فصل چهاردهم

ژنتیک سرطان

ژنتیک پزشکی خط کنکوران
konkooran.ir

ماهیت ژنتیکی سرطان

تمام سرطان‌ها، بیماری‌های ژنتیکی سلول‌های سوماتیکی هستند یعنی سلول های سوماتیکی را درگیر می کنند. که ناشی از تقسیم سلولی غیرطبیعی یا اختلال در فرآیند طبیعی مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (آپوپتوز) می‌باشند.

پس سرطان بیماری سلول های سوماتیک است اما می توان آن ها را به دو صورت دسته بندی کرد:

- سرطان هایی که به صورت سوماتیک ایجاد شده اند و فرد بیمار استعداد وراثتی برای این بیماری نداشته است، شامل جهش در صدها ژن.
- بخش کمی از موارد سرطان به دلیل جهش‌های ارثی (ردەزایشی) ایجاد می‌شوند که احتمال ابتلا را افزایش داده و مشابه صفات مندلی به ارث می‌رسند، که این بخش شامل ۱- سندرم های مستعد کننده سرطان و ۲- استعداد توارثی در سرطان های شایع می باشد، شامل جهش در حداقل ۱۰۰ ژن.

در بسیاری از سرطان‌ها، نقش فاکتورهای محیطی بیشتر از عوامل وراثتی است. این نقش در سرطان‌های صنعتی (industrial cancers) کاملاً مشخص شده است که در اثر تماس طولانی‌مدت با مواد شیمیایی سرطان‌زا (کارسینوژن) بروز می‌کنند.

نمونه‌هایی از سرطان‌های صنعتی:

- سرطان پوست در کارگران آسفالت‌کار
- سرطان مثانه در کارگرانی که با رنگ‌های آنیلین در تماس هستند
- آنژیوسارکومای کبد در کارگران تولیدکننده پلی‌وینیل‌کلراید
- سرطان ریه (مزوتلیوما) در افرادی که با آزبست تماس دارند

نکته: افراد مبتلا معمولاً زمینه ژنتیکی برای فعالیت بیشتر کارسینوژن‌ها در بدن دارند، همانند افراد سیگاری با تلومرهای کوتاه، نسبت به افراد غیرسیگاری با تلومرهای بلند، شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان‌های مرتبط با تنباکو دارند.

مسیر تکامل سرطان

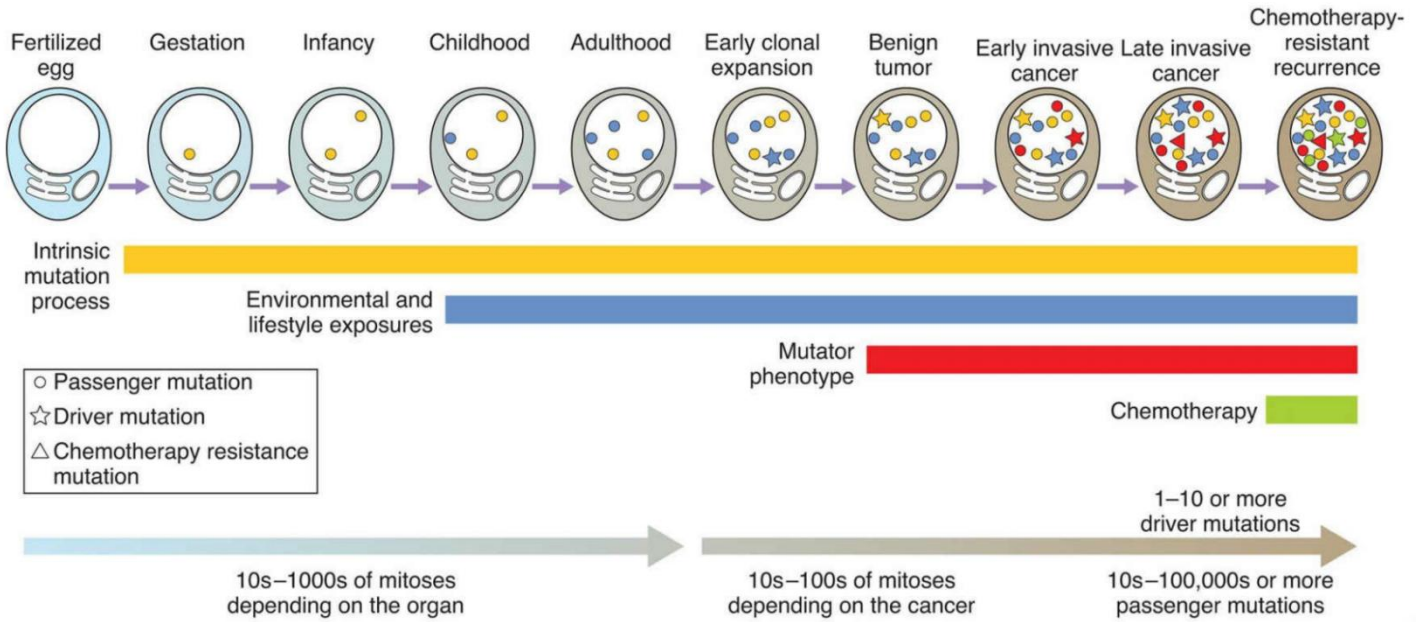
سرطان بیماری سلول های سوماتیکی می باشد که حاصل تعداد بسیاری از جهش ها می باشد. تعداد بسیار زیادی از جهش هایی که در سلول های سرطانی ایجاد می شوند هیچ نقشی در ایجاد، سرعت دهی و یا جهت دهی به سرطان ندارند (جهش های مسافر-Passenger) و فقط تعداد اندکی از جهش ها چنین نقش های تعیین کننده ای دارند که به آن ها جهش های راننده (Driver) گفته می شود، همچون یک اتوبوس که راننده در آن نقش تعیین کننده در رانندگی را دارد اما مسافرین فقط همراه با اتوبوس مسیر را می گذرانند و نقشی در مسیردهی، سرعت و یا حتی حرکت ندارند. برای مثال فعال شدن انکوژن‌هایی مانند Ras و غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر مانند P53 از جمله جهش های راننده می باشند.

ویژگی کلونال بودن سرطان، سلول های سرطانی معمولا از یک سلول اولیه که دچار جهش های متعدد شده است و این جهش ها باعث از کنترل خارج شدن تکثیر آن شده است ایجاد می شوند، به عبارتی یک سلول از کنترل تکثیر بدن فرار کرده و سرکش می شود و همین تکثیر کنترل نشده باعث ایجاد سرطان می شود پس سلول های بعدی سرطان همگی از همین سلول منشا می گیرند، پس می توان گفت سلول های سرطان خاصیت مونوکلونال دارند.

در شکل زیر نحوه تجمع جهش ها در راه تبدیل شدن یک سلول سالم (تخم بارور شده) به یک سلول سرطانی کامل نشان داده شده است. همانطور که در تصویر میبینید سلول بارور شده به عنوان یک سلول بدون جهش در نظر گرفته شده است. دقت داشته باشید منظور این نیست که تخم بارور شده در همه انسان ها بدون هیچ واریانتی است، منظور این جا این هست که این سلول از پدر و مادر تقریبا بدون تغییر و بدون واریانت به ارث رسیده است، پس هر واریانتی که در این روند سرطان ایجاد می شود جهش های سوماتیک می باشد. این مورد که در شکل نشان داده شده است شامل بیشترین میزان سرطان ها می باشد که به صورت سوماتیک ایجاد می شود و شامل موارد سرطان های ارثی نمی باشد که جهش اصلی عامل سرطان از نسل پیشین به ارث می رسد.

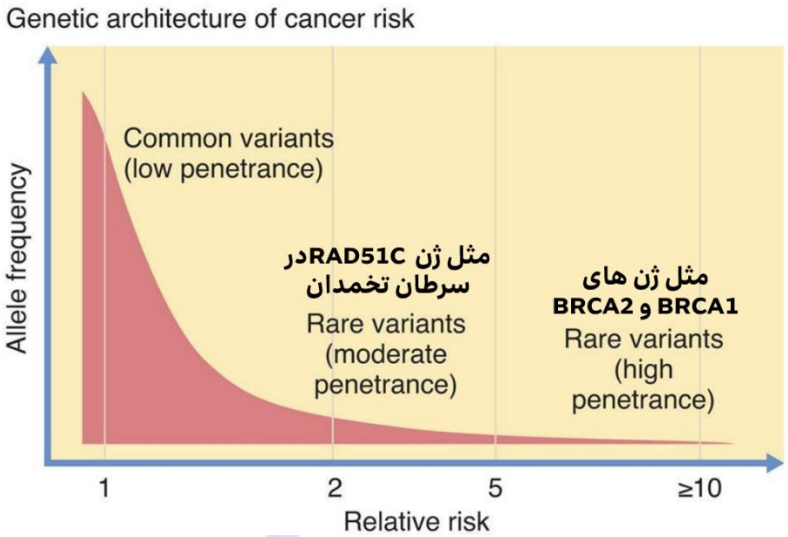
همانطور که در شکل میبینید به محض بارداری جهش های سوماتیک در سلول ها شکل می گیرند، زیرا حتی در زمانی که جنین در رحم مادر قرار دارد در معرض جهش های سوماتیک است چون بیشترین میزان این جهش ها به علت خطاهای داخلی سلولی از جمله در روند همانندسازی یا در روند ترمیم ایجاد می

شود(عامل دیگری که باعث ایجاد جهش های سوماتیک می باشد شامل جهش های القایی می باشد که به علت وجود جهش زاها یا موتاژن های محیطی ایجاد می شوند.)



