



در جلسه گذشته درباره تعریف و نام گذاری تومورها ، تقسیم بندی آن ها ، انواع خوش خیم و بدخیم و اپیدمیولوژی آنها صحبت شد. این جلسه و جلسه آینده در ارتباط با بیس ملکولی ایجاد cancer یا در اصطلاح carcinogenesis صحبت می شود، در انتهای مبحث نیز اتیولوژی cancer و عوامل ملکولی که می تواند carcinogen باشند مطالعه میگردند.

Carcinogenesis (ایجاد یک تومور بدخیم):

هر توموری که ایجاد می شود قطعا پروسه ای را طی می کند و مراحل دارد که ما از آن مراحل به عنوان بیس مولکولی صحبت می کنیم . در یک تومور یا cancer که به وجود می آید یک سری اصول اساسی وجود دارد که در همه تومورها یکسان است پس یک سری اصول پایه ای را مربوط به اساس ژنتیکی سرطان در همه تومورها می توانیم ببینیم

این اصول سه گانه عبارتند از :

1- برای ایجاد یک تومور باید یک آسیب ژنتیکی غیر کشنده در DNA و ژنوم فرد ایجاد شود

این آسیب یا می تواند به صورت اکتسابی باشد(در سلول های سوماتیک رخ دهد) و یا به صورت hereditary یا ارثی . در اثر عواملی مانند مواد شیمیایی ، ویروس ها و radiationها صورت اکتسابی ایجاد شده و اگر در سطح germ cell صورت گرفته باشد به صورت ارثی به فرد می رسد .

2- monoclonal بودن تومور ها

منظور این است که همیشه یک سلول است که دچار تغییر ژنتیکی می شود و تومور را به وجود می آورد و اصطلاحا clonal expansion گفته می شود یعنی یک سلول پیش ساز با آسیب ژنتیکی داریم داریم که یک توده توموری از گسترش دودمانی آن به وجود می آید.

3- اصل سوم این است که چه ژن هایی می توانند تحت تاثیر قرار بگیرند

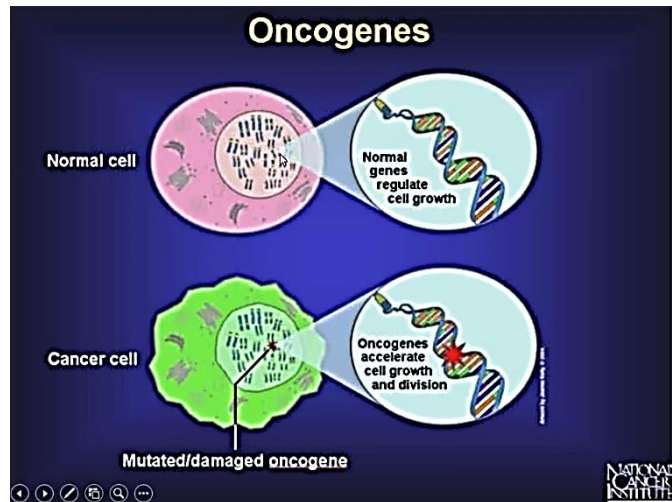
4 دسته ژن داریم که می توانند دچار تغییر ژنتیکی شوند و cancer را ایجاد کنند.

این 4 دسته ژن ها شامل موارد زیر هستند :

1- proto oncogenes : در حالت عادی در تمام سلول های افراد به صورت طبیعی وجود دارند.

چگونه این ژن ها تومورزا می شوند ؟ اگر این ژن ها دچار جهش شده یا overexpress شوند یعنی تعداد ژن های آنها بیش از حد شود یا بیش از حد بروز کند یا دچار mutation شود اصطلاحا میگوییم که این proto oncogene ها به

oncogene تبدیل می شوند و این ژن ها carcinogen یا سرطانی شده اند. نحوه به ارث رسیدن این ژن ها به صورت autosomal dominant است یعنی ما برای هر ژن دو تا از آن داریم و اگر یکی از این آلل های proto oncogene تغییر پیدا کند این ژن oncogene می شود و تکثیر آن زیاد شده و سرطان را ایجاد می کند همانطور که در شکل میبینید proto oncogene ها را در سلول های طبیعی عملکردهای مختلفی دارند و در رشد سلولی و سیکل سلولی نقش دارند، اگر دچار جهش شوند و یا تعداد آن ها افزایش یابد این سلول به یک سلول سرطانی تبدیل میشود



2- tumor suppressor genes یا anti oncogenes : این ژن ها در حالت طبیعی در همه سلول های بدن وجود دارند و از رشد بی رویه سلول و ایجاد تومور جلوگیری می کنند.

