

## رابطه بین سرطان و عفونت های گرمی

دکتر مهدی فخار

email:mahdif53@yahoo.com

استادیار انگل شناسی، دانشکده پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران



بهمن رحیمی اسبویی

دانشجوی کارشناسی ارشد انگل شناسی دانشکده پزشکی ساری-

دانشگاه علوم پزشکی مازندران



### چکیده

عفونت های گرمی در سراسر جهان شایع هستند و تعداد افرادی که در معرض این عفونت ها هستند مشخص نیست. ۱۵/۶٪ از تمام سرطان هایی که به عفونت های گرمی نسبت داده می شوند در اثر شیستوزوما و سایر ترماتودهای کبدی است.

با بررسی علل ایجاد آن به این نتیجه رسیدند که در حقیقت چنین سرطان هایی قابل پیشگیری هستند. گزارش های زیادی در مورد سرطان زا بودن تعداد زیادی از انگل ها ارائه شده اند که از بین آن ها فقط سرطان زا بودن شیستوزوما هماتوبیوم و اوپیستور کیس و یورینی از نظر آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC) تأیید شده است. مکانیسم های زیادی در رابطه با ایجاد سرطان گزارش شده است اما احتمالاً علت اصلی آن سلول های التهابی مانند ماکروفاژ و انوزینوفیل هستند که با تولید پروستاگلاندین، سایتوکین و رادیکال های می توانند موجب ناپایداری ژنتیکی و تغییر فرم به شکل بدخیم شوند.

البته ژن مهار کننده تومور P53 تولید پروتئین هایی می کند که در ترمیم DNA آسیب دیده و کنترل چرخه سلولی نقش دارد. هر گونه جهش در ژن P53 منجر به کاهش مقاومت سلول در برابر تخریب DNA و در نتیجه موجب ناپایداری ژنوم و ایجاد تومور می شود.

### مقدمه

هدف از ارائه این متن بررسی ارتباط بین عفونت های کرمی و سرطان است. این نظریه که عفونت کرمی با سرطان در ارتباط است عقیده جدیدی نیست.

اولین بار جوهانز فیبیگر در سال ۱۹۲۶ با مشخص کردن ارتباط بین عفونت کرمی با لارو اسپیرومترا نئوپلاستیکا و سرطان روده برنده جایزه نوبل شد. ثابت کردن این که عفونت کرمی با سرطان در ارتباط است بسیار مشکل است به این علت که هر کدام تاریخچه پیچیده و دوره نهفتگی طولانی دارند که در این حین عوامل مختلف اندوژنیک و اگزوژنیک می توانند در آن تاثیرگذار باشند. عفونت کرمی در سراسر جهان بسیار مهم است و تعداد افرادی که در معرض این عفونت هستند مشخص نیست (۱).

پسیانی و همکاران در سال ۱۹۹۷ با انجام مطالعات آماری به این نتیجه رسیدند که ۱۵/۶٪ از همه سرطان هایی که به عفونت نسبت داده می شود در اثر شیستوزوما و سایر فلوک های کبدی است. با بررسی علت ایجاد عفونت به این نتیجه رسیدند که در حقیقت سرطان قابل پیشگیری است.

به گفته دانشمندان سرطان را می توان به وسیله آموزش و تعلیم سلامت عمومی کنترل کرد. این دانشمندان توانستند به وسیله آموزش بهداشتی ۹٪ از سرطان ها را در کشورهای پیشرفته و ۲۱٪ از سرطان ها را در کشورهای در حال پیشرفت کاهش دهند (۲).

### شیستوزوما هماتویوم

مایر و فرید در سال ۲۰۰۲ گزارش کردند که بیش از ۲۰۰ میلیون نفر در ۷۷ کشور جهان به شیستوزومیازیس آلوده هستند و از نظر آمار جهانی از هر ۳۰ نفر در جهان یک نفر مبتلا به شیستوزومیازیس است (۳).

عفونت شیستوزومیازیس زمانی حاصل می شود که سرکر از راه پوست وارد بدن شود و پس از تبدیل به شیستوزومولا وارد جریان خون می شود و پس از ورود به قلب و ریه وارد سینوزویدهای کبدی می شود. بعد از بلوغ و جفتگیری کرم ماده بر خلاف جریان خون به محل نهایی خود حرکت می کند.

شیستوزوما مانسونی و ژاپونیکوم وارد ورید مزانتریک تحتانی در منطقه کولون می شود و شیستوزوما هماتویوم در شبکه مثانه ایی مستقر می شود. بیشتر عوارض شیستوزوما ناشی از تخم انگل است و پاسخ میزبان در مقابل آن به شکل گرانولوماتوز است (۱).