پس از به دنیا آمدن جهش های سوماتیک به دو بخش تقسیم می شوند یک سری از این جهش ها همان جهش های داخلی سلولی می باشند و ارتباط با محیط باعث ایجاد دسته دوم جهش های سوماتیک به علت ارتباط با موتاژن ها می شود.

بیشترین میزان این جهش های سوماتیک به صورت جهش های بی اثر در سرطان می باشند یا همان جهش های مسافر اما تعداد اندکی از جهش هایی که ایجاد می شود که با ستاره نشان داده شده است جهش های راننده می باشند که باعث ایجاد و روند دهی به سرطان می شوند. اولین مرحله ایجاد سرطان ایجاد تومورهای خوش خیم می باشد که پس از افزایش جهش ها این تومورو ها تبدیل به سرطان های تهاجمی و در نهایت متاستاتیک می شوند. در برخی از سرطان ها فنوتیپ جهش زا نیز ایجاد می شود که این فنوتیپ به علت ناهنجاری در سیستم های ترمیم جهش ایجاد می شود و این ناهنجاری و کارنکردن درست سیستم ترمیمی باعث ایجاد میزان زیادی از جهش های جدید می شود. همچنین در زمان درمان سرطان و انجام شیمی درمانی به علت فشار انتخابی این دارو ها به سلول های سرطانی جهش های القایی در پاسخ به شیمی درمانی نیز ایجاد می شود(سه گوش های نشان داده شده در شکل) که باعث ایجاد مقاومت درمانی به سرطان نیز می شوند.



ساختار ژنتیکی میزان خطر ابتلا به سرطان

در بسیاری از سرطان ها خطر بیماری برای خویشاوندان فرد بیمار کم می باشد زیرا در مطالعات Genome Wide association مشخص شده است، این سرطان ها به علت آلل های با نفوذپذیری پایین و شیوع بالا در جمعیت ایجاد می شوند، بخش چپ شکل زیر. اما اگر سرطان در فردی به علت جهش واریانت های نادر اما پر نفوذ ژنتیکی مثلا در ژن هایی مثل **BRCA1** و **BRCA2** در سرطان تخمدان یا پستان ، یا جهش در ژن های MMR در سندرم لینچ ایجاد شده باشد احتمال درگیری خویشاوندان زیاد است، بخش راست شکل زیر. ولی در مواردی مانند بخش میانی شکل سرطان به علت واریانت های نادر با نفوذ پذیری متوسط مانند جهش **RAD51C** در سرطان تخمدان، ایجاد شده باشد، براورد احتمال خطر در فرد پیچیده می باشد.

نقش محیط و ژنتیک در سرطان

جداسازی نقش ژنتیک و محیط در سرطان به سادگی امکان پذیر نیست ولی برای این منظور یک سری مطالعات می توانند کمک کننده باشند. از جمله:

بررسی های اپیدمیولوژی، بررسی های خانواده و دوقلوها، بررسی های همراهی با بیماری ها و **بررسی های ویروس‌ها**.

بررسی های اپیدمیولوژیک

سرطان پستان به تنهایی تقریبا ۱۱/۶ درصد از تمامی موارد سرطان جدید تشخیص شده در جهان را به خود اختصاص می دهد.

- اگر سن شروع پریودی یک خانم دیر تر باشد، احتمال ابتلا او به سرطان پستان کمتر است.
- اگر خانم اولین بارداری او در سن کمتری باشد احتمال ابتلا او به سرطان پستان کمتر است.
- اگر خانمی بچه دار شود نسبت به خانمی که بچه دار نشده است احتمال سرطان پستان در او کمتر است.
- اگر خانم چند فرزند داشته باشد نسبت به خانمی که یک فرزند داشته باشد احتمال ابتلا او به سرطان پستان کمتر است.
- مادرانی که به فرزند خود شیر میدهد، ورزش منظم می کنند، مصرف الکل کمی دارند احتمال ابتلا به سرطان پستان در آنها کمتر است.

بیشترین میزان رخداد **سرطان پستان** در جمعیت های غربی است که این میزان در آفریقا و آسیای جنوبی و مرکزی کمترین است. پیچیدگی نقش ژنتیک و محیط در سرطان ها از این مثال شروع می شود به واسطه اینکه در ابتدا تصور می شود شباهت ژنتیکی بین زنان در جمعیت های غربی باعث استعداد بیشترشان می شود و به صورت وارونه در جوامع با شیوع کم به علت ژنتیک بهتر آنهاست ولی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است بر روی مهاجران از جمعیت های با استعداد کم به جمعیت های با استعداد زیاد نشان داده است پس از گذشت زمان، میزان شیوع ابتلا در بین مهاجران هم همانند جمعیت پذیرنده افزایش می یابد که این نشان دهنده نقش محیط و حتی **اپی ژنتیک** می باشد.

میزان رخداد **سرطان معده** در جمعیت های فقیرتر بیشتر از جمعیت های پولدارتر می باشد. رخداد سرطان معده در جنوب شرق آسیا چهار برابر اروپای غربی می باشد. میزان رخداد این سرطان در مهاجران از جمعیت های پرخطر به جمعیت های کم خطر تا ۲ یا ۳ نسل کاهش نمی یابد که نشان دهنده که این نشان دهنده ارتباط با عوامل محیطی در سن های بسیار کم مثلا آلودگی با هلیکوباکتور پیلوری می باشد.

مطالعات خانواگی و دوقلوها

- خطر بروز سرطان پستان در جمعیت های غربی تا سن ۸۰ سالگی برابر با ۱ به ۸ می باشد:
  - اگر یک خویشاوند مبتلا به سرطان پستان وجود داشته باشد این خطر ۱/۵ تا ۳ برابر افزایش می یابد.
    - هرچه سن فرد مبتلا کمتر باشد این میزان بیشتر نزدیک به ۳ می باشد.

در نگاه اول به نظر می رسد که همه این افزایش خطر به علت وجود ژنتیک مشترک است اما:

مقایسه بررسی های همخوانی-concordance رخداد سرطان پستان بین دوقلوهای تک تخمکی و دو تخمکی این فرضیه را رد می کند.

- میزان همخوانی در بین دوقلوهای تک تخمکی ۱۷٪
- میزان همخوانی در بین دوقلوهای دو تخمکی ۱۳٪

به واسطه این که شباهت ژنتیکی دوقلوهای تک تخمکی ۱۰۰٪ و دوقلوهای دو تخمکی ۵۰٪ می باشد، پس این اختلاف کم همخوانی بین این دو گونه دوقلو نشان دهنده این هست که افزایش خطر سرطان پستان به علت خویشاوند درجه یک بیمار می تواند بیشتر نتیجه محیط مشترک باشد تا ژنتیک مشترک. باید گفت در سرطان معده نیز افزایش همخوانی زیادی در دوقلوهای تک تخمکی نسبت به دوقلوهای دو تخمکی نداریم.

همراهی با بیماری ها

بین گروه خونی A و سرطان معده همراهی با خطر ۲۰٪ بالاتر برای سرطان معده در افراد با این گروه خونی وجود دارد.

بررسی های ویروس‌ها

بررسی ها نشان داد برخی از ویروس ها در انسان می توانند سرطانزا باشند یا به عبارتی **انکوژنیک** باشند.

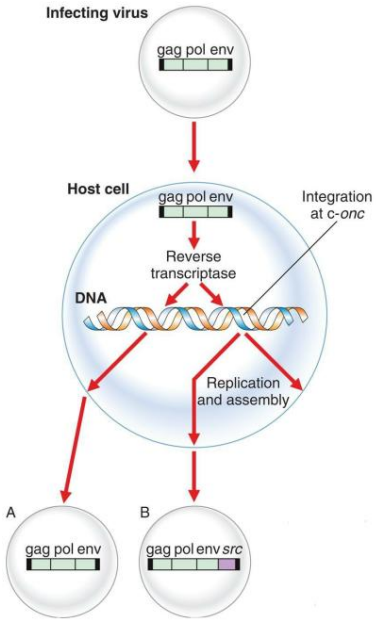
شماری از ویروس های DNAدار در ایجاد سرطان های خاصی در انسان نقش دارند.