نحوه به ارث رسیدن این ژن ها به صورت autosomal recessive است یعنی برای ایجاد سلول های توموری باید دو تا الل این ژن ها از بین بروند پس به هر علتی که این ژن ها از بین رفته یا غیر فعال شوند و یا اینکه حذف شوند فعالیت آن ها از بین رفته در نتیجه سلول می تواند به صورت سرطانی در بیاید و این ژن ها شامل دو گروه هستند :

گروه اول : شامل ژن های governor یا ژن های فرمانده هستند که مهمترین ژنی که در این گروه قرار می گیرد ژنی به نام رتینوبلاستوما است ، جهش در این ژن باعث می شود مانع مهمی از سر راه تکثیر سلولی برداشته شود در نتیجه سلول مرتب proliferate شده و تومور را ایجاد می کند.

گروه دوم : شامل ژن های guardian یا ژن های نگهبان است که مسئول حفظ integrity ژنوم یا کشف و ترمیم آسیب های DNA هستند . این ژن ها DNA را چک کرده و هر جا ایرادی وجود داشته باشد به سلول فرمان می دهند که آن قسمت از کروموزوم تعمیر گردد اگر این ژن ها وجود نداشته باشند سلول مدام دچار تغییر ژنتیکی شده و در سلول جهش های مختلفی روی می دهد و سلول سرطانی می گردد پس این ژن ها مستقیماً در تغییر سلولی و آپوپتوز و تکثیر سلولی نقش ندارند و نقش آن ها به صورت غیر مستقیم است. مهمترین ژن این گروه P53 است وقتی این ژن ها از بین می روند باعث می شود که جهش در proto oncogene ها و tumor suppressor افزایش پیدا کند و چون کنترلی روی ترمیم نقایص DNA وجود ندارد در نتیجه جهش های مختلفی مرتباً در ژن های مختلف روی می دهد که به این حالت mutator phenotype می گویند.

3- ژن های تنظیم کننده آپوپتوز و مرگ سلولی : این ژن ها معمولا بر اثر جهش غیر فعال می شوند و نحوه ی وراثت این ژن ها می تواند autosomal dominant و یا autosomal recessive باشد یعنی بعضی از ژن های آن ها با از بین رفتن یک آلل سلول را سرطانی می کنند و بعضی از آن ها باید هر دو آلل از بین بروند که سرطان ایجاد شود.

Apoptosis (مرگ برنامه ریزی شده سلول) : بعضی مواقع لازم است بدن برخی سلولهایش را از بین ببرد

4- ژن هایی که در ترمیم DNA نقش دارند : اگر این ژن ها آسیب بینند mutation های مختلفی در ژنوم اتفاق می افتد و چون این ژن ها غیر فعال شدند DNA ترمیم نمی شود جهش ها باقی می مانند و سلول سرطانی می شود.

تغییرات ژنتیکی در ارتباط با سرطان به دو صورت اتفاق می افتد :

1- تغییرات کوچک مثل point mutation و insertion ، حذف شدن یا اضافه شدن کم به کروموزوم

2- تغییرات بزرگ یا تغییرات کاریوتایپ که شامل 4 نوع است :

الف (balanced translocation : وقتی که قسمت از کروموزوم جدا می شود و روی کروموزوم دیگری قرار می گیرد اتفاق می افتد.

