

سرطان آنکوژن هادر

دچار و نزدیک ۷ میلیون یعنی ۵۰ درصد از آنها دچار مرگ شدند. از سال گذشته سرطان از نظر مرگ و میر رتبه اول جهانی را داشته است. در حالی که پیش از آن بیماری های قلب و عروق مقام اول را دارا بود. بالاترین درصد سرطانها به ترتیب عبارت از سرطان شش، سرطان معده، سرطان روده، سرطان کبد، سرطان سینه در خانم ها و سرطان پروستات در آقایان است. بالاترین درصد سرطان در بچه ها شامل خون، مغز و غدد لنفاوی است (۱). برجسته ترین عامل خطر آفرین سرطان، ازدیاد سن است. هر چه سن بالاتر رود، احتمال دچار شدن به سرطان افزایش می یابد. برای نمونه در حدود ۷۵ درصد مردان در سن ۸۰ سالگی به سرطان پروستات مبتلا می شوند.

۹۳ درصد سرطانها زائیده محیط زیست است، ۳۰ درصد از دود سیگار، ۳۵ درصد از رژیم غذایی، ۲۵ درصد از بیماری های عفونتی و ۱۰ درصد از اشعه های یونی و غیر یونی. سرطانها با یک سری جهش های پی در پی در ژن های انسان روی می دهد، و هر موتاسیون هم تا حدی تغییرات جدیدی را در سلول به وجود می آورد. مواد شیمیایی باعث ایجاد سلول های سرطانی می شود. دود سیگار در حدود ۴۰ ماده شیمیایی کارسنوژنیک دارد که اغلب تولید سرطان شش می کنند. در طبیعت بیش از یکصد هزار نوع مواد شیمیایی وجود دارد که به طور مستقیم یا غیرمستقیم اثرات و صدمات خود را در ستیوپلاسم و هسته سلولها وارد می کنند و منجر به اختلالات ژنتیکی می شود و سرانجام جهش ها را به وجود می آورد. ویروسها و باکتریها و اشعه های مختلف هم به نوبت خود تولید سرطانهای وراثتی می کنند که تعداد آنها در حدود ۷ درصد کل سرطانهاست. (۲)

سرطان نوعی اختلال ژنتیکی است که در آن، کنترل تزايد سلولی از دست رفته است. مکانیزم پایه در تمام سرطانها، جهش در رده زائیده یا به گونه ای کمتر شایع تر، در سلول های پیکری است. در مورد روندهای ژنتیکی ایجاد سرطان و عوامل محیطی که DNA را تغییر می دهد و لذا به بدخیمی منجر می شود، مطالب ناشناخته زیادی وجود دارد. گمان می رود که بینش جدید به نقش بنیادی تغییرات DNA در ایجاد سرطان، در آینده نزدیک، به ایجاد روش های بهتر و اختصاصی تر تشخیص زود هنگام، پیشگیری و درمان بیماری های بدخیم شود.

سلول های سرطانی به دو گونه وجود دارند: اول نوعی که به آن حالت پیشرونده گویند، که دارای توان سرایت و تخریب بافت های مجاور است، برای نمونه: سلول های سرطانی شکم، تنها می توانند تا مثانه پیشرفت نمایند. حالت دوم، سلول های سرطانی که باعث ایجاد حالت ثانویه در قسمت های مختلف بدن می شوند. سلول های سرطانی از یاخته های رشد یافته قبلی به وجود آمده و به وسیله جریان خون به سایر اعضا و جوارح برده می شود و در آنجا دوباره شروع به تقسیم کرده و ایجاد توده های غده ای شکل می نمایند. سرطان نزد کودکان و اشخاص بالای ۴۰ سال، بیشتر از سایر گروه های سنی دیده می شود. سرطان یکی از شایع ترین و شدیدترین بیماری های مشاهده شده در طب بالینی است. آمار نشان می دهد که سرطان به نوعی بیش از ۱/۳ جمعیت را گرفتار می کند، مسوول بیش از ۲۰ درصد تمام موارد مرگ و میر است و در کشورهای پیشرفته مایه ی بیش از ۱۰ درصد کل هزینه مراقبت های پزشکی است. سرطان در صورت عدم درمان، همواره کشنده است. تشخیص و درمان زودرس اهمیت حیاتی دارد و شناسایی افراد در معرض افزایش خطر سرطان پیش از ابتلا به آن، یکی از اهداف مهم تحقیقات سرطان است.