رتروویروس ها مهمترین نقش را در بررسی های سرطان داشتند. در حالت نرمال رتروویروس ها سه ژن دارند:

TABLE 14.1 Human DNA viruses implicated in carcinogenesis

Virus Family	Type	Tumor
Papova	Papilloma	Warts (plantar and genital), urogenital cancers (cervical, vulval, vaginal and penile), skin cancer, oral (mouth/tongue/oropharynx)
Herpes	Epstein-Barr	Burkitt lymphoma[a], nasopharyngeal carcinoma, lymphomas in immunocompromised hosts
Hepadna	Hepatitis B	Hepatocellular carcinoma[b]
Hepacivirus	Hepatitis C	Hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma
Human gamma herpesvirus 8 (HHV-8)	KSHV[c]	Kaposi sarcoma, lymphoma (particularly in the context of HIV infection)

[a]For full oncogenicity, "cocarcinogens" are necessary
[b]E.g., aflatoxin B_1 in hepatitis B–associated hepatocellular carcinoma
[c]Kaposi sarcoma–associated herpesvirus



- gag، رمزکننده پروتئین‌ها و ساختاری آنتی‌ژن‌های سطحی
- pol، رمزکننده آنزیم ترانس‌کریپتاز معکوس
- env، رمزکننده پروتئین‌های پوشش

بررسی ها نشان داد در برخی موارد مانند ویروس راس سارکوما (Rous Sarcoma) که باعث سرطان در جوجه ها می شود ژن چهارمی وجود دارد (v-src) که نقش **انکوژن** را بازی می کند. ژن ویروسی تراریخت کننده سلول میزبان، یک انکوژن محسوب می‌گردد (v: viral, v-ONC). انکوژن‌های ویروسی دارای خصوصیات ترانسفورم کنندگی، در پی ادغام تصادفی DNA ویروس به DNA میزبان و خروج دوباره آن و به دلیل اشتباه در همانندسازی ژنوم ویروس بدست می‌آیند. همانند بخش B شکل.

انواع ژن‌های دخیل در سرطان

- انکوژن ها که در حالت سالم به آنها پروتوانکوژن‌ها(proto - oncogenes) گفته می شود.
- ژن‌های سرکوبگر یا فرونشاننده تومور(TSGs= Tumor suppressor genes)
- ژن‌های ترمیم (DNA repair genes) DNA← غیر فعال سازی آنها در ایجاد جهش در سایر ژنها نقش داشته باشد که مستقیما مکانیسم تعمیر DNA، کنترل چرخه سلولی و مسیرهای مرگ سلولی را تحت تاثیر قرار می دهند.

در بسیار از کتاب ها ژن های ترمیم کننده نیز در دسته ژن های سرکوبگر تومور قرار داده شده اند. کارکرد انکوژن ها به صورت کلی افزایش تکثیر سلول و کارکرد ژن های سرکوبگر تومور به صورت کلی کاهش تکثیر سلول می باشد، پس در سرطان ها ما انتظار داریم جهش های کسب کارکرد در انکوژن ها و جهش های از دست رفتن کارکرد در ژن های سرکوبگر تومور می تواند عامل سرطان باشند.

انکوژن‌ها

انکوژن‌های سلولی (C-ONC) در خلال تکامل زیستی به شدت محافظت شده‌اند. ژن‌های طبیعی که پروتو– انکوژن نامیده می‌شوند نقش مهمی در تنظیم رشد سلولی، پیشرفت چرخه سلولی، تقسیم سلولی و مسیرهای تمایزی دارد.

C-ONC(یا ژن جهش یافته پروتوانکوژن) دارای علایم شبیه V-ONC است (واژه پروتوانکوژن برای ژن‌های نرمال و انکوژن فعال شده برای انواع غیرنرمال به کار می‌رود). حدود ۱۰۰ انکوژن شناسایی شده است.

شناسایی انکوژن ها

سه نوع یافته باعث شناسایی برخی از انکوژن ها شده است:

۱- شناسایی انکوژن ها در نقاط شکستگی و جابجایی کروموزوم ها

۲- شناسایی انکوژن ها در محل های تکثیر که به صورت دو یافته سیتوژنتیکی مشاهده می شوند

a. Double minutes

b. Homogeneously staining regions

۳- مطالعات ترانسفکشن سلولی با DNA های توموری در آزمایشگاه

۱-شناسایی انکوژن ها در نقاط شکستگی و جابجایی کروموزوم ها

در سلول‌های بدخیم، ناهنجاری‌های کروموزومی (بویژه در انواع معینی از کروموزوم‌ها بیشتر) رایج‌اند، در گذشته تصور بر این بود که این ناهنجاری ها نتیجه ایجاد سرطان هستند که با مشاهده این که تغییر ساختاری کروموزومی (اغلب جابجایی)، به نوآرایی در درون یا در همسایگی پروتوانکوژن‌ها منجر می‌شود، مشخص شد این ها خود عامل سرطانی شدن سلول ها هستند.

اثرات جابجایی‌های کروموزومی:

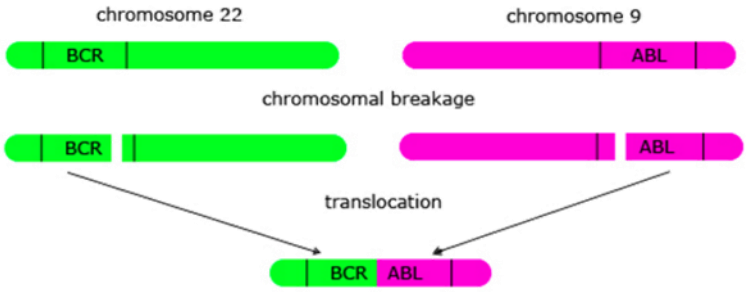
- ایجاد ژن‌های کایمرای جدید با کارکرد بیوشیمیایی تغییر یافته مانند وضعیت پیش آمده در لوسمی میلوئید مزمن(CML=chronic myeloid leukemia)
- تغییر سطح فعالیت پروتوانکوژن مانند لنفوم بورکیت (Burkitt lymphoma)

لوسمی میلوئید مزمن

در **۹۰٪ افراد** بیمار، کروموزوم غیر طبیعی **فیلادلفیا (*ph*)** در خون یا سلول‌های مغز استخوان وجود دارد.

کروموزوم فیلادلفیا: در نتیجه جابجایی 9q دارای **انکوژن** سلولی ABL(Abelson) به کروموزوم 22q در ناحیه‌ای به نام خوشه نقطه شکست (BCR) که پروموتر قوی دارد، بوجود می‌آید(t(9;22)(q34;q11).

در نتیجه جابجایی دو طرفه، رونوشت کایمریک از ژن‌های C-ABL (۷۰٪ رمزکننده پروتئین ABL در پایانه کربوکسیل) و BCR (رمزکننده پروتئین BCR در پایانه آمینو) بوجود می‌آید که با فعالیت ترانسفورم کنندگی وابسته است (فعالیت مداوم تیروزین کینازی). کارکرد ناحیه یا ژن BCR مشخص نیست و انکوژن محسوب نمی شود.



جابجایی هایی به این روش، در ۲۵ – ۱۵٪ لوسمی‌ها، لنفوم‌ها و سارکوم‌ها دیده می‌شود. اما در تنها ۱٪ یا کمتر از تومورهای اپی‌تلیال سفت گزارش شده است. هم‌جوشی از طریق **جابجایی**، **وارونگی** و گاهی **حذف شدگی در توالی-های بین** دو ژن به وجود می‌آید.

لنفوم بورکیت

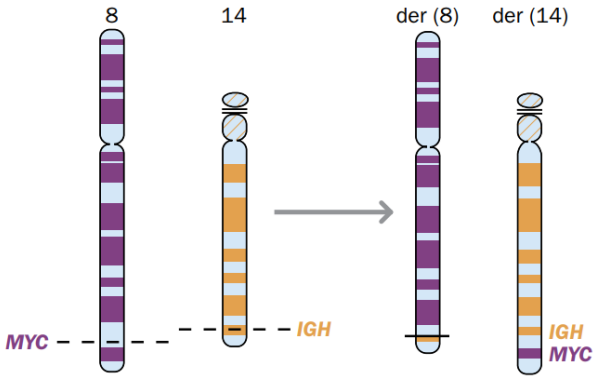
شکلی غیر عادی از نئوپلازی در ناحیه فک در کودکان افریقایی است که در ۹۰٪ مبتلایان:

- جابجایی c-MYC (یک انکوژن قوی) از 8q به لوکوس زنجیره سنگین Ig (μmyc-IgC) درکروموزوم ۱۴ ((t(8;14)(q24;q32)

و با فراوانی پائین‌تر:

- جابجایی c-MYC به لوکوس‌های زنجیره سبک کاپا در کروموزوم ۲
- جابجایی c-MYC به لوکوس‌های زنجیره سبک لامبدا در کروموزوم ۲۲ صورت می‌گیرد.

