



پاتولوژی

در این جلسه نیز در رابطه با بیس مولکولی کارسینوژنه صحبت می‌شود (یعنی اتفاقاتی که از نظر مولکولی در یک سلول می‌افتد که نهایتاً منجر به ایجاد تومور و سرطان بدخیم می‌شود و مراحلی که اتفاق می‌افتد).

یک سلول سرطانی و یک تومور بدخیم باید دارای شش ویژگی ذیل باشد و در تمام تومورهای بدخیم می‌توانیم آنها را ببینیم:

- ۱- خودکفایی در سیگنال‌های رشد
- ۲- عدم حساسیت به سیگنال‌های مهارکننده رشد
- ۳- فرار از آپوپتوز
- ۴- قدرت تکثیر نامحدود
- ۵- توانایی ایجاد عروق جدید و angiogenesis
- ۶- توانایی تهاجم و metastasizes

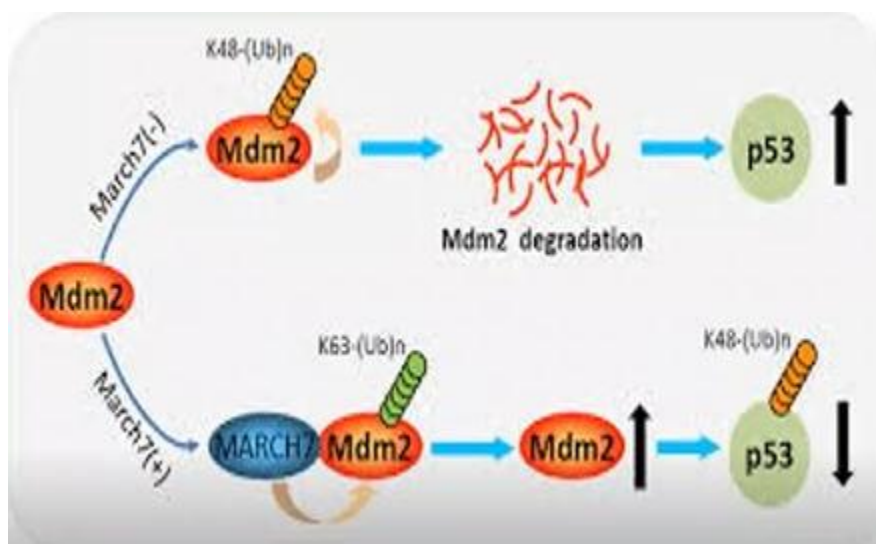
درمورد خصوصیت اول در جلسه قبل توضیحاتی داده شده است. در مورد ویژگی عدم حساسیت به سیگنال‌های مهارکننده رشد نیز، درباره ژن رتینوبلاستوما و مکانیسم‌های آن صحبت شد.

یک ژن دیگر که درگیر شدن آن باعث عدم حساسیت سلول‌ها به پیام‌های مهارکننده رشد می‌شود، P53 gene یا guardian of genome است. این ژن P53 یا (TP53) یک ژن tumor suppressor است. ژن‌های tumor suppressor ژن‌هایی هستند که به صورت طبیعی در سلول وجود دارند و از ایجاد سرطان ممانعت می‌کنند و در صورت غیرفعال یا حذف شدن این ژن‌ها و از بین رفتنشان، سلول می‌تواند به صورت سرطانی دربیاید.

ژن P53 یکی از شایع‌ترین ژن‌هایی است که می‌تواند در تومورهای انسانی دچار جهش شود. نقش محوری ژن P53 در حفظ یک-پارچگی (integrity) ژنوم از طریق نظارت بر پاسخ به آسیب‌های DNA است؛ این ژن با بررسی کردن آسیب‌ها و خرابی‌های DNA مکانیسم‌های repair را فعال می‌کند.

نیمه عمر محصول ژن P53 کوتاه و در حدود ۲۰ دقیقه است و علت نیمه عمر کوتاه آن وجود یک مولکول MDM2 همراه P53 است که باعث تخریب P53 می‌شود.

در صورت ایجاد آسیب در DNA سلول تحت استرس، مولکول MDM2 از بین می‌رود که این مسئله باعث افزایش نیمه‌عمر مولکول P53 می‌شود و با این افزایش نیمه‌عمر، شناسایی قسمت‌های آسیب‌دیده انجام می‌شود و مکانیسم‌های ترمیمی (و یا غیرفعال شدن سلول) ایجاد می‌شود.



