

پروتوانکوژن‌ها و سرطان

فهرست

۱.....	تعریف سرطان
۲.....	پروتوانکوژن‌ها و انکوژن‌ها
۹.....	التهاب و سرطان
۱۰.....	رابطه سرطان با چرخه سلولی و آپوپتوز
۱۱.....	سرطان و بازاریابی کروموزوم‌ها
۱۲.....	ملکولهای مهار کننده تومور
۱۲.....	ویژگیهای سلولهای سرطانی و متاستاز
۱۲.....	سرطان و مشاوره ژنتیک
۱۳.....	منابع

تعریف سرطان

سرطان به علت تغییر در ژن‌ها ایجاد میشود، تا زمانی که شناخت کاملی از ژن‌ها در دست نبود کارکرد سرطان نیز چندان مشخص نبود، بعد از روشن شدن عملکرد DNA، ژن‌ها و نقش آنها در رشد سلول‌ها، سرطان و به عنوان عاملی که مستقیماً با ژن‌ها در رابطه است مطرح شد. چیزی که در واقع ما به عنوان سرطان میشناسیم طیف وسیعی از بیماری‌ها است که در تمام بافت‌ها ممکن است رخ دهد. کارسینوما در بافت‌های اپیتلیال و سارکوما در بافت‌های مزانشیمی ایجاد میشود. یک تومور از یک سلول نئوپلاسم سرچشمه میگردد، نئوپلاسم سلولی است که رشد غیر طبیعی را آغاز کرده است و بعداً با متاستاز سرطان نامیده میشود.

سلول اولیه در یک مسیر که tumorigenesis نام دارد قرار میگیرد. رفته رفته به تعداد آنها افزوده میشود تا به یک تومور بالغ تبدیل شوند. یک ژن سرطانی یک ژن سرطانی در واقع به ژنی اطلاق میشود که ریسک ایجاد سرطان را زیاد نماید یا پروسه رشد سلولهای سرطانی را تقویت کند.

پروتوانکوژن‌ها و انکوژن‌ها

ژن‌های سرطان ، الل‌های جداگانه ای از دیگر الل‌ها هستند که در اثر جهش ایجاد شده اند و در ساختار طبیعی ژن‌ها وجود ندارند.

دو دسته سلول در بدن انسان‌ها وجود دارد:

۱ : germ cells که سلول‌های زایا هستند مثل اسپرم و اووسیت

۲ : somatic cells که سلول‌های پیکری هستند.

اگر جهش در سلول‌های زایا باشد این نقص به سلول‌های آینده و تمام سلول‌های پیکری نیز منتقل میشود. اما اگر جهش در سلول‌های پیکری رخ دهد این جهش در همان سلول باقی میماند.

خوشبختانه ، بسیاری از جهش‌های منجر به سرطان ، از نوع سوماتیک هستند تا وراثتی.

به طور کلی جهش‌ها از سه راه می توانند وارد شوند:

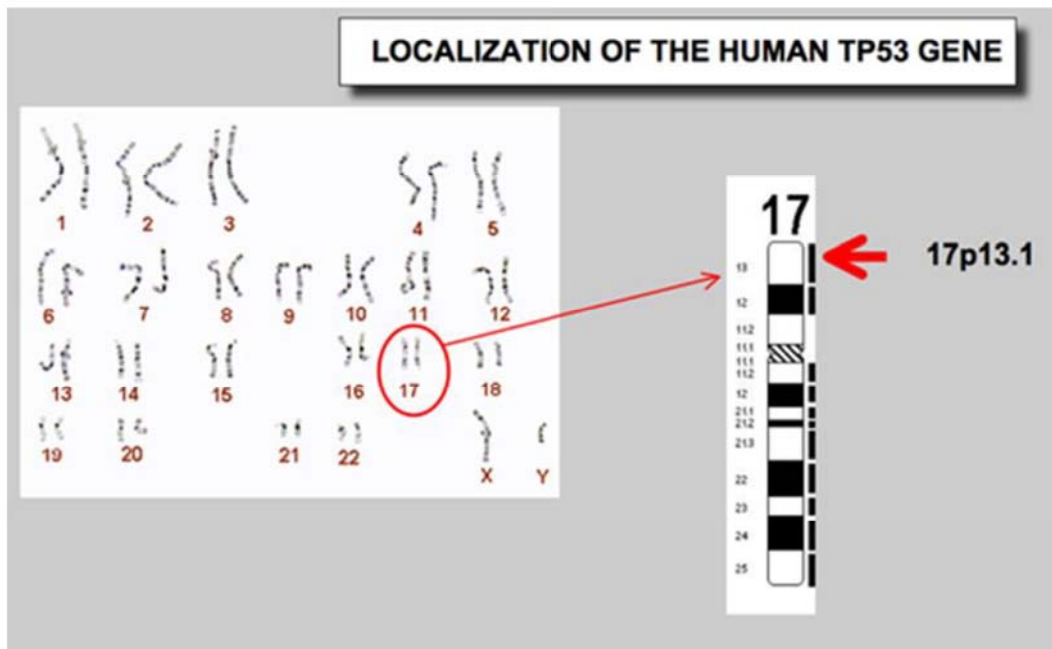
۱ : به ارث رسیدن از طریق سلول‌های زایا

۲ : به صورت خود به خودی در سلول‌های پیکری رخ دهد

۳ : از طریق عفونت‌های ویروسی.

عوامل جهش‌زای بسیاری در طبیعت وجود دارند که اکثر این عوامل روی ژن P53 اثر میگذارند و باعث جهش در این ژن میشوند ، به طوریکه در بیش از ۵۰% سرطان‌ها موتانت این ژن وجود دارد. هیدرو کربن‌های اروماتیک که در دود سیگار وجود دارند اثر مستقیم روی DNA و این ژن دارند که باعث بروز سرطان‌های سر و گردن میشود.

BPDE یا بنزوپیریل دیول اپوکسید ماده ایست که در دود سیگار عامل اثر گذار منفی است. این ماده به DNA متصل شده و باعث جابجایی نیتروزن باز گوانین میشود و سدی در برابر چنگال همانند سازی ایجاد میکند . این ماده همچنین در P53 جهش ایجاد کرده و به همین دلیل این ژن در سرطان‌های سر و گردن مشاهده میشود ، به طور کل ژن P53 به نام نقطه داغ DNA خوانده میشود.



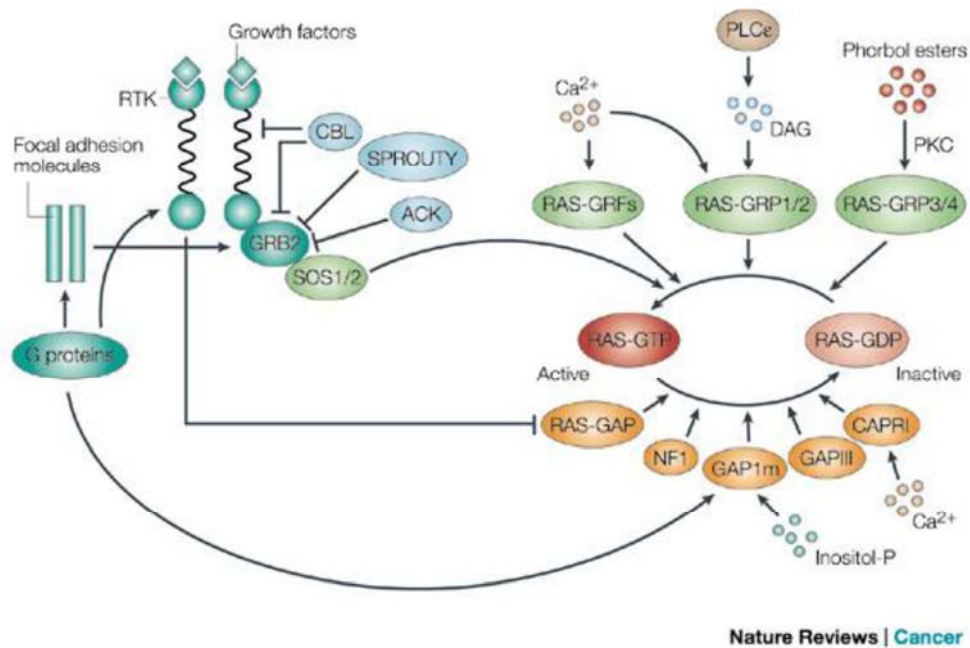
شکل ۱- جایگاه ژن p53 در انسان

سلول‌های سرطانی بیش از سایر سلول‌ها تقسیم میشوند به طوری که به هیچ پیام توقفی پاسخ نمیدهند ، انقدر مسیرهای چرخه سلولی را سریع طی میکنند که گاهی اشکال غیر طبیعی چرخه سلولی را بروز میدهند مثلا در مرحله انافاز کروموزوم صحیح و کامل جدا نشده بین دو سلول باقی میماند و حتی بعد از تشکیل دو سلول ، آنها از طریق یک کروموزوم به هم متصل میمانند.

