

مروری بر مهمترین عوامل ژنتیکی دخیل در سرطان کلورکتال

A Review of the Most Important Genetic Factors Involved in Colorectal Cancer

شیرین شکوهی پور^۱

۱- کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی مولکولی - ژنتیک، گروه علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق

خلاصه

امروزه با پیشرفت های مختلف در حوزه تشخیص و درمان در پزشکی، جنبه های جدیدی از بیماری سرطان کشف می شود. در گذشته از بیماری سرطان اطلاعات کافی در دسترس پزشکان و محققان نبود ولی در دنیای امروزی با پیشرفت رشته های مختلف علوم پایه و پزشکی هر روز در مورد بیماری سرطان اطلاعات جدیدی کشف میشود که این اطلاعات میتواند در راستاری پیشگیری از ابتلا، تشخیص به موقع و درمان سریع میتواند مفید باشد. با پیشرفت جوامع بشری از لحاظ سبک زندگی، تغذیه، ارتباطات الکترونیکی و سایر عوامل ما شاهد آن هستیم که متأسفانه میزان شیوع و ابتلا به برخی بیماری های صعب العلاج مثل سرطان بیشتر میشود. در کشور ایران با توجه به گزارشات پژوهشگران و نهادهای مربوطه و متولی، میزان ابتلا به سرطان در طول ۱۰ سال گذشته به طور قابل توجهی افزایش یافته است. با توجه با اهمیت این بیماری، در مطالعه حاضر به مطالعه مهمترین عوامل ژنتیکی دخیل در سرطان کلورکتال پرداخته شده است.

کلمات کلیدی: عوامل ژنتیکی، سرطان، کلورکتال

مقدمه و کلیات

امروزه یکی از بزرگترین نگرانی های علم پزشکی و ژنتیک افزایش بیش از حد انواع بدخیمی ها یا به عبارتی سرطان ها می باشد به طوری که مرگ و میر ناشی از ابتلا به انواع سرطان، این عامل را به عنوان یکی از سه علت مرگ و میر درجهان تبدیل کرده است. با وجود افزایش آگاهیهای عمومی در مورد اهمیت کنترل بیماری سرطان، این مشکل هنوز اولویت خود را در بین سایر مشکلات بهداشتی عمومی جامعه به دست نیاورده است. واژه سرطان به خانواده بزرگی از بیماری ها اطلاق می شود که شامل رشد غیر طبیعی سلول هاست و این سلول ها این قابلیت را دارند که به سایر نقاط بدن گسترش یابند و به آن حمله کنند. این بیماری در هر قسمت از بدن مانند خون، پوست، سیستم گوارش، سیستم ادراری تناسلی، استخوان، ماهیچه، چشم و ... ممکن است آغاز شود و در مراحل پیشرفته به سایر نواحی بدن گسترش یابد. (۲)

کهن ترین مدارک مکتوبی که از ابتلای انسان ها به سرطان حکایت می کند مربوط به آثاری است که در قرن نوزدهم در مصر کشف شد، به خصوص نوشته های Edwin Smith و George Ebers که در ارتباط با روش های درمانی جراحی، دارویی بود. (۴) قدمت این نوشته ها حدود ۱۵۰۰ تا ۱۶۰۰ پیش از میلاد است که قطعاً اطلاعات آن مربوط به چندین سال قبل می باشد. می توان نوشته های Smith را اولین مدارک گزارشات سرطان سینه دانست چرا که به تومورهای ناحیه

قدیمی سینه اشاره می‌کند، او اظهار می‌کند که اگر این تومورها دردناک شوند و سرتاسر سینه گسترش یابند دیگر شانس برای درمان وجود نخواهد داشت (۴،۵).

بقراط، که آن را پدر پزشکی می‌نامند معتقد بود بدن انسان از ۴ نوع مایع تشکیل شده است شامل خون، بلغم، صفرای زرد و صفرای سیاه. به عقیده بقراط، عدم تعادل این ۴ عامل در بدن انسان منجر به بیماری‌های مختلف خواهد شد و تجمع صفرای سیاه در یک اندام خاص به سرطان خواهد انجامید. این تفکر در قرون وسطی تا بیش از ۱۳۰۰ سال پذیرفته شده بود که در این مدت برداشت تومور به دلایل مذهبی ممنوع بود، لذا دانش انسان پیرامون ماهیت تومور محدود شده بود (۶).