اکنون به بررسی مکانیسم‌هایی می‌پردازیم که P53 برای جلوگیری از ایجاد بدخیمی انجام می‌دهد:

۱- فعال کردن توقف موقت سیکل سلولی (خاموشی یا quiescence)

۲- القا توقف دائمی سیکل سلولی (پیری یا senescence)

۳- القا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (apoptosis)

بررسی فعالیت P53 در زمان آسیب DNA:

در صورت ایجاد استرس یا آسیب به DNA سلول، اولین گام شناسایی آسیب است؛ بعد از شناسایی آسیب، افزایش تولید پروتئین P21 با فعال شدن یک سری ژن‌ها توسط P53 صورت می‌گیرد. تولید این پروتئین P21 از تولید cyclin ها و CDK ها جلوگیری می‌کند و با مهار تولید cyclin ها و CDK ها، ژن رتینوبلاستوما فسفریله نمی‌شود (کار این ژن چک کردن یک چک‌پوینت در سیکل سلولی بود) و سلول در اواخر مرحله G1 متوقف می‌شود.

- نکته: cyclin ها و CDK ها برای عبور سلول از مراحل مختلف سیکل سلولی لازم هستند و باید برای پیش‌رفتن سیکل سلولی، به‌صورت دوره‌ای تولید شوند.

بعد از توقف چرخه سلول، P53 با فعال کردن ژن‌هایی که در repair و ترمیم DNA نقش دارند باعث بهبود آسیب وارد شده به DNA می‌شود.

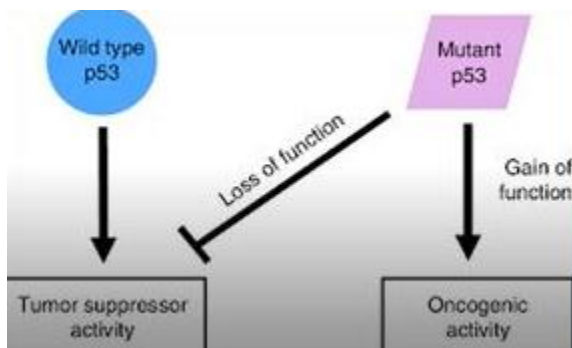
بعد از انجام repair و ترمیم DNA، P53 باعث افزایش نسخه‌برداری MDM2 می‌شود و این افزایش باعث تخریب P53 می‌شود و با تخریب P53، سلول می‌تواند چرخه سلولی را پی بگیرد.

P53 آسیب کوچک به DNA را با فعال کردن مکانیسم‌های repair و ترمیم بهبود می‌بخشد اما اگر آسیب وارد شده زیاد باشد و ترمیم ممکن نباشد، P53 دو کار انجام می‌دهد: یکی فعال کردن apoptosis (از طریق بروز ژن‌هایی مانند BAX & PUMA) و اگر این اتفاق نتواند بیفتد، می‌تواند باعث توقف دائمی یا پیری سلول شود و سلول هیچ‌گاه وارد سیکل سلولی نخواهد شد. (senescence).

- نکته: مهم‌ترین ژنی که باعث افزایش apoptosis می‌شود، ژن BAX است.

برای غیرفعال شدن tumor suppressor ها باید هردو آلل ژن از بین بروند یعنی غیرفعال شدن آن‌ها باید به صورت homozygote باشد. (autosomal recessive)

اگر در یک سلول هردو ژن P53 بنابه دلایلی مانند جهش یا حذف به صورت هوموزایگوت از بین بروند، اگر آسیبی به DNA وارد شود، شناسایی نمی‌شود و در نتیجه repair و ترمیمی هم در آن صورت نمی‌گیرد؛ بنابراین جهش اتفاق افتاده در DNA باقی می‌ماند و سلول با آن جهش شروع به تکثیر می‌کند و باعث بدخیمی می‌شود.

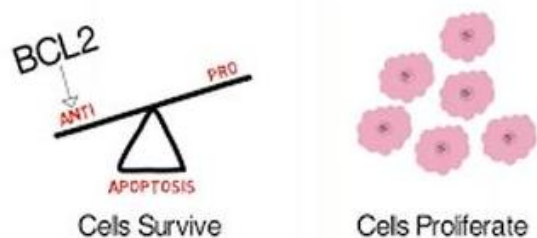


تقریباً در ۷۰ درصد تومورهای انسانی از دست رفتن ژن P53 به صورت هموزایگوت دیده می‌شود که شایع‌ترین تومورهایی که در آن‌ها از دست رفتن P53 دیده می‌شود، سرطان ریه، کولون و سینه است و در بدخیمی‌های این اعضا ما می‌توانیم شاهد از دست رفتن ژن P53 باشیم.