این وقایع را میتواند یک /انکوژن ایجاد کند.انکوژن یک ژن جهش یافته است که منجر به تغییراتی میگردد که میتواند باعث سرطانی شدن سلولها شود.

یک انکوژن در صورت غیر فعال بودن به صورت پروتوانکوژن است که تا زمانی که روشن نشود خطری برای سلول ندارد.یک انکوژن پروتئین های غیر طبیعی را کد میکند ، اگر این پروتئین یک انزیم باشد فعالیتش از انزیمی که به صورت طبیعی تولید میشود بسیار بیشتر است و اثرات مخربی به همراه دارد.

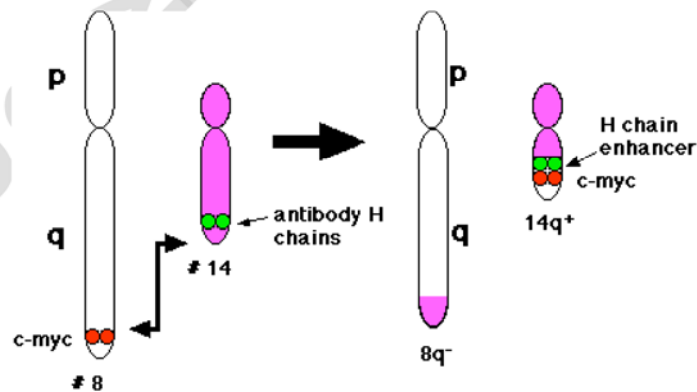
خانواده RAS یک پروتوانکوژن است به دلیل فعالیت گسترده آن مخصوصا در سیگنالینگ سلول، سلول را به سمت سرطانی شدن پیش میبرد. جهش در ژن RAS از نوع سوماتیک است ، خانواده RAS شامل K-RAS و N-RAS است که به صورت پروتوانکوژن هستند ، مثلا در سرطان پانکراس ۹۵% K-RAS و در سرطان‌های ریه و ملانوما ۱۰% N-RAS به صورت انکوژن است.



Nature Reviews | Cancer

شکل ۲- برخی مسیر های فعال شدن و غیر فعال شدن خانواده پروتوانکوژن RAS

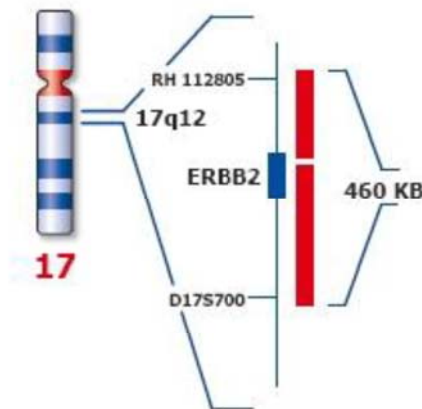
خانواده MYC دسته دیگری از پروتوانکوژن‌ها هستند آنها به N-MYC، L-MYC، C-MYC، V-MYC تقسیم میشوند که معروفترین آنها C-MYC است، انکوژن C-MYC باعث تولید پروتئین هایی میشود که چرخه سلولی را بدون توقف میکند.



شکل ۳- نقش C-myc در چرخه سلولی

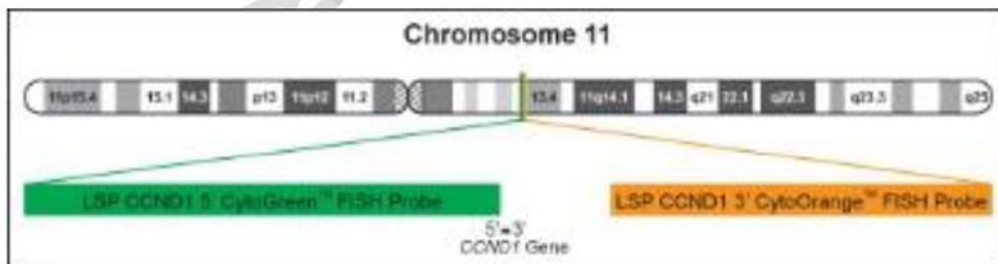
این ژن در سرطان‌های خون بسیار زیاد است، این ژن همچنین باعث اختلال در همانند سازی DNA میشود. پروتوانکوژن‌ها در DNA به صورت نرمال وجود دارد مساله ای که باعث تبدیل شدن آن به انکوژن میشود صرف نظر از شرایط محیطی و استعداد ژنتیکی، پدیده تقویت ژن است، یعنی گاهی این پروتوانکوژن در قسمتی از DNA قرار گرفته است که بدلیل رونویسی بالای آن منطقه آن هم به علت وجود ژن‌های پرکاربرد از روی آن پروتوانکوژن بسیار رو نویسی میشود. رونویسی زیاد از این ژن به دلیل عدم ثبات کافی منجر به انکوژن شدن آن میشود که نشانه آن تولید بیش از حد پروتئین‌های غیر طبیعی از نظر عملکرد است.

