عوامل محیطی ژن ها در بروز سرطان ها

ناصر پارسا[1]

چکیده

در ۵۰ سال گذشته، پیشرفتهای قابل توجه ای در شناخت علل بیولوژیکی (ویروسها و باکتری ها)، بیوشیمیایی (مواد شیمیایی)، بیوفیزیکی (اشعه های یونی و غیریونی) سرطان های انسان صورت پذیرفته است. واژه «سرطان» در اینجا به بیش از ۲۷۷ نوع بیمارهای سرطانی گفته می شود. دانشمندان، مراحل تولید سرطانها را به این شکل تعیین کرده اند که چندین ژن جهش دار در آن ها دخالت دارند. این تغییرهای ژنتیکی باعث از هم گسیخته شدن نظم طبیعی تقسیم و تمایز سلولها می شود. اختلال های ژنتیکی از راه های وارثتی و غیر وارثتی موجب تحول های جدیدی در کنترل رشد سلولی می شوند. چهار گروه از ژن ها که به طور مکرر ناهنجاری پیدا می کنند، نقش به سزایی در تولید سلول سرطان بازی می کنند:

آنکوژن ها (ژن های توده زا) که افزایش فعالیت شان باعث رشد غیرقابل کنترل سلول ها می شود، ژن های مهار کننده که فقدان آنها باعث رشد غیرقابل کنترل سلول ها می شود، ژن های ترمیم کننده که در هنگام جهش یافتن قادر به ترمیم ردیف ناقص ژن ها نیستند و ژن هایی که مرگ سلول هایی که در حال سرطان شدن هستند فراهم می کنند. اگر خود این ژن ها جهش پیدا کنند، آن موقع سلول سرطانی می شود. در سلول های سوماتیک(یاخته های پیکری) بدن انسان میلیونها ژن وجود دارد. بعد از پایان پروژه ژنتیک انسانی در سال ۲۰۰۳ میلادی، مشاهده شد که فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال و جود دارد که ٤٠٠٠٠٠ نوع پروتئین های متفاوت را می سازند. ۹۹/۹٪ ژن ها در همه انسان ها یکسان هستند و فقط ۰/۱٪ ژن های انسان ها با همدیگر فرق دارد که باعث گوناگونی های ظاهری انسان ها می شود. در حدود۹۳ ٪ سرطان ها زائدهٔ تأثیرهای عوامل محیطی است و فقط ۷ ٪ آنها جنبه وراثتی دارد. به کمک پیشرفت های فناوری در بیوانفورماتیک و روش های مولکولی داده های زیادی بدست آمده که در شناخت زود رس بیماری سرطان کمک خواهد کرد و همچنین غربالگری به موقع برای بعضی از سرطان ها کمک موثری در تشخیص زودرس آن می نماید. تأثیرهای داروها را روی بیماری های سرطان می توان مدیریت و حتی عوارض جانبی را پیش بینی کرد. در سال های اخیر ، پژوهش های ژنتیک مولکولی ، اساس مکانیسم تولید سرطان ها را توجیه کرده است. نتیجه نهایی این پژوهش های مولکولی این موضوع را مبرهن ساخت که سرطان ها جزء بیماری های ژنتیکی هستند.

واژگان کلیدی: ترکیب های سرطانزای بیولوژیکی، تغییرهای مولکولی، ژن های کلیدی ، سرطان های انسان.

۱. استاد، مؤسسه ملی بهداشت ، وزارت بهداشت – آمریکا.
Email = nzparsa@yahoo.com

مقدمه

بدن انسان بیش از یک صد تریلیون سلول دارد. بجز گلبولهای قرمز خون – همه سلول های بدن هسته دارند که حاوی یک ترکیب ژنتیکی یا وراثتی می باشند. در هر یاخته سوماتیک (پیکری) بدن دارای ٤٦ کروموزوم است که ناقل میلیونها ژن هستند.

در سال ۲۰۰۳ به وسیله طرح پژوهشی ژنوم انسانی تمام ژن های انسان ردیف شناسی شدند که برای اولین بار مشخص شد که فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال در هسته هر یاخته پیکری است. این ژنهای فعال در حدود ٤۰۰۰۰۰ نوع پروتئین را برای بدن می سازند که به صورت پروتئین ،آنزیم ، هورمون ، سیتوکین ، مولکول های گیرنده در بدن وجود دارند. این گوناگونی های مولکولی باعث تغییرهایی در ظاهر و داخل بدن انسان می شود. سرطان یک بیماری ژنتیکی است که ۲۷۷ نوع بیماری را شامل می شود. همچنین، در محیط زیست دنیای امروز بیش از یک صد هزار نوع ترکیب های شیمیایی وجود دارد که تنها ۳۵,۰۰۰ تا از آن ها آنالیز شده اند و نزدیک به ۳۰۰ (سیصد) تا از آنها تولید سرطان می کنند و هنوز ٦٥۰۰۰ از ترکیب های شیمیایی باقیمانده در طبیعت آزمایش نشده اند[۳-۱]. (جدول)