سرطان چیست؟

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که عوامل محیطی زمینه ساز آن است. در سال ۲۰۱۰ بیش از ۱۴ میلیون نفر به سرطان

آنکوژن ها

پروتوآنکوژن ها در حالت طبیعی مسوول تنظیم تقسیم و رشد سلول ها است. هنگامی که موتاسیون ژنتیکی پیدا می کنند که آنکوژن نامیده می شود که بیان ژنی آنها خیلی بالاست. تا کنون بیش از یکصد نوع آنکوژن شناسایی شده است. تغییرات ژنتیکی که باعث تولید آنکوژن ها و اختلالات ژنتیکی می شود عبارتند از:

- ۱- Chromosomal Translocation مانند ژن Bcr و آنکوژن Abl در سرطان مزمن خون
- ۲- Point mutation مانند ژن Ras در سرطان روده بزرگ
- ۳- Deletion مانند ژن Erb-B در سرطان سینه خانم ها
- ۴- Amplification مانند ژن N-myc در سرطان سلول های عصبی کودکان
- ۵- Insertional activation مانند ژن C-myc در سرطان حاد خون

سرطان مزمن خون بیشتر در سنین بالا رخ می دهد، و شامل تعویض ماده ژنتیکی دو کروموزوم ۹ و ۲۲ است. این حالت منجر به تولید یک بیومارکر بنام (p11) که در ۹۵ درصد این بیماران دیده می شود که به تشخیص صحیح نوع بیماری کمک موثری می نماید. اتصال ژن Bcr به آنکوژن Abl باعث به وجود آمدن ترکیب جدید ژنی می شود که پروتیین حاصل و ساخته شده از آن، خاصیت protein kinase دارد. در سال ۱۹۹۰ شکل فضایی و سه بعدی این آنزیم مشخص و دارو Gleevec توسط سازمان FDA آمریکا تصویب شد. این دارو Gleevec یا Imatinib نام دارد که از ماده شیمیایی 2-phenyl-Amino-pyrimidine ساخته شده است. مکانیسم عمل این دارو به این نحو است که به محل های فعال آنزیم مزبور می چسبد و باعث جلوگیری از فعالیت این آنزیم می شود، که سرانجام منجر به عدم رشد سلول سرطانی می گردد. این اولین داروی ضد سرطانی است که تنها آنزیم سلول های سرطانی را هدف قرار می دهد. این دارو همچنین روی تومورهای دستگاه گوارش و دستگاه تولید مثل هم موثر بوده است و آنزیم های تولید شده توسط ژن های Erb-B و Kit و EGFR را هدف قرار می دهد (۳-۹)

ژن های ترمیم کننده سرطان

ژن های ترمیم کننده بطور طبیعی پروتیین ها و آنزیم هایی را می سازند که خاصیت ترمیم کننده ژن های صدمه دیده را دارند.

هنگامی که خودشان دچار جهش شوند، دیگر نمیتوانند کاستی های ژن های دیگر را بازسازی کنند. همه ژن های سلول به طور طبیعی تحت بورش عوامل محیطی و متابولیکی قرار می گیرند که در نتیجه آسیب های پی در پی به این ژن ها نیاز مبرمی نسبت به پروتیین های ترمیم کننده پیدا می کنند. تا کنون بیش از ۳۰ نوع پروتیین های ترمیم کننده شناسایی شده است، که همگی در تصحیح نواقص ژنتیکی سلول ها نقش به سزایی دارند. بیش از یک میلیون صدمات ژنتیکی در روز به ژن های هر سلول زده می شود که اگر این نواقص ترمیم نگردد سلول یا سالخورده می شود، یا خودکشی می کند و یا به سرطان تبدیل می شود. ژن های ترمیم کننده خاصیت بازسازی ژن ناهنجار را دارد (۱۱-۱۰)

نتایج

در سه دهه گذشته، محققین اطلاعات زیادی را درباره ژن ها و پروتیینها و نقش آنها در تولید سلول های طبیعی و سرطانی گزارش نموده اند. یکی از دستاوردهای مهم آنها، نقش ژن های جهش یافته در تولید سلول های سرطانی بوده است. عوامل محیطی که باعث موتاسیون های ژنتیکی می شوند در حال شناسایی هستند. با کمک از روشهای مختلف مولکولی قادر هستیم که قدرت بیان ژن ها و پروتیین های معیوب را تعیین نماییم. حتی پیدا کردن بیومارکرهای جدید که شاخص یکنوع سرطان هستند در تشخیص زودرس و معالجه به موقع بیماری سرطان کمک های شایان توجهی را می نماید. پس از تعیین شکل های فضایی پروتیین های معیوب، می توان داروهای ضد سرطان جدیدی را ساخت که بتواند سول های در حال سرطانی شدن را هدف قرار بدهند تا از تولید و رشد آنها به سلول های سرطانی جلوگیری شود (۱۴-۱۳-۱۲)

منابع:

1. Scotto, J, Fears, T.R, Fraumeni, J.r. Solar radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds: Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd Ed. New York, NY: Oxford University Press; 1996; 355-72.
2. Pakin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the years 2002. Int J Cancer. 2006; 118(12): 3030-44.
3. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. Nature. 1985; 315: 550-554.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001; 344: 1031-1037.
5. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumours. Ann Med. 2001; 33: 451-455.