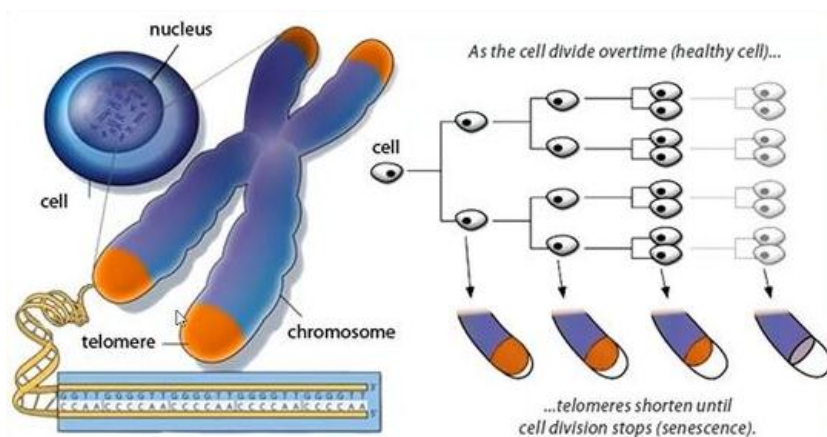
ویژگی بعدی یک تومور بدخیم توانایی فرار از apoptosis است؛ سلول‌ها از مکانیسم‌هایی برای فرار از apoptosis استفاده می‌کنند که آن‌ها را بررسی می‌کنیم.

بعضی از سلول‌ها و تومورها می‌توانند باعث افزایش بروز ژن‌های anti apoptotic مانند ژن Bcl2 شوند. افزایش بروز Bcl2 (overexpression) با جلوگیری از انجام apoptosis مانع از مرگ سلولی می‌شود و سلول‌های آسیب‌دیده شروع به تکثیر می‌کنند. (Bcl2 یک antiapoptotic factor است).

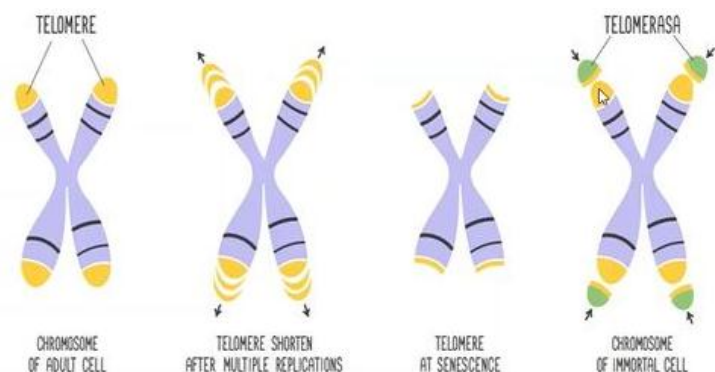
BCL2 OVEREXPRESSION IN CLL



ویژگی چهارم یک تومور بدخیم توانایی تکثیر نامحدود است. بیشتر سلول‌های طبیعی یک ظرفیت 60-70 تایی برای تقسیم دارند و بعد از 60-70 بار، دیگر تقسیم در آن‌ها انجام نمی‌شود؛ علت این امر وجود توالی‌هایی به نام تلومر در انتهای کروموزوم‌ها است؛ با هر بار تقسیم سلول، طول تلومر کاهش می‌یابد و بعد از 60-70 تقسیم، طول این تلومر به حدی می‌رسد که سیگنالی به سلول فرستاده می‌شود تا سلول دیگر تکثیری انجام ندهد و پس از اتمام تلومر، سلول وارد پیری می‌شود.



آنزیم telomerase می‌تواند با اضافه کردن توالی‌های نوکلئوتیدی جدا شده از تلومر به آن، طول آن را به حالت اولیه برگرداند. این آنزیم بیشتر در سلول‌های بنیادی (stem cell) به صورت فعال دیده می‌شود. و به صورت طبیعی در سلول‌های سوماتیک وجود ندارد.



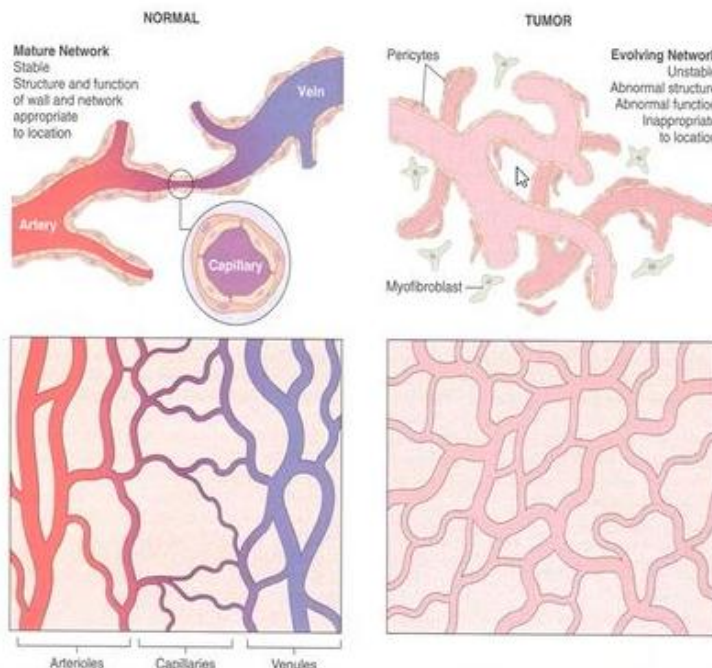
در ۸۵ تا ۹۵ درصد بدخیمی‌ها آنزیم تلومراز وجود دارد و به تقسیم سلول کمک می‌کند.