سرطان در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول ها بوجود می آید که در اثر عوامل محیطی و اختلال های ژنتیکی بوجود می آید.. چهار دسته از ژن های کلیدی که در هدایت یاخته های سرطانی نقش دارند، شامل ژن های توده زا (آنکوژن ها)، ژن های مهار کننده توموری، ژن های ترمیم کننده و ژن های مرگ، برنامهریزی شده هستند. چنان چه یک جهش ژنتیکی در آنها تولید شود، یاخته های طبیعی از مسیر خود خارج می شوند و تحت تأثیر جریان های جدید قرار می گیرند که به سوی یاخته های سرطانی شدن پیشرفت می کنند. افزون بر ترکیب های شیمیایی، پرتوهای آفتاب، امواج کوتاه و ویروسها و باکتری ها هم در تولید سرطان ها نقش مهمی را دارند. سرطان ها از آغاز پیدایش بشر وجود داشته اند، ولی در چند دهه اخیر، پیشرفتهایی در علوم پزشکی مولکولی رایانه توانسته است که نه تنها علل و ساز و کارهای این بیماری مهلک بررسی شوند، بلکه در تشخیص زودرس و معالجه آن عملکرد بهتری داشته باشند. در حال حاضر، بیش از ۵۰ درصد بیماری های سرطانی معالجه می شوند، به ویژه اگر این بیماری ها در مراحل آغازین تشخیص داده شوند. بیماری های سرطانی با چند روش: جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی، ایمنودرمانی، ژن درمانی و یا تلفیقی از آنها معالجه می شوند [۱۰-٤].

بحث

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که سرانجام زائده اثرهای عوامل محیطی است. در سال ۲۰۱۰، در جهان بیش از ۱٤,۰۰۰,۰۰۰ نفر به سرطان دچار شدند و نزدیک به ۷,۰۰۰,۰۰۰ یعنی ۵۰ ٪ از آنها دچار مرگ شدند. از سال گذشته، سرطان از نظر مرگ و میر رتبه اول جهانی را داشته است. تا به حال، بیماری های قلب و عروق مقام اول داشتند. بالاترین درصد سرطان ها به ترتیب عبارت است از سرطان شش ، سرطان معده، سرطان روده، سرطان جگر ، سرطان سینه در خانم ها و سرطان پروستات در آقایان . . بالاترین درصد سرطان در کودکان،خون ، مغز و غددلنفاوی است [۱] بالاترین عامل خطرسرطان ازدیاد سن است. هر چه سن بالاتر رود، خطر بیشتری وجود دارد که دچار سرطان بشویم به عنوان مثال؛ مردان در ۸۰ سالگی نزدیک به ۷۵ ٪ از مردان سرطان پروستات می گیرند.۹۳ ٪ سرطان ها زائده محیط زیست است، ۳۰ ٪ از دود سیگار، ۳۵ ٪ از رژیم غذایی، ۲۵ ٪ از بیماریهای عفونتی و ۱۰ ٪ از پرتوهای یونی و غیریونی [٦ و۲] سرطان ها به وسیله یک سری جهش های متوالی درژنهای انسان اتفاق میافتد و هر جهش هم تا حدی تغییرهای نوی را در سلول بوجود می آورد. ترکیب های شیمیایی باعث ایجاد سلولهای سرطانی به نام کارسینوژن می شوند. دود سیگار نزدیک به ٤۰ ترکیب شیمیایی سرطان زا دارد که بیشتر تولید سرطان شش می کنند. در طبیعت بیش از ۱۰۰۰۰۰ نوع ترکیب شیمیایی وجود دارد که به طور مستقیم یا غیرمستقیم اثرها و صدمه های خود را در ستیوپلاسم و هسته سلول ها وارد میکنند که منجر به اختلال های ژنتیکی می شود و جهش ها را بوجود می آورند. ویروسها و باکتری ها و پرتو های گوناگون هم به نوبه خود تولید سرطان های وراثتی می کنند که تعدادشان نزدیک به ۷ ٪کل سرطان ها است. [۷] بافتهای سرطانی به ٦ گروه تقسیم می شوند: خون، غددلنفاوی، سارکوما(بدخیمی یاخته های بافت همبندی) ، کارسینوما (بدخیمی یاخته های بافت پوششی) – سلول های جنینی – سلول های جنسی. سرطان یک بیماری است که روابط و نظم بین سلولی را مختل می کند و باعث نافرمانی ژن های حیاتی و کلیدی می شود. این بینظمی های مولکولی در چرخه تقسیم سلولی اثر دارند و منجر به ناکامی در تمایز یافتن سلول ها می شوند [۱۷-۱,۱۱]. ژن های کلیدی که معیوب می شوند و عملکرد آنها تغییر می کنند، به چهار گروه تقسیم می شوند.