فرگوسن در سال ۱۹۱۱ برای اولین بار عفونت بیلارزیازیس را در مصر به سرطان مثانه ارتباط داد (۴). چن و موت در سال ۱۹۸۹ مشاهده کردند که در هر منطقه از خاورمیانه و آفریقا که شیوع شیستوزوما هماتویوم بالا است تعداد سرطان مثانه نیز بیشتر از مناطقی است که در آن شیستوزوما هماتویوم شیوع کمتری دارد. به عنوان مثال در عراق، مالای و کویت

که شیستوزوما هماتویوم شیوع بالایی دارد میزان بروز سرطان مثانه هم زیاد است (۵). بیشترین میزان بروز سرطان مثانه در مردان و در سنین ۴۰ تا ۴۹ سال است (۱).

ال-بولکیانی و همکارانش در طی تحقیقاتی در سال ۱۹۸۱ به این نتیجه رسیدند که ۸۲/۴٪ از افرادی که سرطان مثانه داشتند

تخم شیستوزوما هماتویوم نیز در ادرارشان وجود داشت (۶). علت ایجاد سرطان در عفونت با شیستوزوما هماتویوم به خاطر وجود سلول های التهابی است این سلول ها شامل ماکروفاژ و نوتروفیل تولید اکسیژن حاوی رادیکال آزاد می کنند که این مواد در تولید ان-نیتروزامین و کارسینوژن های دیگر نقش دارند (۱). از طرفی در سال ۱۹۸۸ شیتزر گزارش کرده است که سلول های التهابی می توانند باعث میتوز، جابه جایی کروموزوم خواهری، شکست DNA و سایر تاثیرات ژنوتوکسیک شوند (۷).

در نهایت طبق گزارش آژانس بین المللی تجسس در زمینه سرطان، شیستوزوما هماتویوم برای انسان سرطان زا است و در گروه ۱ عوامل ایجاد کننده سرطان قرار دارد و این نشان می دهد که حذف و کنترل انگل می تواند تا حدی از بروز سرطان جلوگیری کند (۱).

### شیستوزوما مانسونی

آژانس بین المللی تحقیقات سرطان در سال ۱۹۹۴ گزارش کرد که عفونت شیستوزوما مانسونی با سرطان پروستات، سرطان رکتال، کارسینوما سلول های کلیوی، سرطان سرویکس و لیومیوسارکوما رجم در ارتباط است (۱).

حبیب و همکاران در سال ۱۹۹۶ نشان دادند که در عفونت با شیستوزوما مانسونی درصد کبدی سیتو کروم P450 و سیتو کروم B-5 و سیتو کروم C به ترتیب به میزان ۷۲٪، ۶۱٪ و ۵۲٪ کاهش می یابد (۸).

همچنین در سال ۲۰۰۹ یک نمونه آدنوکارسینوما پروستاتیک را در ارتباط با شیستوزوما در یک مرد ۷۰ ساله در نیجریه گزارش کردند. که این بیمار از نظر تمام بیماری های زمینه ایی سالم بود (۹).

در نهایت با وجود این که ارتباط بین سرطان های کبد و کولون و سیستم لنفاوی با عفونت شیستوزوما مانسونی تأیید شد ولی آژانس بین المللی تجسس در

## کلونورکیس سیننسیس

برای اولین بار واتسون-ویمس در سال ۱۹۱۹ ارتباط بین کارسینومای کبد را با عفونت کلونورکیس سیننسیس را در چین گزارش کرد (۱۶).

گیسون در سال ۱۹۷۱ از بین ۱۴۸۴ اتوپسی انجام شده در هونگ کونگ ۲۹٪ از افرادی که مبتلا به کارسینومای کبدی بودند و ۶۵٪ از افرادی که مبتلا بودند، مبتلا به کلونورکیازیس بودند (۱۷). چوی و همکاران در سال ۲۰۰۴ گفتند کلونورکیس سیننسیس می تواند باعث شکل گیری سنگ صفر شود. که این ممکن است باعث تقویت ایجاد کارسینوما شود (۱۸). به گفته آژانس بین المللی تحقیقات سرطان کلونورکیس سیننسیس احتمالاً برای انسان سرطان زا است و از نظر رتبه بندی در گروه 2A قرار دارد.