خصوصیت بعدی تومورهای بدخیم توانایی angiogenesis یا رگ‌زایی است؛ هر بافتی برای ادامه حیات خود به ساخت عروق خونی جدید نیاز دارد، چون بدون رگ‌زایی فقط می‌تواند یک تا دو میلی‌متر رشد کند و عدم انتقال اکسیژن و مواد غذایی آن را محدود می‌کند و بنابراین هم تومورهای خوش خیم خیلی بزرگ و هم تومورهای بدخیم باید توانایی رگ‌زایی داشته باشند.

رگ‌های خونی جدید از جوانه‌زدن از مویرگ‌های قبلی ایجاد می‌شوند و سلول‌های اندوتلیال آن از فضای مغزاستخوان به خدمت گرفته می‌شود و بر روی مویرگ‌های قبلی رگ‌های خونی جدید ایجاد می‌شود.

عروق خونی ساخته شده درون تومورها بر خلاف عروق طبیعی سه ویژگی دارند:

- ۱- نفوذپذیرند (leaky) (فاصله سلول‌های اندوتلیال زیاد است).
- ۲- متسع‌اند (dilated)
- ۳- آرایش تصادفی دارند و نامنظم هستند. (haphazard pattern of connection)



چرا لازم است تا آنژیوژنز در یک تومور اتفاق بیفتد؟

- ۱- مواد غذایی و اکسیژن باید به تومور برسد و تومور بتواند رشد کند.
- ۲- برای متاستاز: سلول‌های تومور باید بتوانند از طریق عروق خونی به نقاط دور دست بدن برسند و قسمت‌های دور دست را هم درگیر کنند

حال بررسی می‌کنیم که چگونه عروق خونی جدید ساخته می‌شوند.

برای اینکه عروق خونی جدید ساخته شوند، احتیاج به یک سری فاکتورهای angiogenic داریم که یکی از شایع‌ترین آن‌ها VEGF است.

در حالت عادی ما هم فاکتورهای angiogenic داریم و هم فاکتورهایی که آنژیوژنز را مهار می‌کنند (مانند thrombospondin-1، angiostatin و endostatin). در حالت عادی در سلول این دو فاکتور در حال تعادل هستند.

• توجه: VEGF مخفف vascular endothelial growth factor است.

وقتی در یک تومور قرار است رگ‌زایی اتفاق بیافتد، میزان فاکتورهای angiogenic افزایش می‌یابد. این فاکتورها توسط عوامل مختلفی می‌توانند تولید شوند از جمله: خود سلول‌های تومورال، سلول‌های التهابی (inflammatory cells) مثل ماکروفاژها و سلول‌های استرومای تومور مثل فیبروبلاست‌ها.

گفتیم در حالت عادی میزان فاکتورهای angiogenic و inhibitor angiogenesis در تعادل است؛ برای شروع رگ‌زایی، angiogenic switch اتفاق می‌افتد، یعنی میزان angiogenic factors افزایش می‌یابد و آنژیوژنز اتفاق می‌افتد.

یکی از خصوصیات دیگر تومورها، توانایی تهاجم و متاستاز است (invade & metastasis). تهاجم یعنی سلول‌ها بتوانند به بافت‌های اطراف نفوذ کنند و متاستاز یعنی سلول‌های تومورال بتوانند به قسمت‌ها و بافت‌های دورتر از تومور اولیه بروند و جایگزین شوند.

روند تهاجم و متاستاز یک روند پیچیده است که تحت عنوان آبشار تهاجم-متاستاز از آن یاد می‌شود و خود شامل دو قسمت است: اول اینکه تهاجم باید به ماتریکس خارج سلولی صورت بگیرد؛ دومین مرحله انتشار رگی و لانه‌گزینی است، یعنی سلول‌های تومورال باید وارد رگ شوند، در طول رگ حرکت کنند و پس از اینکه به قسمتی دوردست در بدن رسیدند، از رگ خارج شوند و نهایتاً آنجا جایگزین شوند.