۱- ژن های توده زا :

پروتوآنکوژن ها(ژن های توده زا پیش از جهش) در حالت طبیعی مسئول تنظیم تقسیم و رشد سلول ها می باشند. هنگامی که جهش ژنتیکی پیدا می کنند،به نام آنکوژن نامگذاری می شوند که بیان ژنی آنها خیلی بالاست. تا کنون، بیش از یکصد نوع انکوژن شناسایی شده است. تغییرهای ژنتیکی که موجب تولید آنکوژن ها و اختلال های ژنتیکی می شوند، عبارتند از:

۱- جابجایی کروموزومی[1] مانند ژن Bcr و ژن توده زا Abl در سرطان مزمن خون

۲- جهش نقطه ای ژن ها[2] مانند ژن Ras در سرطان روده بزرگ

1 . Chromosomal Translocation
2. Point Mutation

۳- حذف ژن ها[1]
٤- مانند ژن Erb-B در سرطان سینه خانم ها
٥- تقویت ژن ها[2] مانند ژن N-myc در سرطان سلول های عصبی کودکان
٦- فعالیت الحاقی ژن ها[3] مانند ژن C-myc در سرطان حاد خون

سرطان مزمن خون بیشتر در سنین بالا اتفاق می افتد. شامل تعویض ترکیب ژنتیکی دو کروموزوم ۲۲ و ۹ می باشد که منجر به تولید یک بیومارکر به نام (ph۱) که در ۹۵ درصد این بیماران دیده می شود که به تشخیص درست نوع بیماری کمک موثری می نماید. اتصال ژن Bcr به ژن توده زا Ablباعث بوجود آمدن ترکیب جدید ژنی می شود که پروتئین بدست آمده و ساخته شده از آن ویژگی Protein Kinase را دارد. در سال ۱۹۹۰، شکل فضایی و سه بعدی این آنزیم مشخص و داروی Gleevec به وسیله سازمان FDA آمریکا تصویب شد.

این دارو، به نامGleevec یا Imatinib می باشد که از ترکیب شیمیایی ۲-Phenyl- Amino- Pyrimidine ساخته شده است. مکانیسم عمل این دارو به این روش است که به جایگاه فعال آنزیم مزبور می چسبد و باعث جلوگیری از فعالیت این آنزیم می شود که سرانجام منجر به پایان رشد سلول سرطانی می شود. 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 تولیدمثل هم موثر بوده است و آنزیم های تولید شده به وسیله ژنهایErb-B و Kit و EGFR را هدف قرار می دهد[۱۸-۲۲و۳۸و۳۹].

۲-ژن های ترمیم کننده:

ژن های ترمیم کننده که به طور طبیعی پروتئین و آنزیمهایی می سازند که ویژگی ترمیم کننده ژن های صدمه دیده را دارند. وقتی که خودشان جهش دار شوند، آن موقع نمی توانند نواقص ژن های دیگر را بازسازی کنند. همه ژن های سلول به طور طبیعی زیر حمله های عوامل محیطی و متابولیکی قرار می گیرند که نتیجه صدمه های پیاپی به این ژن ها نیاز مبرمی نسبت به پروتئین های ترمیم کننده پیدا می کنند. تا کنون، بیش از ۳۰ نوع پروتئین ترمیم کننده شناسایی شده اند که همگی در درست کردن نواقص ژنتیکی سلول ها نقش به سزائی را دارند. بیش از یک میلیون صدمه ژنتیکی در روز به ژن های هر سلول زده می شود که اگر این نواقص ترمیم نشوند، سلول یا سالخورده می شود و یا خودکشی می کند و یا به سرطان تبدیل می شود. بهترین مثال ژن ترمیم کننده، ژن BRCA-۱ است که بر روی کروموزوم ۱۷q۲۱ قرار دارد. این ژن، پروتئینی می سازد که چندین ویژگی دارد که یکی از این ویژگی ها قدرت درست کردن ژن های معیوب است. این پروتئین حاوی مولکول Zinc Finger است که بیان ژن های وابسته را کنترل می کند. پروتئین های BRCA-۱ و RDA-۱ می توانند شکستگی های دو رشته DNA را تعمیر نماید. ژن BRCA-۱ در هنگام جهش داشتن به تولید و رشد سلول های سرطان در سینه خانم ها به صورت وراثتی نقش موثری دارد. ژن BRCA-۲ هم که روی کروموزوم ۱۳q۱٤ است پروتئینی می سازد که همانند پروتئین BRCA-۱ عمل می کند. تا کنون، بیش از یک هزار جهش ژنتیکی در ژن BRCA-۲ و BRCA-۱ شناسایی شده است. ژن BRCA-۱ در سال ۱۹۹۰ توسط دکت کینگ کشف و در سال ۱۹۹٤ کلون شد[٤۰ و۲۳و۲٤و۲٥و۲٦و۲۷].