جالینوس از انواع تومورها و منشأ آن‌ها سخن گفته است و آن‌ها را در سه دسته متمایز کرده است onkoi که توده‌ها و برآمدگی‌های سرتاسری است، karkinos که شامل زخم‌های سرطانی است و karkinos که شامل سرطان‌هایی است که منجر به ایجاد زخم نمی‌شوند (۷). سلول‌های سرطانی در اندام‌های مختلف، بافت‌های متفاوت و همچنین سلول‌های مختلف می‌تواند ایجاد شود. از دیدگاه دانشمندان امروزه مرگ و میر ناشی از سرطان به سرعت قابل توجهی در حال افزایش است به طوری که یکی از سه عامل اصلی مرگ و میر به شمار می‌رود. یکی از مهمترین بیماری‌هایی که همواره سلامت زنان و مردان را تهدید می‌کند ابتلا به سرطان ریه یا شش‌ها است (۵،۷).

عوامل مهم در سرطان کولورکتال

با توجه به تنوع نوع سرطان، نمی‌توان گفت که کدام عامل به عنوان فاکتورهای ریسک یا زمینه ساز سرطان هستند ولی با توجه به تجربیات و مطالعات صورت گرفته عواملی مانند افزایش سن، سابقه خانوادگی، بیماری‌های زمینه‌ای، تغییرات فیزیولوژیک، در معرض اشعه‌ها قرار گرفتن و جهش ژنتیکی می‌توانند در ایجاد سرطان دخیل باشند. امروزه با توجه به پیشرفت جوامع و مشکلات روزمره، فاکتورهای مساعد کننده‌ای مثل تغذیه، در معرض اشعه‌ها قرار گرفتن زمینه را برای جهش ژنتیکی محیا کردند و می‌توان گفت به عنوان یکی از فاکتورهای مهم در ابتلا به سرطان به شمار می‌رود. آنچه که در مطالب بالا اشاره شد عوامل مختلفی در ایجاد سرطان کولورکتال نقش دارند که یکی از عوامل می‌تواند ژنتیکی باشد. تقریباً ۱۰-۱۵ درصد عامل ایجاد سرطان کولورکتال به دلیل عوامل ژنتیکی می‌باشد (۹).

عوامل ژنتیکی مهم دخیل در سرطان کولورکتال

ژن‌های اصلی به عنوان ژن‌هایی تعریف می‌شوند که برای ایجاد بیماری لازم و کافی هستند و واریانتهای بیماری‌زای مهم (مثلاً بی‌معنی، بدمعنی، تغییر چارچوب) ژن به عنوان مکانیسم‌های سببی در نظر گرفته می‌شوند. ژن‌های اصلی معمولاً ژن‌هایی در نظر گرفته می‌شوند که در اختلالات تک ژنی دخیل هستند و بیماری‌های ناشی از ژن‌های اصلی اغلب نسبتاً نادر هستند. عملکرد ژن‌های اصلی سرطان کولورکتال (CRC) در طول دهه گذشته به خوبی مشخص شده است (۲). ژن‌های سرکوبگر تومور، مهم‌ترین دسته از ژن‌های مسئول سندرم‌های سرطان ارثی را تشکیل می‌دهند و نماینده دسته‌ای از ژن‌های مسئول پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)، سندرم لینچ و سندرم پولیپوز نوجوانان (JPS) و موارد دیگر هستند (۸). تا دهه ۱۹۹۰، تشخیص سندرم‌های پولیپوز ارثی ژنتیکی بر اساس تظاهرات بالینی و سابقه خانوادگی بود. اکنون که برخی از ژن‌های دخیل در این سندرم‌ها شناسایی شده‌اند، مطالعات اندکی تلاش کرده‌اند تا میزان تنوع بیماری‌زای خودبه‌خودی (میزان تنوع بیماری‌زای جدید) را در این جمعیت‌ها تخمین بزنند. جالب توجه است که تصور می‌شود FAP، JPS، سندرم

پوتز-جگرز، سندرم کودن و سندرم بانایان-رایلی-رووالکابا همگی دارای میزان بالایی از واریانتهای بیماری زای خودبه خودی، در محدوده ۲۵ تا ۳۰ درصد، هستند (۳-۵).