## فاسیولا هپاتیکا

تا به حال پتانسیل سرطان زایی از فاسیولا هپاتیکا ثابت نشده است و شواهد حاضر دارای ضد و نقیض هایی است (۱).

ماگلاچلیک در سال ۱۹۵۹ برای اولین بار ارتباط بین فاسیولا هپاتیکا و سرطان کبد را در گاو گزارش کرد (۱). در سال ۱۹۷۴ ویتووک نمونه هایی از کارسینومای سلول های کبدی در گاوهایی که مبتلا به سیروز صفراوی بودند پیدا کرده بود که این سیروز صفراوی در اثر عفونت فاسیولا هپاتیکا حاصل شده بود (۱۹).

گینوکر و همکاران در سال ۱۹۷۹ با تزریق داخل کبدی عصاره فاسیولا هپاتیکا به رات مشاهده کرد که این عصاره باعث تحریک فعالیت میتوزی و پرولیفراسیون سلولهای کبدی شده است (۲۰).

کراستف و همکاران در سال ۱۹۸۷ از محصول

در زمینه سرطان به این نتیجه رسید که دلایل سرطان زا بودن این انگل برای انسان کافی نیست و برای آشکار شدن این مسئله به مطالعات گسترده در آینده نیاز است و از نظر رتبه بندی در گروه ۳ عوامل ایجاد کننده سرطان قرار دارد (۱).

## شیستوزوما ژاپونیکوم

اولین بار دیمیت در سال ۱۹۵۹ پیشنهاد کرده که شیستوزوما ژاپونیکوم می تواند باعث ایجاد سرطان کولون شود (۱۰). تا این زمان هنوز دلایل کافی مبنی بر سرطان زا بودن این انگل وجود نداشت. ایشی و همکاران در سال ۱۹۹۴ روی عصاره ی انگلی کار کرد که در نهایت به این نتیجه رسیدند که عصاره محلول مترشحه از تخم شیستوزوما نقش سرطان زایی دارد (۱۱).

آژانس بین المللی تحقیقات سرطان در سال ۱۹۹۴ گزارش کرد که دلایل سرطان زا بودن شیستوزوما ژاپونیکوم محدود است و در گروه 2B قرار دارد و تحقیقات گسترده ایی در این زمینه در آینده نیاز است (۱).

کیو و همکاران در سال ۲۰۰۵ در طی تحقیق گسترده ایی در چین ۱۴۲ بیمار مبتلا به سرطان کولون و ۱۲۷ بیمار مبتلا به سرطان کبد را از نظر آلودگی به شیستوزوما ژاپونیکوم مورد مطالعه قرار دادند. که در نهایت ۲۴٪ بیماران مبتلا به سرطان کولون و ۲۷٪ از مبتلایان به سرطان کبد آلوده به شیستوزوما ژاپونیکوم بودند (۱۲).

## اوپیس تورکیس ویورینی

در مورد ارتباط بین اوپیس تورکیس ویورینی و سرطان زیاد کار شده است. برای اولین بار ویرانوواتی و متییاوونگس در سال ۱۹۵۳ یک مورد ارتباط بین اوپیس تورکیس ویورینی با سرطان کبد و مجرای صفراوی را در تایلند گزارش کردند که به وسیله اتوپسی تأیید شد (۱۳).

واتاناساپت و همکاران در سال ۱۹۹۰ نشان داد که در سه منطقه از ایالت خون کین که درصد بالایی از مرگ ناشی از سرطان کبد را داشتند. دو منطقه از این سه منطقه شیوع بالا و شدید اوپیس تورکیس ویورینی را داشتند (۱۴).

آژانس بین المللی تحقیقات سرطان در سال ۱۹۹۴ به این نتیجه رسید که عفونت با اوپیس تورکیس ویورینی برای انسان سرطان زا است و از نظر گروه بندی این آژانس در گروه 1A قرار دارد (۱). پین لار و همکاران در سال ۲۰۰۵ اضافه کرد که التهاب مزمن که در اثر عفونت مجدد با اوپیس تورکیس ویورینی ایجاد می شود یک فاکتور خطر برای ایجاد کلانژیوکارسینوما است (۱۵).

هررا و همکاران در سال ۲۰۰۵ مشاهده کرد که درصد سرطان در بیماران با نقص سیستم ایمنی بدن و در افراد ایدزی بالا است.

که این مسئله نشان دهنده نقش سیستم ایمنی در کنترل بدخیمی در بدن است (۲۷).

ژن مهسار کننده تومور P53 تولید پروتئین هایی می کند که در ترمیم DNA آسیب دیده و کنترل چرخه سلولی نقش دارد.