۳-(آپاپتوزیز) یا خودکشی برنامه ریزی شده:

واپسین راه فرار از سرطانی شدن سلول ها، انتخاب مرگ یا خودکشی برنامه ریزی شده است

(Apoptosis). تخریب غشای هسته و سیتوپلاسم سلول و ارگانل ها منجر به قطعه قطعه شدن سلول می شود که به سرعت به وسیله یاخته های بیگانه خوار (فاگوسیت) خورده و از محیط ربوده می شوند. در یک انسان، به طور میانگین هر روز ٦۰ بیلیون سلول با مرگ برنامه ریزی شده می میرند. ازدیاد عمل در مرگ برنامه ریزی شده باعث تحلیل بافت ها می شود و فقدان عمل موجب تولید سلول های سرطانی می شود. عوامل بسیاری سبب تولید این خودکشی سلولی می شوند. توکسین ها، هورمونها، سیتوکین ها، پرتوها،گرما، عفونت ویروسی، کمبود اکسیژن، محرومیت غذایی، ازدیاد غلظت کلسیم داخل سلول و نیتریک اکسید ها مهم ترین عوامل به شمارهستند. چندین ژن در تولید مرگ برنامه ریزی شده نقش مهمی را ایفاء کرده اند. از جمله؛ Bcl-۲, P٥۳, Bcl-XL Bax, Bak, Bad, Bim و Mcl-۱ است.

ژن Bcl-۲ روی کروموزوم ۱۸q۲۱ قرار دارد که وزن مولکولی پروتئین آن ۲٥ کیلودالتون و طولش ۲۳۹ اسیدآمینه است. این پروتئین فعالیت آنزیم های کاسپاز را تنظیم می کند. این پروتئین Bcl-۲ باعث رهایی Cytochrome C از میتوکندری ها می شود که منجر به فعال شدن کاسپاز ۹ و سپس کاسپاز ۳ می شود که سرانجام با خودکشی سلول پایان می یابد. پروتئین Bcl-۲ می تواند هم در بقاء و هم مانع مرگ برنامه ریزی شده نقش بازی کند. همکاری پروتئین های(Mcl-۱و Bcl-۲و Bcl-XL) باعث تولید عمل ضد مرگ برنامه ریزی شده می شود. از طرف دیگر، پروتئین های(Bax, Bak, Bad, Bim) در بقاء مرگ برنامه ریزی شده نقش موثری را بازی می کنند. برای جلوگیری از مرگ برنامه ریزی شده بایستی از عمل Fas و Bcl-۲ جلوگیری کرد و غلظت IAPS را بالا برد. همچنین، پروتئین AKt-kinase باعث بقاء زندگی سلول ها می شود که از این روش صورت می گیرد.

1. Deletion
2 . Amplification
3 . Insertional Activation

فسفوریله شدن ژن Akt باعث جلوگیری از عمل Bax می شود و پروتئین Aktباعث فعال شدن مولکول IKKA می شود که این باعث فعالیت مولکول NF-KB می شود که سرانجام منجر به بیان ژن هایی می شود که ضد مرگ برنامه ریزی شده هستند، مانند ژن[Bcl-۲۸-۳۱و۴۱و۴۲] .

۴- ژن های مهار کننده:

ژن های مهار کننده توموری که نبودشان باعث تقسیم غیرقابل کنترل سلولهای سرطانی می-شود. ژن مهار کننده p۵۳ روی کروموزوم ۱۷P۱۳,۱ قرار دارد. طول این ژن ۲۰۰۰۰ bps است که پروتئین بطول ۳۹۳ اسید آمینه می سازد. ژن P۵۳ که در سال ۱۹۹۳ به نام مولکول سال و ژن نگهبان شناخته شد، به طور طبیعی تقسیم و رشد سلول را زیر نظر کامل دارد. هنگامی که این ژن جهش پیدا می کند، باعث تولید یک پروتئین غیر معمولی می شود که نه فقط به رفتار طبیعی خود جامه عمل نمی پوشاند، بلکه همه ژن هایی که زیر فرماندهی این پروتئین انجام وظیفه می کردند، طغیان خواهند کرد و یک سری از رابطه های مولکولی و بیولوژیکی تقسیم سلولی از مسیر طبیعی خود خارج می شود و سلول به جهت سرطانی شدن پیشروی می کند. روی این اصل، جهش ژن P۵۳ در بیش از ۶۰ درصد بافت های سرطانی دیده می شود. بیش از ۳۵ نوع از ژن های مهار کننده تا بحال شناسایی و گزارش شده اند.