ب (deletion : حذف در قسمت بزرگی از کروموزوم

ج (gene amplification

د (aneuploidy

در balanced translocation ممکن است یک proto oncogene دچار overexpress شود یعنی ممکن است وقتی قسمتی از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر اتصال یابد میزان بروز آن بیشتر میشود در نتیجه یک proto oncogene به یک oncogene تبدیل می شود . این حالت در سرطان بدخیم Burkett's lymphoma اتفاق افتاده که سلول های لنفاوی را در گیر می کند و translocation بین کروموزوم های 8 و 14 اتفاق می افتد. روی کروموزوم شماره 8 ژن مربوط به پروتئین میک (myc) وجود دارد که کار آن تسریع سیکل سلولی است و کروموزوم 14 حاوی IGH یا لوکوس ایمنوگلوبولین سنگین است وقتی translocation بین این دو اتفاق می افتد ژن میک از کروموزوم 8 به کروموزوم 14 می رود و هر موقع لازم است ژن IG (ایمنوگلوبولین) بیان شود ژن میک نیز بیان می شود و پروتئین میک تولید شده و چرخه سلولی را تسریع می کند .

حالت دیگری که در balanced translocation اتفاق می افتد این است که ممکن است دو قسمتی از کروموزوم کنار یکدیگر قرار می گیرند ژن جدیدی را ایجاد کنند و پروتئین جدیدی تولید شود. مثلا translocation کروموزوم 9 و 22 در یکی از بدخیمی ها باعث می شود ژن BCR (در کروموزوم 22) در کنار ژن ABL (در کروموزوم 9) قرار

بگیرد و پروتئین جدیدی تحت عنوان tyrosine kinase تولید شود. این آنزیم تیروزین کیناز، با فسفریله کردن مولکول های مختلف، می تواند باعث پیش بردن سیکل سلولی شود.

Deletion: یکی دیگر از تغییرات کاریوتیک است. در واقع دومین علت ژنتیکی شایع سرطان هاست. Translocation را بیشتر در سرطان های هماتوپوئیتیک مشاهده می کنیم در حالیکه deletion در سرطان های غیر هماتوپوئیتیک مشاهده می شود.

در این فرایند اگر ژن های p53 و رینوبلاستوما که tumor suppressor gene هستند دچار deletion شوند و عملکرد آنان مختل شود بدخیمی رخ می دهد.

Amplification (تقویت ژنی): تقویت ژنی از طریق افزایش بیان، باعث تبدیل شدن proto oncogene ها به oncogene ها می شود در نتیجه شرایط تومور زایی ایجاد می شود.

مثلا در نوعی تومور عصبی به نام neuroblastoma افزایش بیان ژن N-myc و در سرطان پستان، افزایش بیان مارکر Her-2 دیده می شود.

aneuploidy: به دسته ای از کروموزوم ها که ضریب صحیحی از هاپلوئیدی نیستند، اطلاق می شود. مثلا در انسان $2n=46$ است و $n=23$ فرم هاپلوئیدی است. اگر تعداد کروموزوم ها، مضرب صحیحی از عدد 23 نباشد مثلا 47 کروموزوم وجود داشته باشد aneuploidy نام دارد که به طور شایعی در سرطان ها دیده می شود.

باید توجه کنیم که carcinogenesis یک پروسه چند مرحله ای است و تنها با یک جهش ایجاد نمی شود بلکه باید جهش های متفاوتی در زمان های مختلف اتفاق افتاده و اثرات آن ها روی هم جمع شوند تا از لحاظ فنوتیپی، سرطان مشاهده شود.

• سرطان ها monoclonal هستند یعنی از تقسیم یک سلول سرطانی که در آن انواع جهش ها اتفاق افتاده است هستند.

زمانیکه یک سلول دچار جهش های مختلف شده و سرطانی می شود، شروع به تقسیم می کند (monoclonal) در طی تقسیم، سلول های حاصل ممکن است دچار جهش شده و خصوصیات جدید در آن ها ایجاد شود. سلول هایی که ضعیف هستند توسط سیستم ایمنی شناسایی و از بین می روند ولی سلول های قوی تر باقی می مانند و در نهایت توموری ایجاد می شود که sub clonal های گوناگون دارد یعنی مثلا دسته ای از سلول ها خاصیت invasive و دسته ای خاصیت رگ زایی و دسته ای خاصیت متاستاز دارند در این حالت میگوییم تومور پیشرفت کرده است (tumor progress). خاصیت sub clonal بودن تومور به دلیل multistep بودن سرطان و جهش های مختلفی است که در هر مرحله ی تقسیم ایجاد می شود.