MYC، تحت تأثیر توالی‌های تنظیمی ژن‌های Ig، به میزان ۱۰ برابر یا بیشتر بیان می‌شود.



۲- شناسایی انکوژن ها در محل های تکثیر

این مکانیسم علاوه بر نقش داشتن در ایجاد سرطان، می تواند یکی از مکانیسم های دفاعی سلول های سرطانی نیز شمرده شود. برای مثال سلول های لوسمیک در مواجهه با داروی شیمی درمانی متوترکسات برای مقاومت و افزایش عمر با تکثیر ژن دی هیدروفولات ردوکتاز در برابر دارو مقاوم می شوند (متوترکسات هدف آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز است).

در سرطان هایی که نتیجه تکثیر انکوژن ها می باشند، تعداد نسخه‌های انکوژن نرمال به لحاظ ساختاری در هر سلول چندین تا چند صد برابر افزایش می یابد. در پستانداران، توالی تکثیرشده DNA با حضور اجسام کروماتینی کوچک دوتایی (Double – minute) مجزا از کروموزوم‌ها یا نواحی یکنواخت رنگ گرفته (HSRs) به‌صورت الحاق‌های درون کروموزوم‌های نرمال قابل تشخیص است.

به صورت کلی در ۳۰ درصد موارد نوروبلاستوما ما تکثیر N-MYC را داریم > > > مراحل پیشرفته تر ۵۰ درصد.

انواعی از سرطان‌ها که درآن‌ها یک انکوژن تکثیر می‌یابد.	
نوع سرطان	ژن تکثیر یافته
لوسمی	دی‌هیدروفولات ردوکتاز (در برابر داروی متوتروکسات)
نوروبلاستوم	N-MYC
کارسینومای سلول کوچک انسانی ریه	C-MYC، N-MYC و L-MYC
کارسینومای سینه	ERB-B2(HER2) ، MYC و سیکلین D
سرطان معده	HST
ملانومای بدخیم	INT-2

روش‌های مطالعه تکثیر یک انکوژن خاص در سلول‌های تومور

۱- هیبریدیزاسیون در محل فلورسنس(FISH)

بررسی در سطح DNA، در این حالت پروب های مرتبط با ژن مورد بررسی مثلا HER2 در روند FISH استفاده می شود و در این حالت میزان سیگنال دریافتی از این پروب بر روی بافت سرطانی را با بافت سالم مقایسه می کنیم و تکثیر شناسایی می شود.

۲- لکه‌گذاری با آنتی‌بادی مناسب(Immunoblot)

بررسی تکثیر در سطح پروتئین، ر این روش که خود یک روش western-blot می باشد، پروتئین از بافت سالم و بافت سرطانی بر روی یک ژل وسترن بلات می شوند (با استفاده از آنتی بادی مرتبط با پروتئین انکوژن مورد بررسی)، سپس از طریق مقایسه شدت رنگ پذیری باند بین نمونه بافت سرطانی با نمونه بافت سالم تکثیر احتمالی سنجیده می شود.

۳- هیبریدیزاسیون مقایسه‌ای ژنومی(CGH)

بررسی در سطح DNA، در این روش همانطور که در بخش مربوطه توضیح داده شده، تکثیر در سطح DNA با استفاده از هیبرید شدن رقابتی DNA رنگ آمیزی شده بافت سرطان با رنگ سبز، و DNA رنگ آمیزی شده بافت سالم با رنگ قرمز، می توان تفسیر کرد که میزان DNA بافت سرطانی در یک منطقه کمتر، بیشتر یا برابر با DNA بافت سالم می باشد.

۴- آنالیز شدت علائم روی یک چیپ SNP

بررسی در سطح DNA، در این روش نیز مشابه روش CGH بررسی ها بر اساس میزان اتصال DNA بافت سالم و یا بافت سرطانی به پروب های بررسی کننده SNPها تکثیر یا حتی حذف احتمالی را در بخش های متفاوت ژنوم بررسی کرد.

۳-تشخیص انکوژن با استفاده از بررسی های ترانسفکشن

اگر DNAی یک رده سلولی کارسینوم مثانه انسانی را به سلول های نرمال NIH3T3 موشی اضافه کنیم، پس از این ترانسفکشن این سلول ها مهار تماسی خود را از دست می دهند، یا به عبارتی این سلول ها خاصیت سرطانی بودن پیدا می کنند.

بررسی های نشان داد دلیل این سرطانی شدن انتقال ژن های RAS (دارای اعضای c-H-RAS ، c-K-RAS و N-RAS می‌باشد) از سلول های انسانی به سلول های موشی می باشد.

ویژگی انکوژنی RAS توسط **کسب جهش نقطه ای در توالی نوکلئوتیدی** ایجاد می شود: در حدود ۵۲٪ از سرطانهای کولورکتال و ۲۵٪ از همه سرطان ها.

انکوژن های شناسایی شده با مطالعات ترانسفکشن:

MET: کارسینوم پاپیلاری کلیه توارثی

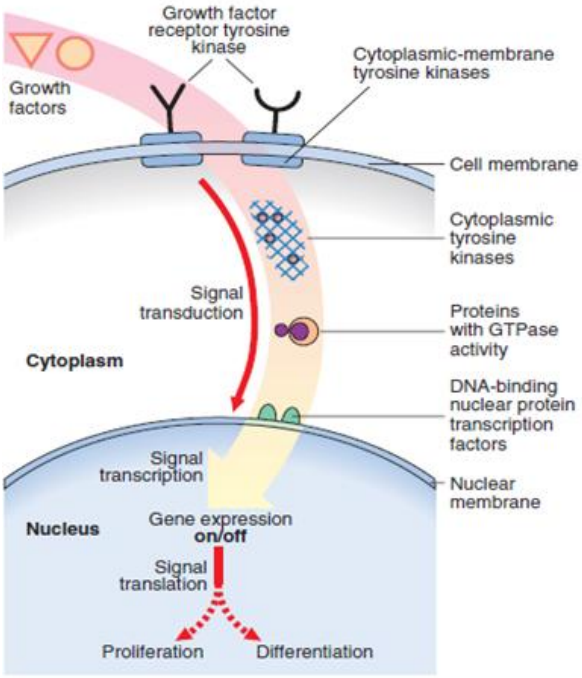
TRK: سرطان مدولاری تیروئید

RET: نئوپلازی اندوکرین چندگانه تیپ ۲

که کد کننده یک پروتئین کیناز سرین / ترئونین

RAS و BRAF هر دو از عناصر کلیدی مسیر سیگنالینگ RAS-MAPK هستند که در تقسیم سلولی، تمایز و ترشح نقش دارند. جهش های رده زایا در این ژن ها با نوروفیبروماتوز نوع ۱ و سندرم گروه بیماری های Noonan/cardio-faciocutaneous/ Costello مرتبط است که در آنها افزایش خطر تومور وجود دارد.

انواع انکوژن‌ها:



انکوژن ها صورت کلی شتاب دهنده های تکثیر سلولی هستند که در مسیر های signal transduction عمل می کنند. انکوژن ها هر کدام در یکی از **۵ بخش** از این مسیر عمل می کنند که کارکرد نهایی آنها راه اندازی سلول برای انجام تقسیم می باشد. برخی از آن ها:

۱-فاکتورهای رشد هستند، یعنی اولین عضو از چرخه شروع تقسیم سلولی که با ترشح خود و وصل شدن به گیرنده های سطح سلولی پیام تقسیم را به سلول می رسانند جهش های کسب کارکرد این فاکتورها از طریق افزایش تولیدشان یا افزایش کارکردشان باعث می شود پیام تکثیر بیش از اندازه به سلول برسد و همین باعث سرطانی شدن بشود، برخی دیگر از انکوژن ها:

۲-گیرنده های فاکتورهای رشد هستند که یک قلمروی تیروزین کینازی نیز در بخش داخلی سلول دارند (رسپتورهای تیروزین کینازی) و پس از اتصال به فاکتورهای رشد دریافت شده باعث انتقال پیام تکثیر از سطح سلول به داخل آن می شوند که این کارکرد را از راه فعالیت تیروزین کینازی خودشان انجام می دهند، جهش های کسب کارکرد از راه تکثیر این گیرنده ها و یا جهش های نقطه که باعث می شود بدون دریافت فاکتور رشد دومین تیروزین کینازی آنها فعال باشد یا جهش هایی که باعث می شود با دریافت فاکتور رشد دومین تیروزین کینازی به صورت بی رویه تحریک شود باعث افزایش انتقال پیام تکثیر به داخل سلول می شود.