وظایف این پروتئین P۵۳ در حالت طبیعی، تنظیم تقسیم سلول ها، خودکشی سلول ها، مسن شدن سلول ها، عروق سازی، تمایز یافتن سلول هاو متابولیسم DNA است. بیش از ۲۶۰۰۰ جهش ژنتیکی در ژن p۵۳ گزارش شده است. بیشتر این جهش ها در ناحیه DNA-binding اتفاق می افتد که باعث می شود ژن های زیر کنترل p۵۳نتوانند نسخه برداری نمایند. همکار پروتئین P۵۳ با دو پروتئین P۲-CDK۱ و CDC۲ سلول های سرطانی را در مراحل G۱و G۲ تقسیم سلولی نگه می دارد. پروتئین P۵۳، هم مهار کننده و هم ارتقاء کننده سلول های سرطانی است.

پروتئین P۵۳ پس از آسیب های ژن های دیگر به DNA متصل می شود که باعث تحریک ژن WAF۱ می شود. این ژن، پروتئین P۲۱ را می سازد که به پروتئین CDK۲ می چسبد و اجازه ورود P۲۱ به مرحله بعدی تقسیم سلولی را نمی دهد. پروتئین P۵۳ یک ترکیبی از شبکه حوادث مولکولی است که در تولید سلول های سرطانی نقش مهمی را بازی می کند. پروتئین P۵۳ فعال از طرف ترمینال N از دو روش(از روش MAPK پروتئین و از روش ATM و ATR و LHK پروتئین) باعث فسفوریله شدن می شود.

وقتی که P۵۳ فسفوریله می شود، خاصیت چسبیدن به MDM۲ را از دست می دهد. پروتئین pint باعث دگرگونی شکل در ساختار P۵۳ می شود که کمک به نبود اتصال P۵۳ به MDM۲ می شود.

وقتی که ژن P۵۳ فاقد ضربه های محیطی است، مقدار P۵۳ پائین می رود. پروتئین MDM۲ به P۵۳ می چسبد که از عملش جلوگیری می کند و آنرا به سیتوپلاسم سلول انتقال می دهد.

عمل ضد سرطان P۵۳ از سه مسیر انجام پذیر است.

۱- پروتئین P۵۳ باعث تحریک پروتئین های DNA-repair می شوند که به صدمه های زده شده به ژن ها رسیدگی شود.

۲- پروتئین P۵۳ باعث تحریک مرگ برنامه ریزی شده می شود. وقتی که سلول های صدمه دیده غیرقابل بازسازی باشند.

۳- پروتئین P۵۳ تقسیم سلولی در مرحله G۱ / S نگه می دارد تا فرصتی برای باز سازی باشد.

دو داروی Nutlin و Tenovix محافظ پویائی P۵۳ می باشند که سرانجام جلوگیری از رشد سلول های سرطانی است. اولین بار در سال ۱۹۹۶ ژن درمانی با استفاده از ژن P۵۳ در یک Retrovirus حامل کننده انجام شد. این ویروس های حامل ژن نرمال P۵۳، در محل سلول های سرطان شش تزریق شد و این آزمون های بالینی تا مرحله سوم پیشرفت، ولی متاسفانه سازمان FDA آمریکا آنرا تصویب نکرد. بنابراین، در حال حاضر این آزمون ها در کشور چین انجام می گیرد. وظایف پروتئین P۵۳ در هسته سلول مشخص است، ولی هنوز در سیتوپلاسم به طورکامل مشخص و مطالعه نشده است. [۳۲-۳۷].

تعداد بیمارهای سرطانی سال به سال بالاتر رفته است و این خود یک معضل پزشکی است، نه فقط از نظر بهداشت و درمان کفایت نمی کند، بلکه از نظر اقتصادی می تواند کشورها را تا مرز ورشکستگی اقتصادی پیش ببرد.

۱- جمعیت جهان بالاتر رفته است.

۲- سن جمعیت جهان هم بالاتر رفته است هر چه سن بالاتر شود خطر سرطان بیشتر است.

۳- فناوری و رادیولوژی تشخیص بهتر در دسترس داریم.

٤- آلودگی محیط زیست و نبود رعایت رژیمهای غذایی بی گمان تأثیرهای منفی خود را دارد.

سرطان به وسیله آسیب های جسمانی تولید نمیشوند. سرطان مُسری نیست. بعضی از مردم نسبت به ابتلای بدنشان به سرطان ها حساسترندتا دیگران. [۴۳و٤٤] . از زمانی که اولین جهش در ژن ها بوجود می آید تا زمانی که به یک توده سرطانی تبدیل می شود نزدیک به ۷ سال طول می کشد.