پلی مورفیسم های ژنتیکی و خطر ابتلا به سرطان کولورکتال (CRC)

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در یکی از بستگان درجه یک (FDR) یک فرد مبتلا می تواند خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ را در طول عمر فرد ۲ تا ۴.۳ برابر افزایش دهد (۱۳). چندین مطالعه ای ارتباط در سطح ژنوم (GWAS) با مجموعه ای نسبتاً بزرگ و غیرانتخابی از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال (CRC) انجام شده است که از نظر الگوهای پلی مورفیسیم در ژن های کاندید و ناشناس در سراسر ژنوم ارزیابی شده اند (۱۶-۱۹). استفاده از اسکن های در سطح ژنوم در هزاران مورد و گروه کنترل سرطان کولورکتال منجر به کشف چندین SNV رایج و کم خطر سرطان کولورکتال شده است که می توان آن ها را در کاتالوگ GWAS موسسه ملی تحقیقات ژنوم انسانی یافت (۷).

پلی مورفیسیم APC I1307K شایسته توجه ویژه است.

لی مورفیسیم I1307K ناشی از انتقال از T به A در نوکلئوتید ۳۹۲۰ در ژن APC است و به نظر می رسد به دلیل این واقعیت که این امر منجر به ایجاد یک توالی کدکننده ریزماهواره A8 می شود، ناحیه ای با جهش پذیری بیش از حد ایجاد می کند (۱۴).

PBK (اتصال دهنده PDZ کیناز) به عنوان پروتئین کیناز منشأ سلول های کشنده فعال شده با-T لنفوکین (TOPK) شناخته می شود و در سرطان های مختلف مانند لنفوم، لوسمی، ملانوم، روده بزرگ، سرطان سینه، ریه و گلیوما به شدت بیان می شود. PBK یک پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPKK) بین MEK1/2 و MEK7 است و می تواند P38، JNK و ERK را در بسیاری از عملکردهای سلولی فسفریله کند (۹). علاوه بر این، گزارش شده است PBK/TOPK نقش مهمی در التهاب، آپوپتوز سلولی و تنظیم چرخه سلولی دارد و بیان زیاد PBK/TOPK به رشد، تکثیر و متاستاز تومور کمک می کند (۱۰). E2F گروهی از ژن ها هستند که خانواده عوامل رونویسی (TF) را کد می کند و ژن های دخیل در تکثیر، تمایز و آپوپتوز سلول را تنظیم می کند. برخی گزارش ها بیان غیرطبیعی E2F7 را با سرطان مرتبط می دانند. برای مثال افزایش بیان E2F7 در سرطان سلول های سنگ فرشی و کاهش بیان آن در سرطان تخمدان گزارش شده است (۱۱). خانواده عوامل رونویسی E2F مهم هستند، زیرا متعلق به گروهی از تنظیم کننده های سلولی اند که هم به صورت انکوژن و هم ژن های سرکوب کننده تومور عمل می کنند (۱۲).

ژن TP53

ژن p53 یک ژن سرکوب کننده تومور است. پروتئین p53 محصول این ژن می باشد که از طریق آپوپتوز از تشکیل تومور و انتشار سلول هایی که از نظر ژنتیکی آسیب دیده اند، جلوگیری می کند. اختلال یا غیرفعال شدن پروتئین p53 به دلیل جهش این ژن، می تواند منجر به رشد کنترل نشده سلول ها و در نتیجه ایجاد سرطان شود. (۶)