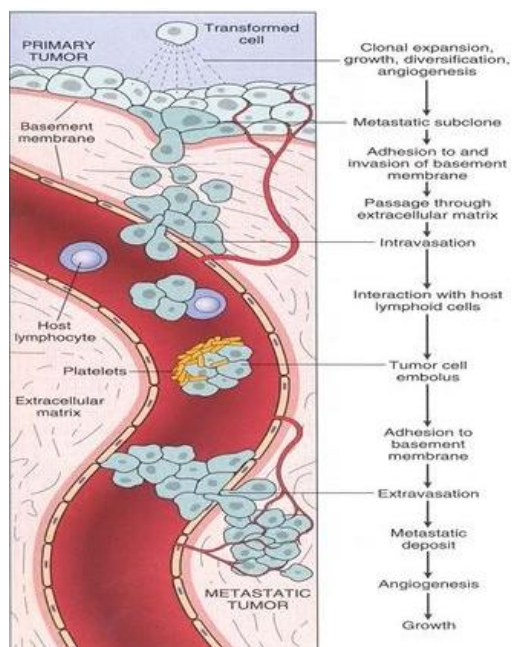
مرحله invasion of extracellular matrix (ECM):

در ابتدا باید بدانیم ECM دقیقاً چیست؟ ECM شامل دو قسمت می‌شود؛ یک basement membrane و یک بافت همبندی بینابینی (interstitial matrix). جنس ECM از کلاژن، گلیکوپروتئین و پروتئوگلیکان است. پس سلول‌های tumoral باید توانایی نفوذ و تهاجم به basement membrane و بافت همبند بینابینی (ماتریکس بین سلولی) را داشته باشند.

تهاجم به ECM خود شامل ۴ مرحله است که عبارتند از:

الف) سلول‌های tumoral از یکدیگر جدا می‌شوند.

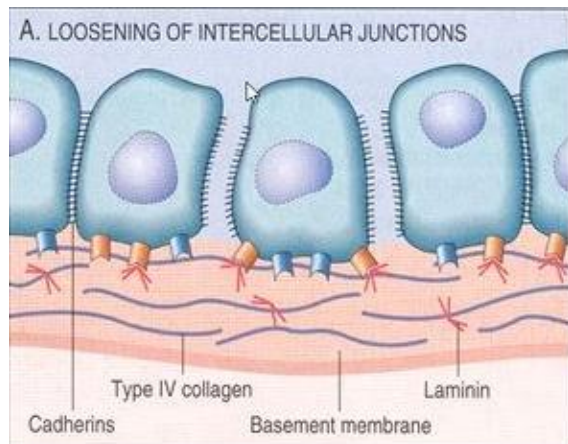
ب) سلول‌های tumoral پس از جدا شدن از یکدیگر، ECM را تخریب می‌کنند.



- (ج) سلول‌های تومور به ECM جدیدی که در اثر تخریب تولید می‌شود، متصل می‌شوند.
- (د) در نهایت توانایی مهاجرت (migration) را به دست می‌آورند و شروع به حرکت می‌کنند.
- در جایی دور دوباره با از بین رفتن غشای پایه و ماتریکس بین سلولی، سلول‌های تومورال جایگزین می‌شوند و شروع می‌کنند به تقسیم و اصطلاحاً متاستاز رخ دهد.

حال به توضیح ۴ مرحله تهاجم به ECM می‌پردازیم:

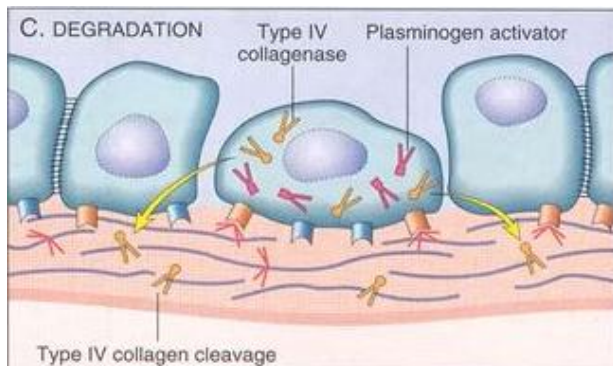
- الف) detachment of tumor cells: بین سلول‌های tumoral یک سری اتصالات به نام E-cadherin وجود دارد که مانند چسب سلول‌ها را کنار هم نگه می‌دارند؛ وقتی سلول‌های تومور می‌خواهند از هم جدا شوند یک سری آنزیم‌هایی تولید می‌شود و این اتصالات را شکسته و موجب جدایی سلول‌های تومور می‌شوند.