در جدول(۱)نمونه هایی از ترکیب های شیمیایی و باکتری ها و ویروسها که تولید سرطان می کنند، مشاهده می شود.[٦و۷و۸] از پیشرفت سلول های سرطانی دارای یک فرمول ویژه است که کم کم در این ۷ سال اتفاق می افتد. یاخته های سرطانی اینویسیو سلول های متاستاز شده در هر مرحله یک ژن معین توده زا یا ژن های ضد توموری (آنتی آنکوژن) یا ژن های ترمیم کننده می تواند جهش پیدا کند تا این سلول ها

سرطانی شوند[۲و۳].اگر سرطان ها در مراحل اول تشخیص داده شوند، به طور کامل قابل معالجه هستند و اگر در مراحل دوم تشخیص داده شوند، نزدیک به ۷۰ ٪ بخت بهبودی را دارند و اگر در مراحل سوم تشخیص داده شوند، نزدیک به ۳۰٪ بخت بهبودی را دارند و اگر سرطان تشخیص داده شـود، در مرحله چهارم است که به طور طبیعی به بافت های دیگر گسترده شده است که بخت بهبودی نزدیک به ۵٪ است که ۵ سال ادامه زندگی داشته باشد.

از چند روش این بیمارها بهبود می یابند. جراحی ، شیمی درمانی ، پرتو درمانی ، ایمنو درمانی ، و ژن درمانی که همان پیوند مغز استخوان است. همه این روشهای درمانی عوارض جانبی خود را روی دیگر بافتهای سالم بدن دارد[٤٧و٤٦] .

بسیاری از عوامل محیطی که تولید سرطان میکنند، قابل پیشگیری هستند مانند؛ سـیگار کشیدن ، نوشـابه های الکلی ، هوای آلوده ، رژیم غذایی ناسـالم ، عدم تحرک و بیماری های عفونی . در صورتی که ازدیاد سن و ژنتیک خانوادگی قابل دگرگونی و جلوگیری نیسـت. پژوهش ها در سرطان شناسی امروزه به ما کمک کرده است که نه فقط عملکرد بیماری سرطان را بهتر بفهمیم، بلکه بهترین راه حل بهبود این بیمارها را فراهم سازیم.

نتیجه گیری

در سـه دهه گذشته، پژوهشـگران داده های زیادی را درباره ژن ها و پروتئین ها و نقش آنها در تولید سـلولهای طبیعی و سـرطانی گزارش کرده اند. یکی از اکتشـاف های مهم آنها ، نقش ژن های جهش یافته در تولید سلول های سرطانی بوده است. عوامل محیطی که باعث جهش های ژنتیکی می شوند، در حال شناسایی هستند. با کمک روش های گوناگون مولکولی میکرواری و طیف سنجی جرمی می توان قدرت بیان ژن ها و پروتئین های معیوب را تعیین نمود. حتی پیدا کردن بیومارکرهای نوین که شاخص یکنوع سرطان هستند .

در تشخیص زودرس و بهبود به هنگام بیماری سرطان، کمک های شایان توجهی را می نماید. پس از تعیین شکل های فضایی پروتئین های معیوب، می توان داروهای ضد سرطان نوینی را ساخت که بتوانند سلول های در حال سـرطانی شـدن را هدف قرار بدهند و از تولید رشد آنها به سلول های سرطانی جلوگیری کنند [٤٣ و٤٤و٤٥ و٤٦و٤٧و٤٨] .

شناسـایی همه عوامل محیطی و ژن های کلیدی یک نقشـه جامعه از محیط و سلول به ما می دهد که بکوشیم تا از سه روش پاکیزگی محیط زیست ، ژن درمانی و دارو درمانی از رشد و پیشرفت این بیماری کشنده جلوگیری‌نمائیم.

جدول۱: عوامل محیطی سرطان زا

Carcinogens	Cancer sites	Occupational Sources
1.Arsenic	Lungs, Skin	Electricians, Smeltors, Medications.
2.Asbestos	Mesothelioma, Lungs	Roof and floor tiles.
3.Benzene	Blood and lymph nodes	Petroleum, painting, detergent, rubber.
4.Beryllium	Lungs	Missile fuel, Nuclear reactor.
5.Cadmium	Prostate	Battery, painting and coating, phosphors.
6.Chromium	Lung	Preservatives, pigments, paints.
7.Ethylene oxide	Blood	Ripening agent for fruits, Rocket gases.
8.Nickel	Nose, Lungs	Battery, Ceramics, Ferrous alloys.
9.Radon	Lung	Uranium decay, Mines, Cellars.
10.Vinyl chloride	Liver	Refrigerator, glues
11.Smoke	Lungs, Colon	air pollution
12.Gasoline	Lung, Blood	Oil petroleum
13.Formaldehyde	Nose, Pharynx	Hospital/laboratory workers.
14.Hair dyes	Bladder	Hairdresser and barber.
15.Soot	Skin	Chimney cleaners.
16.Ionizing radiation	Bone marrow	Radiology technician.
17.Hepatic virus- B,C	Liver	Hospital workers, drug users.
18.HPV/Herpes viruses	Cervix, skin, head/neck	Multiple sexual partners.
20.Epstein Barr virus	Lymph node	Black people in South Africa.
21.Helicobacteria pylori	Stomach	People with chronic bacteria infection.