ژن دیگری که در این زمینه بیشتر مستعد انکوژن شدن است ERBB2 است که در سرطان سینه بسیار شایع است.



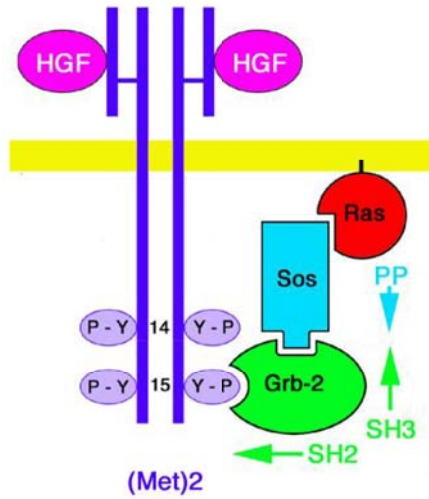
شکل ۴- جایگاه ژن ERBB2 در ژنوم انسان

ژن CCND1 یک کنترل کننده چرخه سلولی است جالب اینکه به صورت پروتوانکوژن در DNA وجود دارد و صورت انکوژن آن در سرطان‌های سر و گردن شایع است.



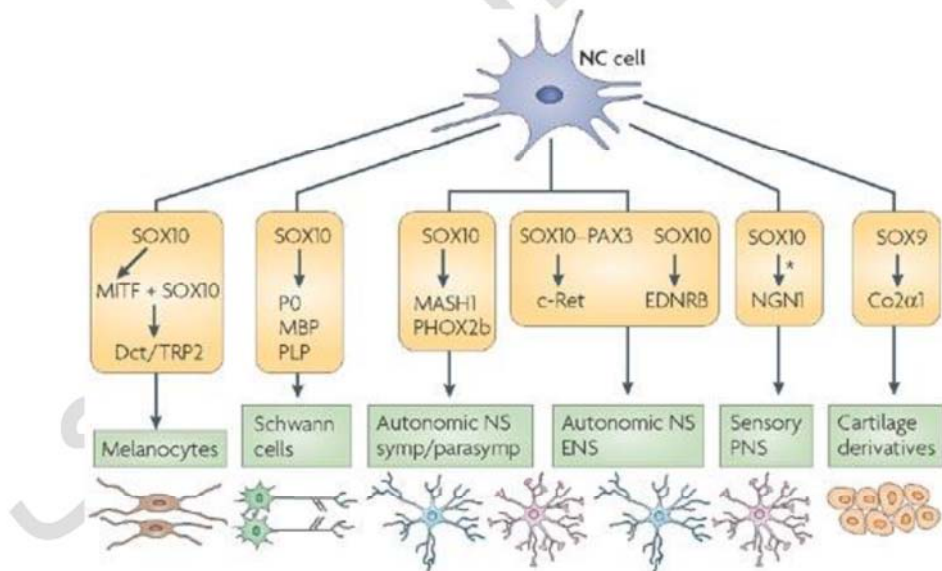
شکل ۵- جایگاه ژن CCND1 در ژنوم انسان

انکوژن MET نیز که در سرطان‌های معده عامل اصلی است که یک گیرنده تیروزین کینازی را کد میکند که با عمل غیر طبیعی و دائم منجر به فرستادن سیگنال میشود.



شکل ۶- نقش انکوژن MET در سیگنالینگ سلولی

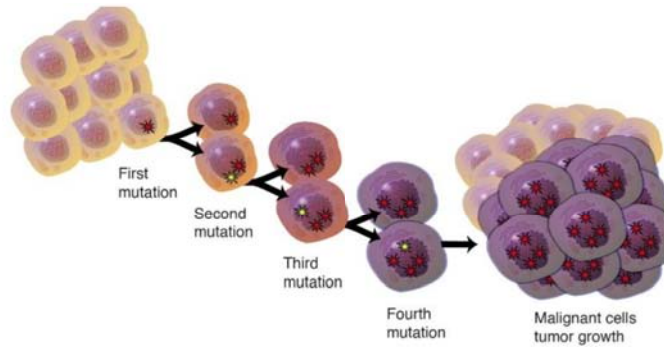
انکوژن دیگری که در سرطان ملانوما قرار دارد MITF است که به عنوان یک فاکتور رونویسی جهت تولید پروتئین‌های غیر طبیعی عمل میکند.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