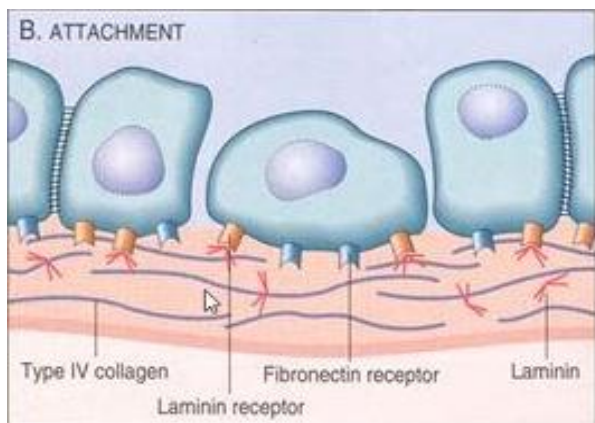
(ب) degradation of ECM:

- برای از بین رفتن ECM، آنزیم‌های proteolytic مورد نیاز هستند که از دو طریق تولید می‌شوند: خود سلول‌های tumoral می‌توانند این آنزیم‌ها را تولید کنند؛ همچنین آنزیم‌های proteolytic ممکن است توسط سلول‌های استروما (stromal cells) مثل فیبروبلاست‌ها یا سلول‌های التهابی تولید شوند.

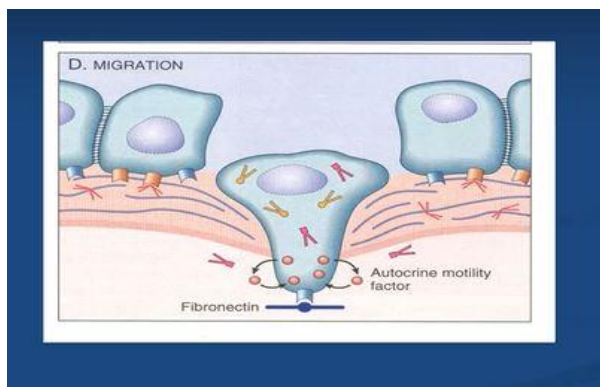
این آنزیم‌های proteolytic انواع مختلفی دارند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها آنزیم‌های matrix metalloproteinases هستند که خود شامل آنزیم‌هایی مانند : gelatinase ، collagenase ، stromelysin و... است. این آنزیم‌ها براساس کارکردشان شروع به تخریب basement membrane یا بافت همبند بینایی می‌کنند.



ج) attachment of tumor cells to ECM components : سلول‌های تومور، یک سری گیرنده‌هایی بر سطح خود ایجاد می‌کنند که سلول می‌تواند از طریق این گیرنده‌ها به اجزای ECM متصل شود.



د) Locomotion (migration) of tumor cells :



جابجایی سلول‌های تومور تحت تاثیر فاکتورهایی است که از طریق خود سلول‌های توموری یا از طریق ECM تولید می‌شوند. در ضمن محصولات ناشی از تخریب ECM نیز باعث اثر Chemotactic روی سلول‌های توموری می‌شوند.

مرحله‌ی انتشار داخل رگ و لانه‌گزینی در Choming:

وقتی سلول‌های توموری وارد رگ خونی می‌شوند، اغلب به صورت منفرد و تکی هستند؛ اما، گاهی این سلول‌ها به هم متصل می‌شوند و ساختاری به نام Emboli را بوجود می‌آورند. Emboli می‌تواند به صورت Homotypic (خود سلول‌های توموری به هم متصل شوند) یا به صورت Heterotypic (سلول‌های توموری به سلول‌های خونی WBC یا پلاکت‌ها متصل باشند)، وجود داشته باشد. مزیت تشکیل امبولی Heterotypic برای تومور این است که، سلول‌های توموری وقتی به صورت منفرد در خون وجود داشته باشد، امکان تخریب آن‌ها توسط دستگاه ایمنی بیشتر است اما وقتی تومور‌ها به سلول‌های WBC یا پلاکت‌ها متصل می‌شوند، سلول‌های سیستم ایمنی نمی‌توانند آن‌ها را به عنوان یک‌جز خارجی شناسایی کند. مکانیسم خروج سلول‌های تومور از رگ دقیقاً مانند تخریب ECM است. Basement membrane رگ خونی و ECM در اینجا نیز تخریب می‌شوند و نهایتاً سلول‌های تومور به مکان مورد نظر خود وارد می‌شوند.