به طور کلی 6 تغییر اساسی باید در فیزیولوژی یک سلول اتفاق بیفتد تا سرطانی شود :

1— self-sufficiency in growth signal (خودکفایی در سیگنال های رشد)

2— insensitivity to growth inhibitory signal (عدم حساسیت به پیام های مهارکننده رشد)

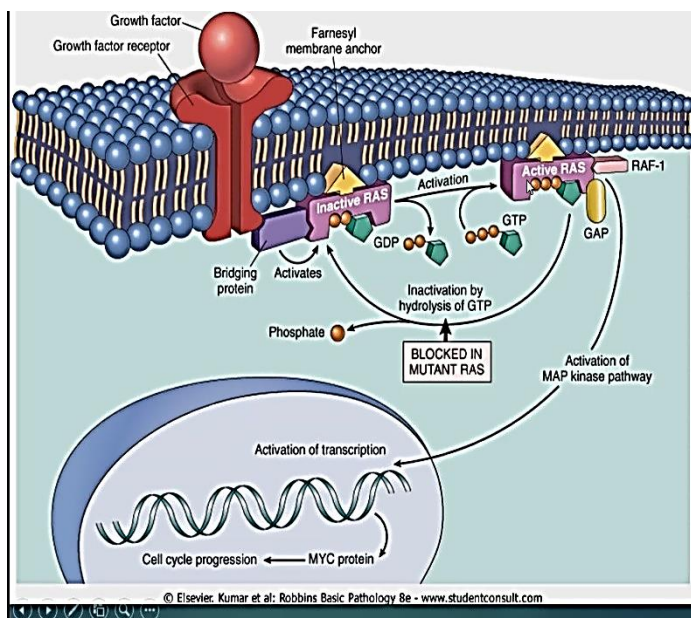
3— evasion of apoptosis (فرار از آپوپتوز)

4— limitless replicative potential (توانایی تقسیم نامحدود)

5— development of sustained angiogenesis (توانایی رگ زایی)

6— ability to invade and metastasis (توانایی تهاجم و متاستاز)

برای اینکه یک تقسیم سلولی اتفاق بیفتد چند مرحله باید انجام شود :



مرحله اول : یک عامل تحریک کننده یا فاکتور

رشد به گیرنده خود در سطح سلول متصل میشود

مرحله دوم : گیرنده به صورت موقت و محدود

فعال می شود.

مرحله سوم : فعال شدن گیرنده سبب فعال شدن

یک سری مولکول ها messenger میشود تا پیام

رشد به هسته برسد. **مرحله چهارم :** ژن هایی

فعال می شوند که نسخه برداری از DNA را فعال

می کنند .

مرحله پنجم : سلول وارد سیکل سلولی می شود.

به طور طبیعی ، عملکرد growth factor ها به صورت paracrine است یعنی سلول هایی که فاکتور رشد تولید

می کنند خودشان گیرنده آن را ندارند بلکه ترشح آن ها روی سلول های مجاور اثر می گذارد . اما سلول های سرطانی ،

توانایی این را دارند که فاکتور های رشدی را که خودشان گیرنده آن ها را نیز دارند تولید کنند یعنی autocrine.

مثلا در بسیاری از sarcoma ها ، سلول های سرطانی توانایی تولید فاکتور رشد $TGF-\alpha$ را بدست می آورند.

شایع ترین فرایند از نظر گیرنده های رشد در سلول های سرطانی ، over expression یا افزایش بیان آن ها در سطح

سلولی است . این امر باعث می شود سلول بتواند به مقادیر کم فاکتور رشد نیز پاسخ دهد و تقسیم شود .

دومین اتفاقی که ممکن است در گیرنده های سلول های سرطانی اتفاق بیفتد ، mutation یا جهش است . گیرنده به نحوی تغییر می کند که درغیاب فاکتور رشد نیز ، پیام تکثیر را به هسته ارسال کند.

یکی از انواع گیرنده های رشد ، EGF (epidermal growth factor receptor) است که دو دسته دارد:

ERB B2 و ERB B1

افزایش بیان گیرنده ی ERB B1 را در یکی از بدخیمی ها در ریه مشاهده می کنیم .

افزایش بیان ERB B2 در breast cancer دیده می شود . هم چنین می توانیم از وجود گیرنده ها روی سطح سلول های سرطانی به عنوان اهداف درمانی استفاده کنیم.