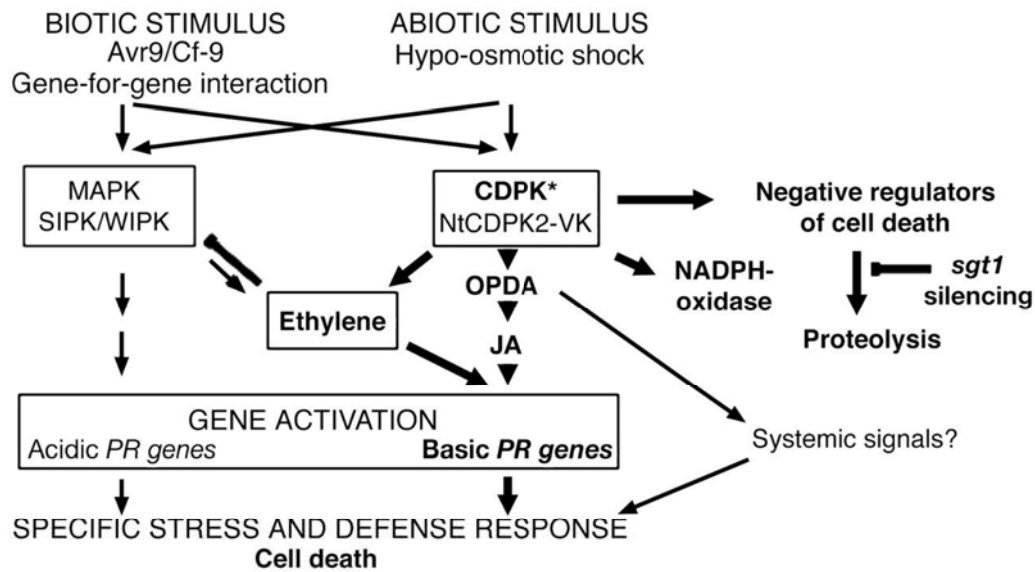
شکل ۷- فعال شدن MITF توسط سلول‌های NK و تاثیر بر ملانوسیت‌ها

انکوژن با تولید پروتئین‌هایی از طریق مسیر سیگنالینگ سلول نیز عمل میکند، بیشتر این تداخلات از طریق برهمکنش‌های PRO-PRO است، به طور مثال یک آنزیم در حالت فسفات‌ده فعال است، ژن سرطانی با تولید پروتئین، باعث فسفریله شدن دائم آنزیم و سیگنالینگ مدام آن میشود. این نکته قابل ذکر است که برای ایجاد یک انکوژن و تومور چندین جهش و به اصطلاح چندین ضربه لازم است تا این پروتئین‌های منجر به تومور شود.



شکل ۸- مراحل ایجاد سلول های توموری

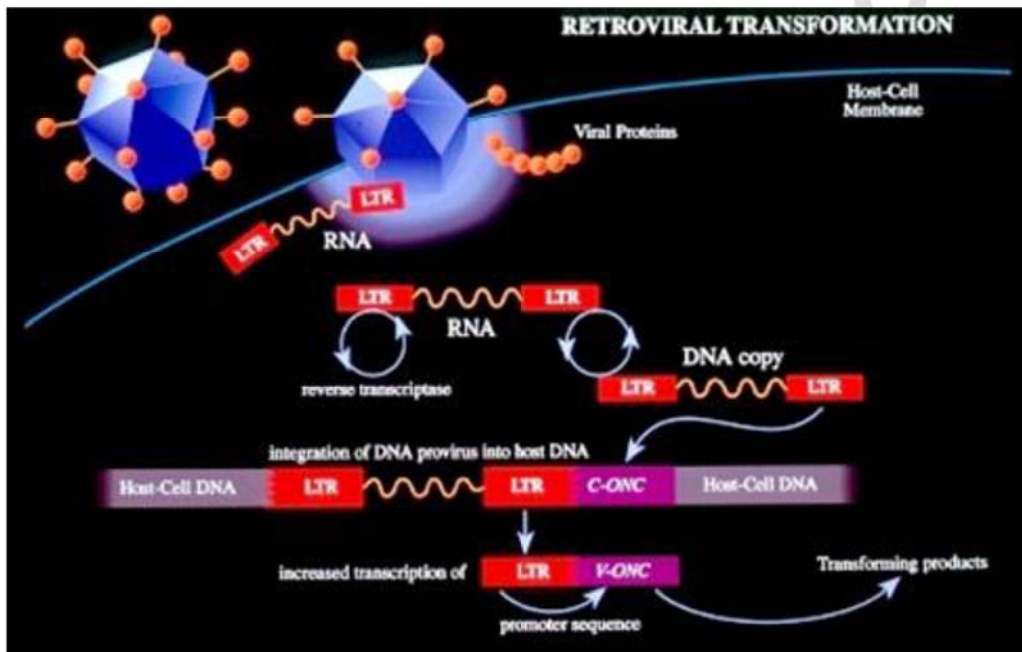
گاهی پروتئین تولید شده توسط انکوژن در مسیرهای سیگنالینگ به جای یک پارچگی مسیر باعث ایجاد crosstalk (تغییر بیان) میشود.