Site of Etravasation:

جایی که سلول‌های توموری از رگ خونی خارج می‌شوند و به عوامل مختلفی بستگی دارد. مهمترین عامل، میزان گسترش عروق خونی و لنفی اطراف تومور است و احتمال متاستاز را افزایش می‌دهد. در مورد متاستاز اصطلاحی تحت عنوان Organ tropism تعریف می‌شود و به این معنی است که: بعضی از تومور‌ها تمایل دارند به ارگان‌های خاصی بیشتر متاستاز دهند.

Organ tropism:

یکسری adhesion، مولکول‌هایی روی سطح سلول‌های تومور تولید می‌شود --- و لیگاند آن‌ها روی سطح سلول‌های اندوتلیال بافت هدف وجود دارد. عامل دیگری که می‌تواند باعث Organ tropism شود این است که بعضی از بافت‌ها یکسری chemocine تولید می‌کنند که رسپتور آن‌ها روی سلول‌های تومور وجود دارد. مثلاً ممکن است بافت ریه chemocine تولید کند که گیرنده آن روی بعضی سلول‌های توموری باشد که باعث متاستاز به سمت ریه می‌شود.

Inflamation in tumors:

التهاب به عنوان یک پاسخ محافظت کننده در برابر تومورها ایجاد می‌شود. اما اگر میزان این التهاب یا مدت زمانی که فرد درگیر این التهاب است زیاد شود، به صورت معکوس عمل کرده و باعث بدخیمی تومور می‌شود. مثلاً افرادی که درگیر التهاب طولانی مدت روده یا معده هستند، بافت این قسمت‌ها برای جبران خسارت، شروع به تکثیر می‌کنند و احتمال ایجاد جهش بالا می‌رود. پس، التهاب اگر کوتاه مدت باشد نقش محافظتی و اگر بلند مدت باشد نقش بدخیمی دارد.

سه دسته اصلی از موارد ایجاد کننده سرطان را می‌شناسیم که عبارتند از:

-مواد شیمیایی

-انرژی تابشی

-عوامل میکروبی

هرسه مورد بالا می‌توانند موجب ایجاد سرطان و بدخیمی شوند.

-chemical carcinogenes:

به طور کلی این مواد شیمیایی سرطانزا، حاوی گروه‌های الکتروفیل هستند که می‌توانند به شدت به DNA، RNA و پروتئین‌ها متصل شوند و سرطان ایجاد کنند. هر ژنی می‌تواند تحت تاثیر این الکتروفیل‌ها قرار بگیرد ولی دو گروه از ژن‌ها، یعنی ژن RAS و P53 به میزان بیشتری تحت تاثیر قرار می‌گیرند.

Chemical carcinogenes به دو دسته تقسیم می‌شوند:

-دسته مستقیم: خودشان کارسینوژن هستند. قدرت سرطانزایی کمی دارند؛ با این حال، به دلیل استفاده در درمان‌های سرطان، برای ما اهمیت دارند. مانند alkylating agents در درمان برخی سرطان‌های خون استفاده می‌شود. جز مواد شیمی درمانی است، با تاثیر روی سلولهای دیگر ممکن است بعنوان سرطانزا عمل کند ولی مزیت آنها این است که قدرت سرطانزایی کمی دارند.

-دسته غیر مستقیم: خودشان سرطانزا نیستند؛ بلکه، متابولیت‌های آنها سرطانزا اند (در صورتی که این مواد شکسته و متابولیت‌ها تولید شوند). دسته‌های مختلفی از عوامل در این دسته وجود دارند که یکی از آنها هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای اند که می‌توانند سرطان ریه ایجاد کنند مانند: مواد درون دود سیگار و خود سیگار و چربی‌های حیوانی که از سرخ کردن گوشت حاصل می‌شوند. محصول فعال این گروه را با نام Epoxide می‌شناسیم که این مواد با اتصال به DNA، RNA یا پروتئین‌ها می‌توانند آنها را تغییر دهند و سرطان ایجاد کنند.

گروه بعدی آروماتیک آمین‌ها و Azodyes (رنگ‌های مصنوعی) هستند که بتانفیل آمین یکی از آروماتیک آمین‌هاست. در افرادی که در کارخانه لاستیک‌سازی کار می‌کنند، مشاهده می‌کنیم که ریسک سرطان مثانه آنها به دلیل وجود بتانفیل آمین، تا ۵۰ برابر افزایش می‌یابد. Azodyes نیز در رنگ‌های غذایی مشاهده می‌شوند.

گروه بعدی نیتروز آمین‌ها و نیتروز آمیدها هستند. نیتريت موجود در نگهدارنده‌های غذایی مختلف، با آمین غذا ترکیب می‌شود و نیتروز آمیدها و نیتروز آمین‌ها را بوجود می‌آورد که می‌توانند سرطانزا باشند.