منابع و مآخذ

[1]. Scotto J, Fears TR, Fraumeni Jr(1996) “Solar Radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds: Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press. PP 355-72.

[2]. Vogelstein B, Kinzler KW(2004).” Cancer Genes and the Pathways they Control. Nat Med 2004; Vol.10, No.8,pp. 789-99.

[3]. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL(1988).” Genetic Alterations during Colotectal- Tumor Development. N Engl J Med. No. 319, pp. 525-532.

[4]. Hanahan D, Weinberg RA(2000).” The Hallmarks of Cancer Cell. No. 100, pp. 57-70.

[5]. Hanahan D, Weinberg RA(2000).” The Hallmarks of Cancer Cell”. Vol.100,No.1, pp.57-70.

[6]. Sonnenschein C, Soto AM(2008).” Theories of Carcinogenesis: an Emerging perspective. Semi Cancer Biol. Vol. 18No.5, pp. 372-7.

[7]. Pakin DM(2006).” The Global Health Burden of Infection-Associated Cancers in the years 2002. Int J Cancer. Vol.118, No.12, pp. 3030-44.

[8]. National RC. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Inoizing Radiation(2011).” BEIR VII Phase 2. Washington.

[9]. Fazel R, Krumholz HM, Wang R, et al. (2009).” Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation from Medical Imaging Procedures. N Engl J Med. 2009, Vol.361, No.9. 849-57.

[10]. William WN Jr, Heymach JV, Kim ES, et al (2009).” Molecular Targets for Cancer Chemoprevention. Nat Rev Drug Discov. Vol.8, No.3,pp. 213-25.

[11]. Seto M, Honma K, Nakagawa M. (2010). “Diversity of Genome Profiles in Malignant Lymphoma. Cancer Science.No.101, pp. 573-578.

[12]. Staal SP. Huebner K, Croce CM, Parsa N, et al(1988). “ The Akt-1 Proto Oncogene Maps to Human Chromosome 14, Band q32, a Site of Chromosome Rearrangement in some Hematopoietic Neoplasma. Journal of Genomics. No.2, pp. 96-98.

[13]. Park M, Testa JR, Blair DG, Parsa N, et al. (1988).” Two Rearranged Met Alleles on Chromosome 7 to other Markers Tightly Linked to Cystic Fibrosis. Proceeding of the National Academy of Sciences, USA. No.85pp. 2667-2671.

[14]. Offit K, Parsa N, Jhanwar SC, Filippa DA, et al.(1992).” Denotes a Subset of Low to Intermediate Grade B-cell Non-Hodgkin´s Lymphoma”. Journal of the American Society of Hematology(Blood). No. 80, pp.45-60.

[15]. Parsa N, Gaidano G, Mukherjee, AB, Hauptschein RS, et al.(1994). “Cytogenetic and Molecular Analysis of 6q Deletions in Burkitt´s Lymphoma Cell Lines”. Journal of Genes, Chromosomes & Cancer. No. 9, pp. 13-18.

[16]. Papanicolaou, GJ, Parsa N, Meltzer PS, Trent JM(1997). “Assignments of Interferon Gama Receptor(INFGR1) to Human Chromosome Bands” 6q24.1---→q24.2 by Fluorescent In Situ hybridization”. Journal of Cytogenetics and Cell Genetics. 1997; 76: 181-182.

[17]. Cigudosa JC, Parsa N, Louie DC, Filippa DA, Mitlema F, Chaganti RSK(1999). Cytogenetic Analysis of 363 Consecutively Ascertained Diffuse Large B-cell Lymphomas. Journal of Genes, chromosoma & Cancer”. No. 25, pp.123-133.

[18]. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E.(1985).” Fused Transcript of abl and bcr Genes in Chronic Myelogenous Leukemia. Nature No.315, pp.550-554.

[19].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.

[20]. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine Kinase Inhibitor Imatinib (STI571) As An Anticancer Agent for Solid Tumours. Ann Med 2001;33:451-455.

[21]. King CR, Kraus MH, Aaronson SA.(1985)” Amplification of a Novel v-erbB-Related Gene in a Human Mammary Carcinoma”. Science ;229: 974-976.

[22]. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL.(2002). Inhibition of KIT Tyrosine Kinase Activity: A Novel Molecular Approach to the Treatment of KIT-Positive Malignancies. J Clin Oncol 2002;20:1692-1703.

[23]. Wei, Qingyi; Lei Li, David Chen (2007). DNA Repair, Genetic Instability, and Cancer. World Scientific. ISBN 981-270-014-5.