شکل ۹- نمونه ای از ایجاد Cross talk در سیگنالینگ سلول

به طور مثال پروتئین تولید شده در برابر محرک A که پاسخ a را ایجاد میکند و B که پاسخ b را ایجاد میکند قرار میگیرد و باعث شیفت یکی به سمت دیگری میشود و به جای ایجاد پاسخ A B که به نفع سلول است پاسخ A قوی یا B قوی ایجاد میشود. گاهی نیز پروتئین، یکی از دو مسیر را کامل قطع میکند که به نفع تومور خواهد بود گاهی نیز ممکن است باعث تغییرات دائمی در گیرنده‌ها شود که این حالت در گیرنده‌های تیروزین کیناز بیشتر رخ میدهد. این تغییرات باعث ارسال سیگنال‌هایی که به نفع تومور زایی است میشود.

دسته خاصی از انکوژن‌ها وجود دارند که توسط ویروس‌ها القا میشوند. ویروس‌های RNA دار قادرند بعد از ورود به سلول با استفاده از آنزیم RT تولید DNA کنند این DNA ویروسی میتواند بعد از ورود به DNA میزبان اساس ژنتیکی میزبان را به هم بزند و به اختیار خودتولید پروتئین‌های خاص را کنترل کند. این پروتئین‌ها در واقع محصولات انکوژنی برای سلول محسوب میشوند و گاهی نیز ممکن است با ورود DNA ویروسی به ژن میزبان انکوژن‌های دیگری در ژنوم میزبان تولید شود.



شکل ۱۰- تغییر در تولید پروتئین سلول نرمال توسط پروتئین ویروسی

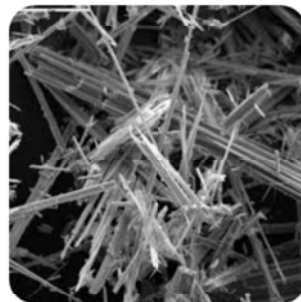
ویروس‌های شناخته شده ای در این زمینه هستند که تعدادی از آنها در (جدول ۱) نام برده شده‌اند.

جدول ۱ - برخی ویروس های شناخته شده که قادر به تغییر محصول پروتئینی سلول هستند

Taxonomic Grouping	Examples	Oncogenes	Tumor Types
1. DNA viruses			
<i>Adenoviridae</i>	Adenovirus types 12, 18, 31	E1A, E1B	Various solid tumors only in rodents
<i>Hepadnaviridae</i>	HBV	HBx	Hepatocellular carcinoma
<i>Herpesviridae</i>	EBV	LMP-1, BARF-1	Burkitt's lymphoma, B-cell lymphoma, NPC
	KSHV	vGPCR	Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma
<i>Papovaviridae</i>	Merkel cell polyomavirus	T antigens	Merkel cell carcinoma
	BK virus, JC virus		Solid tumors in rodents and primates
<i>Papillomaviridae</i>	HPV 16, 18, 31, 45	E6, E7	Cervical and anal cancer, Oral cancer
2. RNA Viruses			
<i>Flaviviridae</i>			
<i>Hepacivirus</i>	Hepatitis C virus	?	Hepatocellular carcinoma
<i>Retroviridae</i>			
HTLV	Human T-cell leukemia virus type I	Tax	Adult T-cell leukemia/lymphoma

التهاب و سرطان

التهاب نیز به اندازه جهش‌ها در ایجاد سرطان نقش دارند در اکثر سرطان‌ها التهاب می‌تواند آغاز گر رشد تومور باشد، مثلاً در القای سرطان از طریق فیبرهای آزبست نقش التهاب واضح است. هبگامی که فیبرهای آزبست وارد ریه میشوند باعث هجوم فاگوسیت‌ها به موضع میشوند اما به دلیل بزرگ بودن آزبست فاگوسیت به طور کامل صورت نمیگیرد، همین امر باعث تولید کموکاین‌های بیشتر و تجمع بیشتر نوتروفیل‌ها و ایجاد التهاب بیشتر میشود. سمیت آزبست نیز در همین مرحله فعال میشود و به دو صورت اکسیژنی و نیتروژنی بروز میکند. در اکسیژنی تولید رادیکال‌های آزاد میکند، که به DNA آسیب جدی وارد میکند و در حالت نیتروژنی با فعالیت نوتروفیل‌ها و تولید نیتریک اکساید همراه است که NO نیز در صورت خروج میتواند به DNA آسیب بزند.