یکی از مهمترین پروتئین های انتقال دهنده های پیام تکثیر از گیرنده به هسته ، RAS است. RAS شایع ترین پروتوآنکوژن جهش یافته در تومور های سرطانی است و در بیش از 30 درصد سرطان های انسانی ، ژن آن جهش می یابد . به خصوص سرطان های کولون ، پانکراس و تیروئید . RAS نوعی G protein است.

G protein ها توانایی اتصال GDP و GTP را دارند . در سلول نرمال RAS به صورت active به GTP متصل است . آنزیمی به نام GTPase با جدا کردن یک فسفر از GTP و تبدیل آن به GDP ، RAS را به صورت غیرفعال در می آورد . در واقع RAS متصل به GDP ، غیر فعال است.

مولکولی به نام GTPase activator protein (GAP) ، کنترل کننده ی مولکول GTPase است. زمانی که فاکتور رشد به رسپتور خود متصل می شود و آن را فعال می کند ، RAS از حالت غیرفعال ، فسفریله شده و به حالت فعال در می آید ($RAS - GDP <inactive> \rightarrow RAS - GTP <active>$) و سپس سیگنال تکثیر به هسته منتقل می شود.

فعالیت پروتئین RAS موقتی است و بلافاصله پس از انتقال سیگنال به هسته ، به صورت غیر فعال در می آید . ژن RAS معمولاً در اثر point mutation غیر فعال می شود . در اثر این جهش پروتئین RAS جهش یافته و دیگر جایگاهی برای اتصال به GTPase ندارند بنابراین GTP دفسفریله نمی شود و RAS همیشه به حالت فعال باقی می ماند. در بسیاری از سرطان ها می توانیم از RAS به عنوان یک هدف درمانی استفاده کنیم .

برخی ژن هایی که فعال می شوند تا نسخه ی دارای DNA تسهیل شود شامل MYC , MYB , JUN , FOS , REL است . از بین ژن های بالا بیشترین ژنی که در سرطان های انسانی درگیر می شود MYC است.

برای اینکه سیک سلولی به صورتا نرمال پیش برود به تعدادی فاکتور نیاز داریم از جمله:

cyclins—1

cyclin dependent kinase (CDK)—2

CDK inhibitors—3

Cyclin ← پروتئین هایی هستند که به صورت دورانی به یکدیگر وصل می شوند و سپس با اتصال به CDK آن را فعال می کنند. سپس سطح آن ها در سلول کاهش می یابد . بیش از 15 cyclin شناسایی شده که به ترتیب از راست سایکلین های B,A,E,D در سیکل سلولی فعال می شوند.

CDK ها در اثر اتصال cyclin ها فعال می شوند و با فسفریله کردن پروتئین های خاصی سیکل سلولی را پیش می برند
CDK inhibitor ها به دو دسته تبدیل می شوند:

بعضی از آن ها مانند P21 , P27 , P57 مهارکننده های کلی هستند و همه انواع CDK ها و cyclin ها را مهار می کنند.

بعضی دیگر از آن ها مانند P15, P16,P18,P19 مهارکننده های اختصاصی هستند و فقط ترکیب cyclin D + CDK 4 و cyclin D + CDK 6 را مهار می کنند.

دو چک پوینت مهم در چرخه سلولی وجود دارد که DNA از لحاظ توالی بررسی می شوند. از G1 تا S و دیگری از G2 تا میتوز. در این check point ها ، اگر توالی DNA مشکل داشته باشد در صورت امکان تعمیر می شود و اگر انقدر خرابی DNA زیاد باشد که نتوان آن را تعمیر کرد سلول وارد فاز خاموشی یا فاز آپوپتوز می شود.

تقریبا در تمامی سرطان ها ، چک پوینت، G1 to S دچار اشکال شده و غیر فعال است. افزایش بیان cyclin ها و CDK ها و یا غیر فعال شدن CDK inhibitor ها می تواند سلول را وارد فاز تقسیم سلولی بیش از حد بکند .
تمام مطالب تا اینجا برای رسیدن به self-sufficiency in growth factor بوده است.