[24]. Hogervorst FB. et al. (2003). “Large Genomic Deletions and Duplications in the BRCA1 Gene Identified by a Novel Quantitative Method”. Cancer Res. Vol.63 , No.7,pp. 1449–1453.

[25]. Friedenson B (2010). “A Theory that Explains the Tissue Specificity of BRCA1/2 Related and Other Hereditary Cancers”. Journal of Medicine and Medical Sciences Vol. 1, No.8, 372–384.
[26]. Tonin, PN; Serova, O; Lenoir, G; Lynch, H; Durocher, F; Simard, J; Morgan, K; Narod, S. (1995). “BRCA1 Mutations in Ashkenazi Jewish Women”. American Journal of Human Genetics Vol.57, No. 1,p. 189.
[27]. Narod, SA; Foulkes, WD. (2004). “BRCA1 and BRCA2: 1994 and Beyond”. Nature Reviews on Cancer Vol.4, No.9,pp. 665–676.
[28]. Fesik SW, Shi Y. (2001). “Controlling the Caspases”. Science Vol.294,pp. 1477–1478.
[29]. Murphy KM, Ranganathan V, Farnsworth ML, Kavallaris M, Lock RB (2000). “Bcl-2 Inhibits Bax Translocation from Cytosol to Mitochondria during Drug-Induced Apoptosis of Human Tumor Cells”. Cell Death Differ. Vol., No.1,pp. 102–111.
[30]. Santos A. Susin; Daugas, E; Ravagnan, L; Samejima, K; Zamzami, N; Loeffler, M; Costantini, P; Ferri, KF et al. (2000). “Two Distinct Pathways Leading to Nuclear Apoptosis”. Journal of Experimental Medicine Vol.192, No. 4, pp. 571–580.
[31]. Zhou, G. P. & Doctor, K. (2003). “Subcellular Location Prediction of Apoptosis Proteins. PROTEINS”: Structure, Function, and Genetics No.50, pp. 44-48.
[32]. Matlashewski G, Lamb P, Pim D, Peacock J, Crawford L, Benchimol S. “Isolation and Characterization of a Human p53 cDNA Clone: Expression of the Human P53 Gene”. EMBO J. Vol.3, No13.pp. 3257–3262.
[33]. May, P. and May, E. (1999). “Twenty Years of p53 Research: Structural and Functional Aspects of the p53 Protein”. Oncogene, No.18, pp. 7621–7636.
[34]. McBride OW, Merry D, Givol D (1986). “The Gene for Human p53 Cellular Tumor Antigen is Located on Chromosome 17 Short Arm (17p13)”. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83 (1): 130–134.
[35]. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM (1986). “Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13”. Nature 320 (6057): 84–85.
[36]. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC (1991). “p53 mutations in human cancers”. Science 253 (5015): 49–53
[37]. Koshland DE (1993). “Molecule of the Year”. Science Vol.262 , No.5142, P. 1953.
[38]. Thomas RK, et al. High-throuphut oncogene mutation profiling in human cancer. Nature Genetics. 2007; 39: 347-351.
[39].Weinstein IB, Joe AK.(2006).” Mechanisms of Disease”, Oncogene Addiction-Arationale for Molecular Targeting in Cancer Therapy. Nature Clinical Practice Oncology.No. 3, pp.448-457.
[40]. Wei Q, Lei L, Chen D. DNA Repair, Genetic Instability and cancer. World scientific. 2007; 270-014.
[41].Thompson CB.(1995).” Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease. Science.; 267(5203): 1456-62. Doi: 10. 1126/Science. 7878464. PMID 7878464.
[42].NagataS.Apoptosis DNA fragmentation. Exp. Cell Res. 2000, Vol. 256No.1,pp. 12-8. Doi: 10.1006/excr. 4834. PMID 10739646.
[43]. Baak JP, Path FR, Hermsen MA, Meijer G, et al.(2003).” Genomics and Proteomics in Cancer. Eur J Cancer. No. 39,pp. 1199-1215.
[44]. Scarpa A, Moore PS, Rigaud G, Meenestrina F.(2001).” Genetic in Primary Mediastinal B-cell lymphoma” An Updata. Leukemia & Lymphoma No. 41pp. 47-53.
[45]. Tachdjian G, Aboura A, Lapierre JM, Viguei F.(2002).” Cytogenetic Analysis from DNA by Comparative Genomic Hybridization. Ann Genet,No.43,pp.147-154.
[46]. Kashiwagi H, Uchida K.(2003).” Genome- Wide Profiling of Gene Amplification and Deletion in Cancer. Human Cell. No. 13,pp. 135-141.
[47]. Pollak JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, et al.(2003).” Genome-Wide Analysis of DNA Copy-Number Changes Using Cdna Microarrays. Nature Genet. No.23pp. 41-46.
[48].Albertson DG, Pinkel D.(2003).” Genomic Microarrays in Human Genetic Disease and Cancer”. Hum Mol Genet.,pp. 145-52.