شکل ۱۱ - فیبرهای آزبست

التهاب مزمن نیز ارتباط اساسی با سرطان دارد. برای این اثبات این امر کافیت دقت کنیم که در هر بیماری که التهاب جزء آن است ابتدا به سرطان رخ میدهد، برای مثال در بیماری تورم روده که التهاب مزمن وجود دارد در آینده سرطان کولون رخ میدهد.

در هپاتیت نیز به دنبال تورم کبد، سرطان کبد، در گاستریت سرطان معده و نیز در سروسیست به علت وجود HPV سرطان رحم ایجاد میشود.

التهاب در سرطان میتواند دو نقش را ایفا کند

۱: آغازگر سرطانی شدن سلولها

۲: تقویت تکثیر و رشد تومور

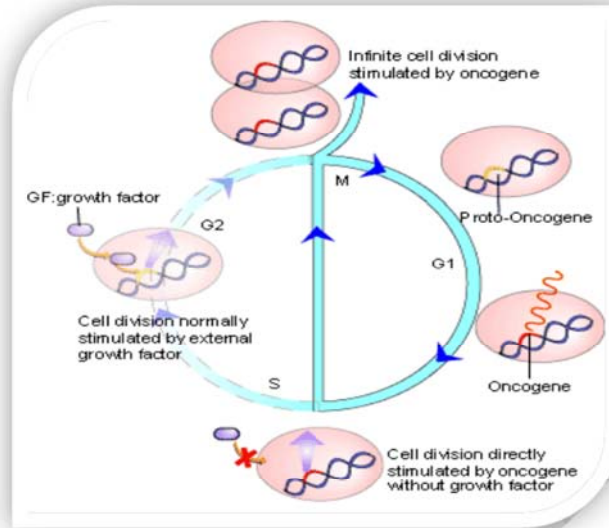
سلولهای التهابی به فرایند تخریب ECM به طور غیر مستقیم کمک میکنند به طوری که در تمام این تخریبها در متاستازها وجود سلولهای التهابی مشهود است.

DNA حدود ۲۰۰۰۰ تا ۲۵۰۰۰ ژن کد کننده پروتئین دارد که حدود ۲۵۰ عدد از این ژن‌ها به صورت موتانت در سرطان‌ها دیده میشوند. به طور مثال در سرطان کولون از ابتدای تحریک سلول تا ایجاد تومور پروتئین‌ها و ژن‌هایی دخیل هستند، اینگونه که ابتدا با نقص در APC/C سلول نرمال به یک ادنوما یا پلیپ کوچک تبدیل میشود، سپس پروتئین K-RAS با مهار مسیر $TGFBR_2/SMAD_4$ باعث ایجاد ادنوما بزرگتر میشود. در این هنگام پروتئین PIK_3CA باعث مهار P53 میشود و با این مهار سرطان رخ میدهد.

رابطه سرطان با چرخه سلولی و آپوپتوز

چرخه سلولی مرحله ایست که می‌تواند چرخه بسیاری از سرطان‌ها باشد. به همین دلیل در چند محل از این چرخه شامل G_1 ، S، G_2 ، M، نقاطی برای کنترل وجود دارد، این نقاط توسط CDK / سیکلین مدیریت میشوند. با وجود این محلهای کنترل سرطان باز هم بروز میکند.

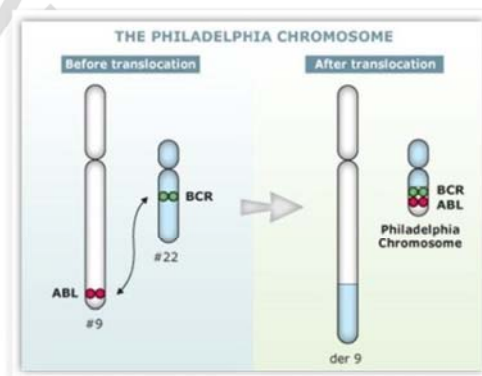
عمل دیگر سلولهای توموری ممانعت از آپوپتوز است، آپوپتوز شاید به ظاهر باعث مرگ شود اما درکل سبب حفظ هموستاز بدن و ممانعت از سرطانی شدن سلول میشود، سلول سرطانی با غلبه بر پروتئین‌های ایجاد آپوپتوز باعث بقای خود میشوند و پروتئین‌های ضد آپوپتوز مثل BAD، BAX فعال میشوند.