بیش از ۴۰ نوع تیروزین کیناز شناسایی شده است، مثال ها:

HER2 یا ERB-B2 که رمزکننده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) است، که جهش، نوآرایی یا تکثیر در آن، منجر به فعال سازی مستقل لیگاند می‌شود و در سرطان معده، پانکراس و تخمدان دیده می شود.

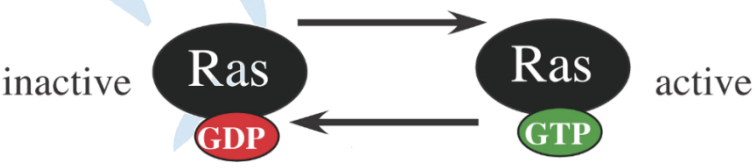
KIT و **PDGFRA** (Platelet-derived growth factor receptor): جهش‌های نقطه‌ای در این ژن ها در سندرم اسپورادیک و وراثتی تومور استرومای معده‌ای-روده‌ای (gastrointestinal stromal tumor syndrome) رخ می‌دهد. جهش های رده زایا به تنهایی سرطان ایجاد نمی کند (برای کارسینوژنز کافی نیست).

دسته بعدی از انکوژن ها:

۳- اجزای انتقال پیام درون‌سلولی (مانند Ras، Raf) می باشند که کارکرد آنها انتقال پیام دریافت شده از قلمروی تیروزین کینازی گیرنده سطح سلولی به سمت هسته برای اجرای فرمان تکثیر می باشد. در موارد جهش های کسب کارکرد این پیام رسان های داخل سلولی بدون دریافت هیچ پیامی فعال شده و پیام هایی را به سمت هسته سلول می فرستند یا اینکه زمانی که از راه دریافت پیام از سمت گیرنده سطح سلول فعال میشوند غیرفعال شدن آن ها بسیار به طول می انجامد و این به طول انجامیدن باعث انتقال سیگنال بیش از اندازه به سمت هسته سلول و تکثیر می شود.

به طور کلی بسیاری از انکوژن های دخیل در مسیر جابجایی پیام از طریق فعالیت فسفریلاسیون ریشه های سرین، ترئونین و تیروزین عمل می کنند (سرین، ترئونین و تیروزین کیناز هستند) مانند RAF، یا اینکه GTPase هستند مانند RAS.

برای مثال پروتئین RAS یکی از همین پیامبرهای سیگنال هست که زمانی که یک سیگنال دریافت می کند به یک مولکولی GTP متصل می شود و این اتصال باعث فعال شدن این پروتئین و انتقال یک سیگنال به سمت هسته می باشد، اما این پروتئین با ویژگی خود غیرفعال کنندگی که دارد به محض فعال شدن و انتقال پیام از راه کارکرد GTPase که دارد مولکول GTP که به خودش وصل شده است را از بین برده و به یک GDP تبدیل می کند و از این راه خودش را غیرفعال کرده و سیگنال خاموش می شود، اما در برخی از سرطان ها به علت جهش های نقطه ای که در این ژن وجود دارد کارکرد GTPase با کندی همراه می شود و پروتئین با کندی خودش را غیرفعال می کند و این باعث انتقال بیش از حد سیگنال به سمت هسته و سرطانی شدن سلول می شود.



زمانی که پیام تکثیر از راه مسیر توضیح داده شد به هسته میرسد این پیام در هسته توسط **۴-فاکتورهای رونویسی متصل به DNA** دریافت شده و این فاکتورها برای شروع تکثیر سلول رونویسی از ژن های خاص را آغاز می کنند. برای مثال فاکتور رونویسی c-MYC از طریق اتصال به توالی های افزاینده (Enhancer) و به کارگیری هیستون استیل ترانسفرازها باعث بیان برخی ژن ها می شود، همچنین این ژن در کنترل همانندسازی نیز نقش دارد.

در نهایت برخی از انکوژن ها می توانند **۵-فاکتورهای چرخه سلولی و تنظیم کاهشی آپوپتوز** باشند، که از راه کسب کارکرد و افزایش تکثیر سلولی می توانند باعث ایجاد سرطان بشوند.

فاکتورهای چرخه سلولی به دو طریق موجب افزایش سلولهای سرطانی می‌شود، رشد افزایش یافته و تقسیم: با ایجاد اختلال در نقاط تنظیمی در چرخه سلولی شامل گذر از G1 به S و گذر از G2 به M (برای مثال سیکلین D1) همچنین تجمع با واسطه کاهش مرگ سلولی (آپوپتوز) برای مثال فعال سازی BCL2 که یک مهار کننده آپوپتوز می باشد می تواند باعث ایجاد سرطان بشود.

انکوژن ها در مسیرهای متفاوت پنج گانه همراه با مثال های پستانداری و ویروسی:

۱) فاکتورهای رشد ترشحی

- زیرواحد فاکتور رشد B مشتق از پلاکت — *PDGFB* — **انکوژن ویروسی:** *v-sis*

۲) گیرنده های سطحی سلولی

- گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی — *EGFR* — **انکوژن ویروسی:***v-erbb*
- گیرنده فاکتور محرک تشکیل کلونی در ماکروفاژ — *CSF1R* — **انکوژن ویروسی:***v-fms*

۳) اجزای سیستم انتقال دهنده سیگنال درون سلولی

- تیروزین کیناز گیرنده — *HRAS* — **انکوژن ویروسی:***v-ras*
- تیروزین کیناز پروتئین — *ABL1* — **انکوژن ویروسی:***v-abl*

۴) پروتئین های هسته ای متصل شونده به DNA مثل فاکتورهای رونویسی

- فاکتور رونویسی AP-1 — *JUN* — **انکوژن ویروسی:***v-jun*
- فاکتور رونویسی متصل شونده به DNA — *MYC* — **انکوژن ویروسی:***v-myc*
- فاکتور رونویسی متصل شونده به DNA — *FOS* — **انکوژن ویروسی:***v-fos*

۵) اجزای مجموعه سیکلین ها، کینازهای وابسته به سیکلین ها، فعال کننده ها و مهار کننده های آنها

- سیکلین های نوع D
  - سیکلین D1 — *CCND1*
  - سیکلین D2 — *CCND2*
  - سیکلین D3 — *CCND3*
- **انکوژن ویروسی** سیکلین K ویروس تبخال وابسته به سارکوم Kaposi؛ این ویروس نوعی انکوژن شبه سیکلین D دارد که برخلاف سایر انکوژن های ویروسی منشا انسانی ندارد.

فاکوماتوزها(Phakomatoses)

بیماری‌های خوش‌خیم نورولوژیک و پوستی که شامل ژن‌های سرکوبگر تومور در مسیرهای سیگنالینگ هستند:

- نوروفیبروماتوز، توبروس اسکلروزیس، ون هیپل لینداو، آدنوماتوز خانوادگی پولیپ دار، پولیپوز جوانان، پتز-جگر، گورلین، بیماری کاودن.

ژن های سرکوبگر تومور

ژن های سرکوبگر تومور بیشترین تعداد ژن های دخیل در سرطان های وارثتی می باشند.

بررسی ها نشان داد هیبرید کردن سلول های بدخیم با سلول های سالم باعث می شود ویژگی های بدخیمی از بین برود، و پس از اینکه کروموزوم های سلول سالم را از سلول هیبرید حذف کنیم دوباره ویژگی های بدخیم بازگشت پیدا می کنند. این بررسی پیشنهاد کننده این است که یک سری ژن ها نقش سرکوبگری توموری دارند، همچنین با حذف آنها و کار نکردنشان ویژگی های سرطانی برمیگردند که نشان دهنده این است که این ژن ها در سطح مولکولی به صورت مغلوب عمل میکنند یعنی از دست رفتن کار کردن و نقش ایفا نکردنشان در سلول باعث سرطانی شدن سلول شده است. تا کنون ۲۰ ژن سرکوبگر تومور شناسایی شده است.

رتینوبلاستوم (Rb)

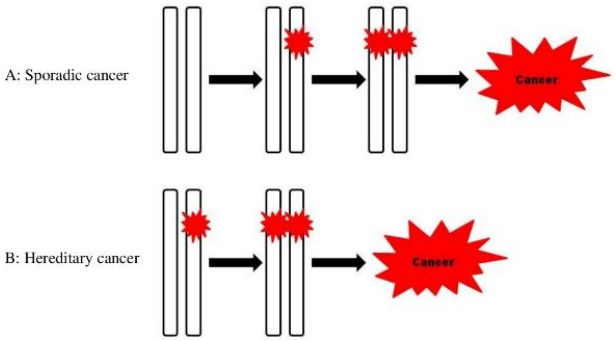
- سرطان دوران بچگی با بدخیمی بالا در شبکیه چشمی بوده و نسبتاً کمیاب است (کمتر از ۱ در ۱۰۰۰۰ نفر).
- ۵٪ این کودکان دچار مشکلات تکوینی و ناهنجاری های فیزیکی می‌شوند← به علت ریزحذف در 13q
- سن بروز: ۵ سالگی
- تشخیص و درمان زودرس منجر به نتایج دراز مدت خوبی می شود

رتینوبلاستوما یکی از تومورهای به اصطلاح جنینی (**embryonal tumors**) از جمله **نوروبلاستوما**، **مدولوبلاستوما**، **نفروبلاستوما** و **تومور ویلمز** است. در این اختلال تومورها می تواند در یک یا دو چشم فرد به وجود آیند، موارد درگیر کننده دو چشم در اغلب موارد ارثی می باشند، در این حالت فرد می تواند این

سرطان را به صورت یک صفت غالب با اما با نفوذ ناکامل به فرزندان خود انتقال دهد، بیشتر موارد یک طرفه این نوع از سرطان ارثی نیستند بلکه تک گیر یا همان اسپورادیک هستند، و در بیشتر موارد در سنین بالاتر رخ می دهند.

