی بجای ۲ بار مکرر این زن دچار مونتاسیون می شود و تبدیل به سرطان

5 سوالی یکی از دوستان : اگر این ۲ زنی که از پار و مادر چه ارث می رسیند ، هر دو مخلوب
باشند ، منجر به سقط می شود ؟

پاسخ : سقط یک وراثتی دهایی است . یعنی اگر defect ما از پدر مشتق داشته باشیم
که با حیات جنین منافات داشته باشد . با سقط صورت می گیرد . ولی اگر به عرض
مرد سرطان چشم داشته باشد یا املاً نابینا به دنیا آید منافاتی با کل حیات فرد ندارد
م این حالت سقط صورت نمی گیرد

مثلاً ما یک سری زن هایی داریم که خام هانس که کار اینجا چه اصطلاح هارمونی

آختومی بودن است . به این صورت که چشم ها دست ها ... حالت قرینه داشته باشند
اگر یکی از این ها دچار اختلال شود مثلاً یکی از دست ها کوچک می شود یکی دیگر چه حالت
نرمالی که این هم باز از نظر آختومی منافاتی با حیات فرد ندارد . ولی اگر یکی حالتی که
متر یا قلب را دچار نقص های شدید می کند باشند ، قطعاً سقط خواهند شد

• P53 .

زنی هست که خام P53 که حالت ۵۰٪ از سرطان ها را شامل می شود .

5 کار این زن چیست ؟ فعال کردن مسیر آپوپتوزیس . ولی این یک پاسخ کلی است .
ما ۲ سؤال داریم ← cell cycle ← apoptosis

6 وقتی به یک سلول مثلاً متر استخوان دستور تقسیم داده می شود ، چند ساعت زمان
لازم است تا تقسیم صورت بگیرد ؟

۲۴ ساعت (راه تقسیم سلولی irreversible یعنی غیر قابل برگشت به حالت اولیه است)

7 چرا stem cell های متر استخوان تمام نمی شوند ؟

چون وقتی یکی از سلول های متر استخوان شروع به تقسیم می کند سلول دیگری جای
سلول اول را می گیرد !

ما مراحل تقسیم سلولی را که ۴ قسمت تقسیم می کنیم :

Subject:

Year: month: day:

I (G₁) (gap or growth)

این مرحله ۴ الی ۷ ساعت به طول می انجامد و در این مرحله سلول رشد کرده و ابزارهای لازم مثل آنتی بادی ها، پروتئین ها و ... را برای همانند سازی آماده می کند.

II (S) (synthesis)

در این مرحله که ۲ ساعت زمان می برد DNA همانند سازی می کند.

III (G₂)

در این مرحله repair اتفاق می افتد. یعنی اگر خطایی در سنتز باشد در این مرحله طبق الگوی اصلی repair صورت می گیرد.

IV (mitosis)

این مرحله هم ۱ ساعت زمان می برد.

حالا اگر DNA ما آسیب دیده باشد، در مرحله G₁ که check point است پروتئین های خنثی معینی هستند که مسئول شناسایی P53 هستند و دستور توقف سلول را می دهند. محصول P53 arrest cell cycle و در سلول دستور مرگ را می دهد.

گاهی اوقات هم خود سلول ها با ارسال سیگنال هایی به natural killer cell موجب مرگ خودشان می شوند.

حالا اگر P53 غیر فعال شود یا از بین برود سلول تقسیم می شود حتی اگر DNA آسیب دیده باشد که در نتیجه منجر به سرطان می شود.

• Oncogenes:

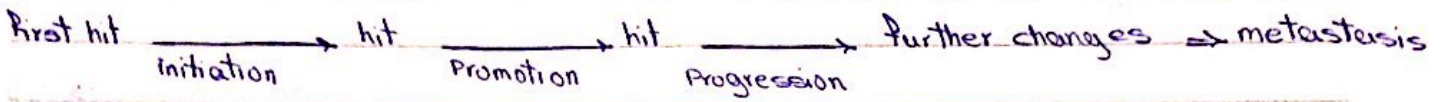
این ژن ها در حالت برای Proliferation سلول استفاده می شوند. یعنی هر موقع سلول نیاز به تقسیم داشته باشد این ژن ها دستور تقسیم را صادر می کنند. حالا در بیماری های این ژن ها بیش از حد بیان می شوند که موجب تقسیمات بیش از حد سلول می شوند.

این ژن ها بسیار خطرناک هستند زیرا حتی اگر یک کپی از این ها دچار خطایی شود ما حتماً سرطان را خواهیم داشت. فرق این ژن ها با Tumour suppressor genes در این است که این ژن ها Dominant هستند که یکی از دو نسخه این ها Ras است.

PANDA

■ multistep process of cancer

کفته شده سوال با یک جنبه طرف سرطان می رود. این موتاسیون ها در اثر جنبه های مکرر ایجاد می شوند



دو از ظاهر شدن سلول سرطانی، چون این سلول ها junction دوو های منجفی دارد از طریق عدد نقای و مسیر خون به طرف اجزای دیگر می رود.

■ sequence of mutations underlying colon cancer

در سلول نرمال اپی تنیال روده اولی زنی که خراب می شود APC، آن هست که از کلاس Tumour suppressor gen ها است که موجب می شود سلول به سرعت منسلک شروع به تکثیر کند و یک مقدار حالت رشد داشته باشد.

در تمام روم اوکتورکی به نام Ras استو می شود که موجب می شود تومورهای خوشخیم در تومین روده ایجاد شود.

سوم دوجاره یکی از این tumour suppressor ژن ها به نام DCC، دچار اختلال می شود که موجب بزرگ شدن تومور می شود.

و نهایتاً یک tumour suppressor دیگر که همان P53 است از دست می رود که در تومور به حالت بدخیم و تهاجمی تبدیل می شود. که در این مرحله دیگر جراحی هم کارساز نخواهد بود.

سر انجام accumulation of mutation ایجاد می شود که موجب متاستاز و سرطان می شود.

از در مراحل اولیه بتوانیم سرطان را تشخیص دهیم می توانیم با دارک آسپیرین، غلات nonsteroid ما، و کلسیم! جلوی سرطان را بگیریم.

* خیلی مهم! تعداد تشخیص سرطان

معمور عمودی اندازه تومور

معمور افقی تعداد سلول ها

10⁵

1. tumor first palpable ← در این زمان برای اولین بار تومور زیر انگشت حس می شود

2. tumor first visible on x-ray ← در این زمان تومور برای اولین بار با x-ray مشخص می شود

آن هم در درجانت در آن پایه در جانت در جانی

1.2 cells death of patient ...

Subject: _____

Year : month : day : _____

• تقسیم بندی علی سرطان :

- ۱ - Diet ← با دستکاری های در مواد غذایی انجام می دهند آن را سرطان زا می کنند.
- ۲ - تنباکو
- ۳ - مخمر -
- ۴ - فیتا، کافئین، سسجی
- ۵ - سسجی
- ۶ - سسجی

۴