شکل ۱۲- انکوژن‌ها بدون فعال کردن فاکتورهای نسخه برداری سبب تقسیم سلولی می‌شوند

سرطان و بازارایی کروموزوم‌ها

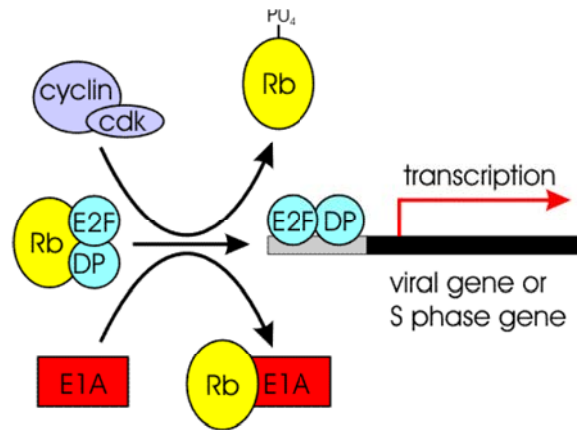
تعدادی از سرطان‌ها در اثر بازارایی ژن‌ها ایجاد میشوند، به طور مثال لوسمی مزمن به اختلال در بازارایی کروموزوم‌ها مربوط است. این کروموزوم غیر معمول، فیلادلفیا نام دارد که یک حذف بزرگ در بازوی بزرگ خود دارد. در این مسیر قطعه ای از کروموزوم ۹ و ۲۲ با هم تعویض میشوند. این جابجایی منجر به تولید انکوژن C-abl میشود که یک تیروزین کیناز را کد میکند و با ایجاد اختلال در سیگنالینگ باعث سرطانی شدن سلول میشود. مثال دیگر لنفوم بورکیت است که جابجایی کروموزوم ۸ با ۲۲ و ۱۴ است که باعث قرار گرفتن ژن c-myc در کنار ژنهای زنجیره سنگین انتی‌بادی روی کروموزوم ۱۴ میگردد.



شکل ۱۳- کروموزوم فیلادلفیا

ملکولهای مهار کننده تومور

R B، یک مهار کننده چرخه سلولی است که میتواند چرخه را در G_0 نگه دارد، جهش در این ژن یا مهار عملکرد آن توسط پروتئین‌های تولیدی آنکوژن‌ها میتواند باعث ایجاد سرطان شبکیه، ریه، و مثانه گردد.



شکل ۱۴ - مهار RB توسط پروتئین تولیدی آنکوژن‌ها سبب فعال شدن نسخه برداری می‌گردد

از میان مهار کننده‌های سلول می‌توان به پروتئین‌های زیر اشاره کرد:
 P53: جهش یافته در بسیاری از سرطان‌ها از جمله لمفومها
 HMSH2: جهش در این پروتئین در سرطان کلورکتال دیده میشود.
 BRCA2/BRCA1: جهش در این پروتئین در سرطان تخمدان نقش دارد.

ویژگیهای سلولهای سرطانی و مناسباناز

- سلولهای سرطانی سیگنال‌های خود کفایی رشد تولید میکنند
- از مرگ یا آپوپتوز ممانعت میکنند
- بیش از حد همانندسازی DNA را انجام میدهند
- در برابر پیام‌های توقف رشد بی پاسخ هستند
- رگزایی میکنند
- مناسباناز (این ویژگی علت اصلی مرگ و میر است، سلول سرطانی از طریق دو آنزیم مناسباناز را انجام میدهند: سرین پروتئازها، متالوماتریکس پروتئازها که از طریق این آنزیمها ECM راتخریب و به عروق راه میابند).

سرطان و مشاوره ژنتیک

برای بررسی وجود جهش‌های وراثتی مهارکننده‌های چرخه سلولی مشاوره ژنتیک انجام میشود. در واقع با تهیه کاربوتایپ از کروموزوم‌های فرد و بررسی پیشینه خانوادگی میتوان وجود این جهش‌ها را تشخیص داد، مثلا اگر فردی مستعد جهش در ژن APC است باید مرتباً با اندوسکوپی بررسی شود تا در صورت بروز هر تغییر در مجاری گوارشی تحت درمان قرار گیرد با این روش میزان مرگ و میر شدیداً کاهش یافته است.

منابع

1. Principles of Genetics Cancer BY Fred bunz
2. Principles of Genetics BY Sunstand AND simmon
3. Cellular & Molecular Biology of Cancer BY Luri pecorino