نادسون توجیه کرد که موارد دو طرفه این بیماری با رخداد یک جهش سوماتیک تکی هماهنگ می باشند در حالیکه موارد یک طرفه با یک حالت وابسته به رخداد دو جهش سوماتیک هماهنگ می باشند. به این اصل فرضیه دو ضربه ای یا two hit گفته می شود.

در حالت خانوادگی یک جهش از پدر یا مادر به فرزندان به ارث رسیده و به صورت زایشی در تمام سلول های بدن وجود دارد و جهش دوم ژن رتینوبلاستوم با احتمال بسیار بالا در سلول های شبکیه به علت ویژگی های آن رخ می دهند(این سلول ها سرعت تقسیم بالایی دارند همچنین میزان پایین تمایز یافتگی دارند و به علاوه برخی از آن ها به آپوپتوز مقاوم می باشند، که هر سه این خصوصیات از خصوصیات نزدیک به سرطانی بودن می باشند)، اما در حالت تک گیر هر دو جهش این ژن باید به صورت سوماتیک و در یک سلول شبکیه رخ دهد تا باعث ایجاد تومور بشود.



جهش های رخ دهنده در ژن های سرکوبگر تومور جهش های از دست رفتن عملکرد می باشند که به صورت مغلوب عمل می کنند، پس برای ایجاد اختلال در سلول می باید هر دو آلل ژن ها از بین بروند، برای مثال در مورد رتینوبلاستوم می باید هر دو آلل ژن *Rb* دچار جهش بشوند. در حالت ارثی که یکی از جهش ها از والدین به ارث رسیده است اگر احتمال جهش های تصادفی در آلل دیگر 10^{-5} باشد پس در حالت دو جانبه یا غیر ارثی احتمال ایجاد دو جهش هم زمان در یکی از سلول های شبکیه (با تعداد یک میلیون سلول یا 10^{6}) برابر است با

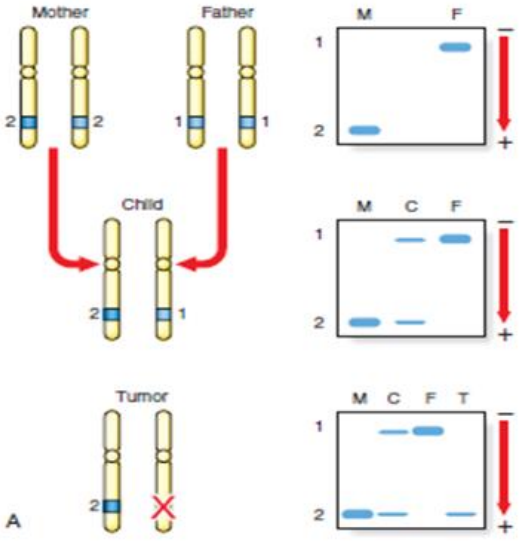
$10^{6}\times10^{-5}\times10^{-5}$

که حاصل آن برابر است با 10^{-4} یا یک در هر ۱۰۰۰۰ که میزان نادری می باشد اما در حالت ارثی این میزان به علت وجود جهش ارثی در یک آلل در همه سلول ها برابر با $10^{-5}\times10^{6}$ که به صورت تئوری احتمالی بالاتر از یک می باشد. در عمل چنین نفوذ کاملی وجود ندارد ولی به هر روی در فرم خانوادگی نفوذ بسیار بالایی مشاهده می شود.

برای سرطانی شدن در هر دو حالت یک یا دو جانبه می باید برخی از تغییرات ژنتیکی در این سلول ها رخ دهد، به دست آوردن 1q و 6p از جمله این تغییرات می باشند که با فراوانی بالا در این نوع تومورها یافت می شوند.

از دست رفتن هتروزیگوسیتی(LOH)

اولین بار بررسی های مارکرهای پلی مورفیک در DNA خونی بیماران رتینوبلاستوما و در DNA بافت توموری این بیماران نشان داده شد که برخی از مارکرها که در خون محیطی این افراد که نماینده لاین زایشی می باشد به صورت هتروزیگوت هستند، اما در سلول های توموری این افراد به صورت هوموزیگوت در آمده اند به عبارتی حالت هتروزیگوت اولیه برای این مارکرها در سلول های توموری از دست رفته است (loss of heterozygosity in tumor cells).

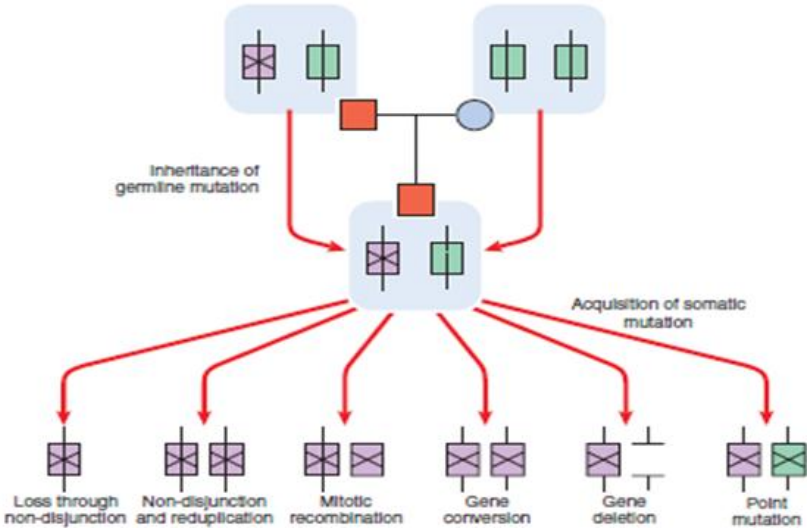


از این بررسی چنین نتیجه گرفته شد که این حالت عبارت است از دومین ضربه بیان شده در فرضیه نادسون، که به صورت از بین رفتن کپی عملکردی ژن سرکوبگر توموری که در این ناحیه وجود دارد که به صورت از دست رفتن حالت هتروزیگوتی مشاهده می شود. یا به عبارتی فرد بیمار در همه سلول های بدن از جمله خون محیطی به صورت هتروزیگوت می باشد یعنی یکی از آلل هایی که از پدر یا مادر به ارث برده است حامل جهش می باشد و فرد به جای هوموزیگوت سالم هتروزیگوت می باشد، ولی در سلول های توموری این هتروزیگوت بودن را از دست داده است و به صورت هوموزیگوت بیمار در آمده است.

در شکل یک مثال از این LOH نشان داده شده است. همانطور که در شکل می بینید مادر حامل جهش به صورت هوموزیگوت بیمار می باشد و پدر هوموزیگوت سالم می باشد و فرزندشان به صورت هتروزیگوت می باشد، اما بررسی ها در تومور در بخش اخر شکل نشان داده است که سلول های توموری حالت هتروزیگوت خود را از راه جهش جدیدی که به صورت یک ضربدر نشان داده شده است، از دست داده اند و به صورت هوموزیگوت بیمار مانند سلول های مادری در آمده اند.

مکانیسم‌های ایجادLOH:

بررسی ها نشان داده است که برای از دست رفتن حالت هتروزیگوتی در سلول های توموری مکانیسم های مختلفی می توانند عمل کنند که برخی از آنها در شکل نشان داده شده است:



- عدم تفکیک کروموزومی منجر به حذف کروموزوم کروموزوم سالم
- عدم تفکیک کروموزومی منجر به حذف کروموزوم سالم و تکثیر درونی کروموزوم حامل الل جهش یافته
- نوترکیبی میتوزی (هموزیگوتی برای آلل موتانت)
- تبدیل ژنی
- حذف ژنی
- جهش نقطه‌ای

برخی از سرطان هایی که LOH نشان می دهند در جدول زیر به همراه موقعیت کروموزومی شان نمایش داده شده اند.