مورد بعدی Aflatoxin- b است که محصول قارچ آسپرژیلوس است که در حبوبات یا آجیل‌هایی که به درستی انبار نشده‌اند یا در کپک نان، دیده می‌شود. اگر مصرف شود، سبب آسیب به بافت کبدی و بروز سرطان کبد می‌شود.

گروه بعدی کارسینوژن‌های تابشی اند. شامل اشعه ایکس، p حاصل از نور خورشید UV، اشعه‌های حاصل شکافت هسته‌ای و رادیونوکلوئیدها می‌شود. اشعه UV در افرادی که در معرض آن هستند، سرطان پوستی ایجاد می‌کند. المنت‌های رادیواکتیو می‌توانند سرطان ریه ایجاد کنند. تابش اشعه در ناحیه سر و گردن می‌تواند موجب Papillary carcinoma در تیروئید شود.

مکانیسم اشعه های موثر در سرطان:

-شکست کروموزومی

-جابجایی کروموزمها (translocation)

-جهش های کوچک در کروموزومها (point mutation)

-جدا شدن دو رشته DNA : مهمترین سرطانزایی توسط اشعه ها است.

ViaraI & MicroviraI oncogenesis-

در آخر گروه چهارم که همان عوامل میکروبی اند را بررسی می کنیم که خود شامل عوامل ویروسی و عوامل میکروبی هستند که خود عوامل ویروسی به دو دسته Dna دار و Rna دار تقسیم می شوند پس:

الف) ویروس های سرطانزا RNA دار. تنها رتروویروسی که سرطانزایی آن در انسان به اثبات رسیده است HTLV-1 می باشد. که نوعی سرطان سلول های خونی یا سرطان غدد لنفاوی ایجاد می کند. طریقه انتقال آن مانند سایر رتروویروس ها از راه تماس جنسی، محصولات خونی یا شیردهی است. این ویروس ها ژنی تحت عنوان Tax دارند که این ژن موجب تکثیر مداوم سلول های T می شود که پس از اینکه تکثیرمونی کلونال کردند، تومور بوجود می آید.

ب) ویروس های سرطانزا DNA دار: شامل سه دسته HBV-HPV-EBV است.

-Human papilloma Virus:

انواع مختلفی دارند که انواع ۷-۴-۲-۱ آن زائده هایی تحت عنوان (زگیل مانند) Papilloma ایجاد می کنند. انواع ۱۱-۶، که کم خطر هستند، Genital wart (زگیل تناسلی) ایجاد می کنند. انواع ۱۸-۱۶ این دسته از ویروس ها از نوع پرخطر هستند و می توانند سرطانزا باشند و سرطان هایی مانند scc دهانه رحم، perianal، anal، oropharynx را ایجاد کنند. مکانیسم این ویروس می تواند با ژن E6-E7 باشد. ژن E6 می تواند ژن P53 را تخریب کند و ژن E7 با دو روش ۱-تاثیر روی ژن رتینوبلاستوما و ترشح E2F می شود سپس P21-P27 را غیر فعال می کند و موجب افزایش سیکل سلولی می شود. (آلودگی با این ویروس به خودی خود موجب ایجاد سرطان نمی شود بلکه، برای سرطانزایی به جهش های دیگری نیازمند است که معمول ترین آنها، جهش در ژن Ras است.

-Epstein bar virus:

اولین ویروسی بود که ارتباط آن با تومور کشف شد که آن تومور Burkitt's lymphoma بوده است. البته ارتباط این ویروس با سایر سرطان ها مانند Hodykin lymphoma-naso pharyngeal carcinoma نیز کشف شده است. این ویروس بیشتر سلول های B را تحت تاثیر قرار می دهد. مکانیسم آن به این صورت است که در سلول های B، Bcl-2 که یک فاکتور ضد آپوپتوز است را فعال می کند و سلول شروع به تکثیر می کند که ابتدا پلی کلونال است و سپس با ایجاد جهش های اضافه، تکثیر به صورت مونوکلونال در می آید و بدخیمی را بوجود می آورد.

هپاتیت B و C-

این ویروس‌ها می‌توانند Hepatocellular carcinoma را بوجود بیاورند. مکانیسم آنها به این صورت است که به بافت کبد آسیب می‌زنند و التهاب و هپاتیت ایجاد می‌کنند. برای جبران تخریب، هپاتوسیت‌ها شروع به تکثیر می‌کنند و با افزایش تکثیر احتمال جهش بالا می‌رود و موجب ایجاد سرطان می‌شود.

ج) هلیکوباکتر پیلوری: این باکتری در التهاب معده و دوازدهه نقش دارد. مکانیسم این باکتری مانند HCV و HBV است.