2- عدم حساسیت به پیام های مهار رشد:

در این شرایط پروتوآنکوژن ها به آنکوژن ها تبدیل می شوند و یا اثر tumor suppress gene از روی سیکل سلولی برداشته می شود. اولین tumor suppress gene شناسایی شده ژن رتینوبلاستوما است . برای سرطانی شدن سلول باید هر دو نسخه tumor suppress gene از بین برود. در اثر از بین رفتن این ژن ، تومور رتینوبلاستوما ایجاد می شود که شبکه چشم را درگیر می کند . این بدخیمی 60 درصد به صورت sporadic و 40 درصد به صورت familial است.

نحوه ارث رسیدن این بدخیمی اتوزومال مغلوب است به همین دلیل به آن two hit type thesis نیز می گویند یعنی برای ایجاد سرطان رتینوبلاستوما باید هر دو آلل از بین بروند.

در رتینوبلاستوما familial ، فرد یک آلل معیوب را از یکی از والدین دریافت می کند . اگر آلل بعدی در اثر جهش یا حذف از بین برود ، تومور رتینوبلاستوما ایجاد می شود.

در رتینوبلاستوما sporadic فرد دو آلل نرمال دارد ولی این دو آلل در طول زندگی دچار جهش ، حذف یا غیر فعال شدن می شوند و تومور ایجاد می شود.

علاوه بر تومور رتینوبلاستوما از بین رفتن این ژن در بعضی دیگر سرطان ها مثل سرطان سینه ، سرطان مثانه و سرطان ریه ی small cell و osteosarcoma نیز دیده می شود.

محصول ژن رتینوبلاستوما یک پروتئین متصل شونده به DNA است بنابراین این ژن را در همه سلول ها داریم .

رتینوبلاستوما در حالت hypo phosphorylate فعال است و در حالت hyper phosphorylate به حالت غیر فعال در می آید . کار این پروتئین چک کردن چک پوینت G1 تا S است.

برای سنتز DNA باید کمپلکس cyclin E + CDK 2 تشکیل شود . برای تولید cyclin E فاکتور نسخه برداری E2F مورد نیاز است بنابراین رتینوبلاستوما در حالت فعال ، فاکتور نسخه برداری E2F را احاطه کرده و اجازه تولید cyclin E را

نمی دهد در نتیجه مرحله سنتز سیکل سلولی انجام نمی شود.

زمانیکه یک سیگنال رشد به سلول می رسد ، میزان cyclin D افزایش می یابد و

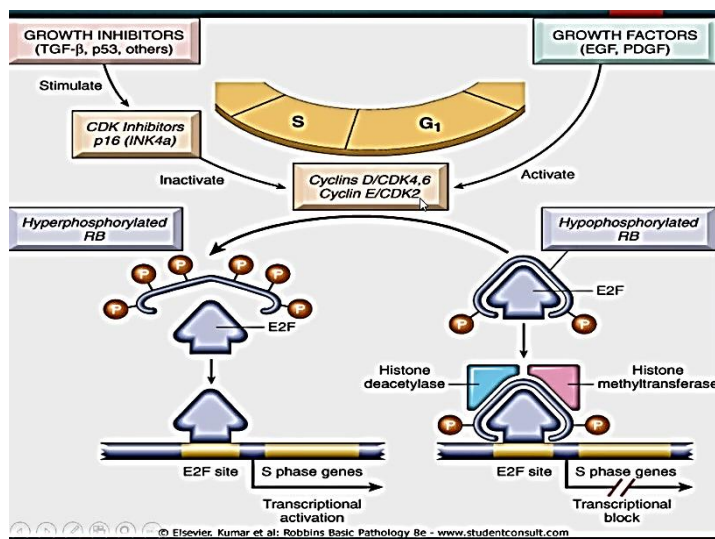
کمپلکس cyclin D + CDK4/6 ایجاد می شود.

این کمپلکس رتینوبلاستوما را فسفریله و غیر

فعال می کند در نتیجه فاکتور E2F آزاد می شود

در نتیجه ساخت cyclin E انجام می شود و سیکل

سلولی پیش می رود



سوال : آیا در تمام سرطان ها ژن رتینوبلاستوما دچار جهش شده است ؟

خیر اگر ژن هایی که کنترل کننده فسفریله شدن رتینوبلاستوما هستند نیز دچار جهش شوند میتواند اثر جهش در ژن رتینوبلاستوما را تقلید کنن و سرطان ایجاد شود.