هر گونه جهش در ژن P53 منجر به کاهش مقاومت سلول در برابر تخریب DNA و در نتیجه موجب ناپایداری ژنوم و ایجاد تومور می شود (۱).

ژن Bcl-2 در مبتلایان به سرطان مثانه مرتبط با شپستوزوما افزایش می یابد.

در زمانی که این ژن بیان می شود مرگ برنامه ریزی شده سلولی را مختل می کند و باعث افزایش ناپایداری در ژن می شود (۱).

حاصل از متابولیک فاسیولا هیپاتیکا یک فاکتور تحریک کننده رشد جدا کردند که تاثیر تکثیری آن روی کشت سلولی ثابت شد (۲۱). برای مشخص شدن کامل ارتباط بین انگل و میزبان و همچنین کارسینوژنیک بودن یا نبودن فاسیولا هیپاتیکا مطالعات گسترده تری در آینده نیاز است.

هررا و همکاران در سال ۲۰۰۰ مشخص کردند که تنیا سولیوم می تواند باعث افزایش تخریب DNA لنفوسیتی در بیماران مبتلا به نروسیتوسی سرکوزیس شود (۲۲).

هررا در سال ۲۰۰۳ مشخص کرد که تنیا سولیوم موادی از خود ترشح می کند که می تواند باعث تخریب DNA لنفوسیتی در انسان شود (۲۳). مونترو در سال ۲۰۰۳ گفته است که عفونت با تنیا تنیا فورمیس باعث افزایش مقدار سیتوکروم P450 و افزایش ژنوتوکسیسیتی می شود (۲۴).

کنو در سال ۱۹۹۹ گزارش کرد که پروتئین های ترشعی تنیا تنیا فورمیس باعث هیپر پلازی در سلول های معده ی راتی شد که شدیداً آلوده شده بود (۲۵).

## مکانیسم های ایجاد سرطان

برای ایجاد شدن سرطان سه مرحله وجود دارد : مرحله شروع- ارتقاء - پیشرفته

### مرحله شروع initiation:

شامل میتوز اولیه در DNA است که اغلب نتیجه فعالیت کارسینوژن های ژنوتوکسیک است.

### مرحله ارتقاء promotion:

شامل تحریک وسیع یک کلون از سلول های نئوپلاستیک اولیه که به وسیله مکانیسم های ژنتیکی و محیطی صورت می گیرد.

### مرحله پیشرفته progression:

زمانی حاصل می شود که سلول های نئوپلاستیک اولیه به فرم بدخیم تبدیل شود. که در این حالت رشد سلولی غیر قابل کنترل است (۱).

هررا و اوستروسکی-وگمن در سال ۲۰۰۱ گزارش کردند که التهاب مزمن از ویژگی های دائمی در عفونت های کرمی است. اگر التهاب تا مدت طولانی باقی بماند خطر ایجاد سرطان وجود دارد. چون سلول های التهابی مانند ماکروفاژ و ائوزینوفیل تولید پروستاگلاندین ، سایتوکین و رادیکال های آزاد می کند. که این مواد می توانند موجب ناپایداری ژنتیکی و تغییر فرم به شکل بدخیم شود (۲۶).

البته در فاز حاد بیماری ماکروفاژ فعال شده تولید نیتریک اکسید می کند. وقتی نیتریک اکسید به نیتروزن دی اکسید اکسید شود می تواند در تخریب DNA نقش داشته باشد (۱).

## نتیجه گیری

هدف از ارائه این متن بررسی نقش عفونت کرمی در بروز سرطان است .

این نظریه در اواسط قرن نوزدهم شکل گرفت و تا به حال نظریه های ضد و نقیض زیادی در این رابطه گزارش شده است.

اگرچه تعداد زیادی از کرم ها شامل آن می شدند ولی به طور قطعی فقط شپستوزوما هماتوبیوم و اوپیس تورکیس ویورینی از نظر سرطان زایی تأیید شدند.

تقریباً ۱۶٪ از همه سرطان ها در اثر عفونت هایی مثل عفونت باکتریایی ، عفونت ویروسی ، شپستوزوماها و ترماتودهای کبدی ایجاد می شود. و این بدان معناست که در هر سال ۱۳۷۵۰۰۰ سرطان قابل پیشگیری ایجاد می شود.

در پایان امید آن می رود که این متن باعث افزایش آگاهی در زمینه عفونت های انگلی به عنوان یک عامل قابل پیشگیری سرطان شده باشد.