ژنتیک پزشکی فقط کنکوران
konkooran.ir

ژن RB1/ پروتئین p105-Rb

پروتئین تنظیم کننده کلیدی برای پیشروی در مرحله G1 می باشد. فراورده این پروتئین محصول ژن *RB1* می باشد. وزن آن ۱۰۵ کیلو دالتون می باشد.

- pRb به فاکتور رونویسی سلولی به نام E2F متصل می شود.
- عملکرد E2F برای پیشروی چرخه سلولی لازم می باشد.
- اتصال pRb به E2F باعث غیرفعال شدن آن و در نتیجه عدم پیشروی سلول در مرحله G1 می شود.
- ۲ تا ۴ ساعت قبل از ورود سلول به مرحله S کمپلکس های D4 یا D6 باعث فسفریله شدن pRb می شوند.
- pRb فسفریله قدرت اتصال به E2F را نداشته پس E2F آزاد می شود.
- E2F آزاد شده باعث رونویسی ژن هایی می شود که محصولات آن ها باعث پیشروی سلول به مرحله S می شوند.

Syndrome or Cancer	Chromosomal Location
Retinoblastoma	13q14
Osteosarcoma	13q, 17p
Wilms tumor	11p13, 11p15, 16q
Renal carcinoma	3p25, 17p13
von Hippel–Lindau disease	3p25
Bladder carcinoma	9q21, 11p15, 17p13
Lung carcinoma	3p, 13q14, 17p
Breast carcinoma	11p15, 11q, 13q12, 13q14, 17p13, 17q21
Rhabdomyosarcoma	11p15, 17p13
Hepatoblastoma	5q, 11p15
Gastric cancer	1p, 5q, 7q, 11p, 13q, 17p, 18p
Familial adenomatous polyposis	5q21
Colorectal carcinoma	1p, 5q21, 8p, 17p13, 18q21
Neurofibromatosis I (NF1, von Recklinghausen disease)	17q
Neurofibromatosis II (NF2)	22q
Meningioma	22q
Multiple endocrine neoplasia type I (MEN1)	11q
Melanoma	9p21, 17q
Ovarian	11q25, 16q, 17q
Pancreatic	9p21, 13q14, 17p13
Prostate cancer	1p36, 7q, 8p, 10q, 13q, 16q

انکوپروتئین های ویروسی مثل پروتئین E1A آدنوویروسی، آنتی ژن T بزرگ ویروس SV40 و پروتئین E7 ویروس پاپیلوم انسانی از طریق اتصال، مهار کردن یا تجزیه pRb باعث پیشروی غیر کنترل شده سلول های در مرحله G1 و ورود به مرحله S می شوند که نتیجه آن سرطان می باشد.

ژن TP53

برای اولین بار این پروتئین به عنوان پروتئین سلولی متصل شونده به آنتی ژن T ویروس های SV40 شناسایی شد. در پی‌کلون‌سازی ژن p53 موش، دیده شد که p53 قادر به همکاری با RAS فعال‌شده است و به اشتباه در نظر گرفته شد که این ژن یک انکوژن می باشد. سپس دیده شد غیرفعال شدن این ژن در سلول‌های اریترولوسمی القا شده توسط ویروس، p53 به عنوان یک TSG شناخته شد.

p53 رایج‌ترین ژن جهش‌یافته در میان همه ژن‌های شناخته شده سرطان است، از جمله سرطان پستان، کلورکتال، سرطان های ناحیه تناسلی زنان.

p53 یک پروتئین مولتی‌مر بوده که مونومرهای جهش‌یافته کارکرد نداشته و پایدارتر از حالت طبیعی هستند و این مونومورها با اتصال به مونومورهای سالم نه خودشان درست کار کرده و نه می گذراند مونومورهای سالم کار خود را انجام دهند و حالت غالب منفی ایجاد می‌کند.

جهش های P53، اولین بار در سرطان کولون شناسایی شدند. اتصال مستقیم P53 به DNA باعث فعال سازی رونویسی و اتصال غیر مستقیم آن بواسطه PTB باعث مهار رونویسی می شود.

نکته: برای تجمع P53، باید در DNA شکستگی ایجاد شود نه تغییرات دیگری مثل آلکیلاسیون که سبب تجمع P53 نمی شوند.

پروتئین P53 در انتهای G1 و قبل از ورود به مرحله S1 نقش دارد، با سیکلین ها و P21 برهمکنش دارد.

واریانت های TP53 در کدونهای مختلف وجود دارد اما اغلب در اگزونهای ۵ تا ۸ در مناطق بسیار محافظت شده جمع شده اند. در کارسینوم هپاتوسلولار: جهش در نقاط داغ در کلیدرمز ۲۴۹، از تبدیل G به T ایجاد می‌شود که این تبدیل می‌تواند نتیجه میانکنش با سرطان‌زای افلاتوکسین B1 نیز باشد.

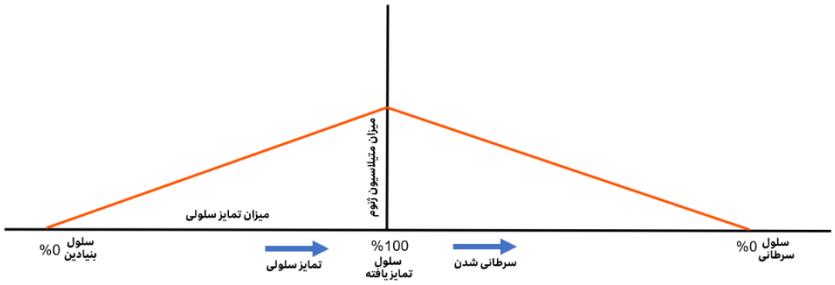
رابطه بین جهش‌های p53 و سرطان‌ها، سندرم لی-فرامنی

این بیماری به صورت اتوزومی غالب به ارث می رسد و حاصل انتقال یک جهش در ژن TP53 از طریق لاین زایشی می باشد و افراد مبتلا، به میزان بالایی مستعد توسعه بدخیمی‌های سارکوم بافت نرم، کارسینوم کلیه (تومورهای آدرنوکورتیکال)، سرطان سینه، تومورهای مغزی و لوسمی در سنین نسبتاً اولیه هستند.
لی فرامنی یک بیماری بسیار نافذ (نفوذپذیری بالا) است که احتمال خطر ابتلا به سرطان ۵۰٪ در سن ۳۰ سالگی و ۹۰٪ در سن ۶۰ سالگی تخمین زده شده است. صدها واریانت مختلف گزارش شده است، هرچند هشت جهش ویژه hotspot شناخته شده اند. واریانت R337H به ویژه به دلیل اثر بنیانگذار آن در جمعیت برزیل قابل توجه است.

اپی‌ژنتیک و سرطان

به صورت کلی تمایز سلولی همراه است با افزایش میزان متیلاسیون در DNA یعنی با تمایز سلول های بنیادین به سلول های بالغ و نقش پذیری آن ها بیان بسیاری از ژن ها از راه متیله شدن DNA خاموش می شود، برای مثال در سلول های مغزی که بیشترین بیان ژنی و ژن ها روشن وجود دارد تقریبا ۱۰هزار ژن از ۲۲هزار ژن انسانی فعال می باشد و بقیه خاموش می باشند.

از طرف دیگر سلول های سرطانی به تدریج تمایز خود را از دست می دهند که این به علت تعداد تکثیرهای بسیار زیاد وسریع قبل از تمایز یافتگی سلول می باشد و این سلول ها ویژگی های سلول های تمایز نیافته را می یابند و کمابیش همانند سلول های بنیادین می شوند به طوری که هرچه سرطان پیشرفت بیشتری داشته باشد تمایز سلول ها کمتر خواهد بود، که این همراه است با کاهش میزان متیلاسیون ژنوم یا همان هایپومتیلاسیون همگانی.



پس با توجه به دو گفته پایه ای بالا انتظار می رود در سلول های سرطانی یک هایپومتیلاسیون کلی رخ دهد.

چند نکته:

متیلاسیون DNA یک پدیده اپی‌ژنتیک و از مهم‌ترین مکانیسم‌های نقش‌گذاری ژنومی (Genomic Imprinting) محسوب می‌شود.
نقش‌های متیلاسیون DNA عبارتند از:

- **خاموش‌سازی** (Silencing) بیان ژن‌ها
- در نتیجه، حفظ **پایداری** ژنوم
- به‌ویژه در نواحی **هتروکروماتین**
- **جلوگیری از نوترکیبی** غیرمجاز
- حفظ تنظیم **اپی‌ژنتیکی** مناطق مجاور

از دست رفتن نقش‌گذاری (Loss of Imprinting = LOI) یکی از رویدادهای اولیه در فرآیند سرطانی شدن سلول است و شدت آن با پیشرفت و درجه بدخیمی سرطان رابطه مستقیم دارد. LOI شامل دو نوع اصلی است:

۱- **هیپومتیله شدن:**

مشخصه همه سلول‌های سرطانی است.

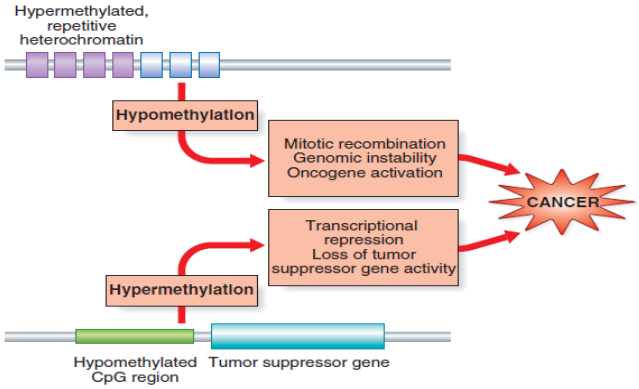
در ژنوم سلول‌های سرطانی، به‌ویژه در نواحی **DNAتکراری** (هتروکروماتین)، از دست رفتن متیلاسیون (Hypomethylation) رخ می‌دهد. این پدیده منجر به **فعال‌سازی انکوژن‌ها** (Oncogenes)می‌شود. همان‌طور که در شکل قبلی مشاهده می‌کنید، سلول سرطانی در این حالت خصوصیات سلول‌های بنیادین (Stem cell-like properties) را کسب کرده و تمایز خود را از دست می‌دهد (Dedifferentiation).این فرآیند با **ناپایداری کروموزومی** Chromosomal Instabilityهمراه است که شامل سندرم‌های شکستگی کروموزومی می‌شود و خطر ابتلا به **لوسمی** و **لنفوم** را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.

مثال کلاسیک: لوکوس IGF2/H19 در کروموزوم p15.5ا۱

- در حالت طبیعی
  - ژن **H19**فقط از آلل مادری بیان می‌شود.
  - ژن **IGF2**(فاکتور رشد شبه‌انسولین ۲) فقط از آلل پدری بیان می‌شود.
- در حالت **Loss of Imprinting (LOI)**
  - آلل مادری IGF2 هایپومتیله (Hypomethylated) شده و فعال می‌گردد.
  - در نتیجه، IGF2 از هر دو آلل (دو نسخه) بیان می‌شود > افزایش بیش از حد فاکتور رشد.

این نوعLOI ، **رایج‌ترین** اختلال imprinting در تومورهای انسانی است و به‌ویژه در تومورهای زیر مشاهده می‌شود:

- سرطان ریه، کبد، کولون و تخمدان
- تومور ویلمز (Wilms tumor) اولین توموری که LOI در آن شناسایی شد.

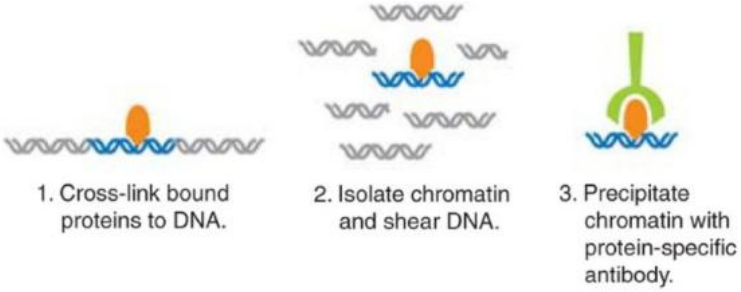


۲- **هایپرمتیلاسیون(Hypermethylation) DNA**

- این پدیده ابتدا در **سرطان کولون** مشاهده شد.
- منجر به **خاموش شدن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور (TSGs)** می‌شود.
- مکانیسم اصلی: متیلاسیون بیش از حد **جزایر CpG** در ناحیه پروموتر ژن‌ها.
  - نکته: جزایر CpG در سلول‌های سوماتیک نرمال معمولاً غیرمتیله هستند، این جزایر حتی در بالادست ژن هایی که در سلول های خاص بیان نمی شوند نیز غیر متیله هستند و در صورت بیان نشدن هم اجازه متیله شدن ندارند مگر در موارد استثنا.ط
- هایپرمتیلاسیون DNA اغلب با **هایپواستیلاسیون هیستون** (Histone hypoacetylation)همراه است که باعث فشرده‌سازی کروماتین و مهار بیان ژن می‌گردد.

اهمیت بالینی در سرطان کولورکتال(CRC): هایپرمتیلاسیون پروموتر ژن **MLH1** یکی از مهم‌ترین رویدادها در سرطان‌های **اسپورادیک** (غیرارثی) روده بزرگ است.

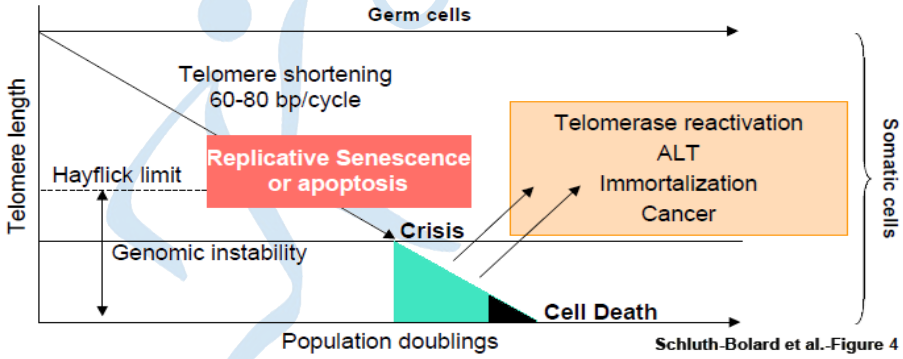
ارزیابی الگوهای متیلاسیون



در روش های CHIP-chip،CHIP-seq برای بررسی الگوی متیلاسیون ژنوم، ابتدا کروماتین سلول ها استخراج می شود، پس از آن به این کروماتین آنتی بادی هایی که فقط به DNA متیله می چسبند اضافه می شود، و با استفاده از آنزیم DNA تیکه تیکه می شود و سپس رسوب این بخش ها به علت اتصال به آنتی بادی انجام می شود و این بخش ها توالی یابی شده یا به Chipهای DNA متصل شده و شناسایی می شوند به این ترتیب می توان توالی هایی از DNA که متیله هستند را شناسایی کرد. وضعیت متیلاسیون توسط تمیار با بی سولفیت یا استفاده از آنزیم هایی نیز قابل بررسی می باشد.

درازای تلومر وسرطان

تلومرها در سلول‌های انسانی، با نقش حفاظتی در انتهای کروموزوم‌ها، دارای توالی تکراری دو رشته‌ای TTAGGG و به طول ۱۰-۱۵ کیلوباز هستند. در بخش بسیار انتهایی تلومر، یک آویخته (overhang) تک‌رشته‌ای به طول ۱۵۰-۲۰۰ نوکلئوتید وجود دارد که جایگاه اتصال آنزیم تلومراز است.
طول تلومر در هر نسل سلولی به اندازه ۵۰ تا ۱۰۰ جفت‌باز کاهش می‌یابد. در خط زایشی (germline) طول تلومرها توسط تلومراز حفظ می‌شود، اما این آنزیم در بافت‌های سوماتیک غیرفعال است.



در کشت‌های سلولی، پس از چندین دور تقسیم، سلول‌ها به مرحله پیری (senescence) می‌رسند؛ یعنی زمانی که طول تلومر آن‌قدر کوتاه شده که دیگر نمی‌تواند توالی‌های زیر دست خود را محافظت کند و در نتیجه تقسیم سلولی متوقف می‌شود.
سلول‌هایی که نقص ژنتیکی دارند) مانند فیبروبلاست‌هایی که هم در p53 و هم در pRb نقص دارند (یا حامل انکوویروس هستند، می‌توانند تقسیمات سلولی را حتی پس از مرحله پیری ادامه دهند و به مرحله بحران (crisis) برسند.
در این مرحله، انتهای کروموزوم‌ها مانند انتهای شکست‌های دو رشته‌ای رفتار کرده و وارد روندهای ترمیمی نوترکیبی همولوگ و غیرهمولوگ می‌شوند. همچنین اتصال تصادفی انتهای آزاد کروموزوم‌ها می‌تواند منجر به ایجاد ساختارهای جدید کروموزومی مانند کروموزوم‌های دی‌سانتریک شود. این کروموزوم‌ها در آنافاز به دلیل کشیده شدن به دو جهت مختلف، پل‌های کروموزومی ایجاد می‌کنند که شکسته شده و چرخه‌های جدید اتصال و شکستگی را به وجود می‌آورند و باعث آشفتگی ژنومی می‌شوند.
در بحران سلولی، اکثر سلول‌ها می‌میرند اما حدود ۱ در هر 10^7 سلول زنده می‌ماند. این سلول‌ها حامل تعداد بسیار زیادی خطای کروموزومی هستند و نامیرا (immortalized)شده‌اند.