در انسان ها، ژن p53 روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار دارد. این ژن ۲۰ کیلوباز طول دارد که از ژون غیررمزکننده آن ۱ و اولین اینترون بسیار طولیش ۱۰ کیلوباز طول دارند. دنباله رمزکننده شامل پنج ناحیه است که نشان دهنده درجه بالایی از حفاظت در مهره داران است، که در ازون های ۲، ۵، ۶، ۷ و ۸ حضور برجسته تری دارند، اما دنباله هایی که در یافت می شوند، تنها شباهت دوری را با p53 پستانداران داران از خود نشان می دهند. اورتولوگ های p53 در اکثر پستاندارانی که برایشان داده های ژنومی کاملی وجود دارد، مورد شناسایی قرار گرفته است. (۴-۵)

تشخیص سرطان کلورکتال:

برخی بیماری ها هستند که بصورت کاملاً پنهان و نهفته هستند و زمانی تشخیص داده می شوند که شخص یک علائم یا عارضه بالینی از خود نشان دهد. در هر حال باید علائم بیماری را ارزشمند دانست و در هنگام بروز یکی از علائم حتما پیگیری و اقدامات لازم را انجام داد. (۸)

امروزه با پیشرفت تکنیک های آزمایشگاهی در کشورهای پیشرفته حتی میتوان پیش آگهی ابتلا به برخی بیماری ها را تخمین زد. استفاده از کولونوسکوپی، انجام سی تی اسکن و MRI در بحث تشخیص اولیه بیماری سرطان کلورکتال می تواند خیلی ارزشمند باشد. برای تشخیص قطعی انجام تومورمارکرهای مربوط به سرطان کلورکتال و همچنین نمونه برداری بافتی برای بررسی سیتوپاتولوژی معمولاً خیلی ضروری است. (۳)

درمان سرطان کلورکتال:

برای اکثر سرطان ها بر اساس نظریه محققان درمان قطعی ندارد. در سرطان کلورکتال بعد از تشخیص نهایی پزشک معالج تصمیم گیری میکند که بسته به میزان پیشرفت سرطان، درمان های جراحی یا شیمی درمانی را انتخاب کند. (۲)

مواد و روش مطالعه:

مطالعه حاضر از نوع مروری مقطعی می باشد. برای نگارش مطالب پایه ای سرطان مطالب از کتاب های معتبر داخلی و خارجی جمع آوری شدند. برای مطالعه بیشتر عوامل ژنتیکی، اطلاعات مورد نیاز با استفاده از کلید واژه های سرطان کلورکتال، اپیدیمولوژی سرطان کلورکتال، عوامل ژنتیکی دخیل در سرطان کلورکتال گردآوری شدند.

نتیجه تحقیق:

سرطان کولورکتال یکی از رایجترین انواع سرطانها در سراسر جهان میباشد. مرگ و میر و شیوع سرطان مذکور با وجود پیشرفت روشهای تشخیصی و درمانی و برنامههای غربالگری هنوز قابل ملاحظه میباشد. این سرطان، شایعترین سرطان دستگاه گوارش میباشد. سرطان کولورکتال دومین سرطان شناخته شده در جهان است، سرطانها در ایران، رتبه سوم

بروز و رتبه دوم مرگ ناشی از سرطانها را در بین هر دو جنس دارند و نیاز به بررسی و پژوهشهای بیشتر جهت پیشگیری و درمان را به خود می طلبند. (۳-۱)

بحث و نتیجه گیری

سرطان کولورکتال یک بیماری ژنتیکی چند عاملی است و افزایش نرخ بروز آن در کشورهای توسعه یافته با تغییر سبک زندگی، افزایش سن، بیماریهای التهابی روده، سندرمهای پولیپوز خانوادگی، کم بودن فیبر غذایی، زیاد بودن چربیهای غیراشباع و عفونتهای ویروسی مرتبط است. این بیماری به دلیل رشد و تکثیر غیر طبیعی سلولها اتفاق می افتد. (۸) این سرطان دومین سرطان شناخته شده در جهان است و چهارمین سرطان شایع در ایران است. روده بزرگ و راست روده، کولورکتال را تشکیل میدهند که بخشی از سیستم گوارشی است. کولورکتال در پایین شکم زیر معده و بعد از روده کوچک قرار دارد، روده بزرگ آخرین بخش لوله گوارش قبل از مخرج و راست روده است (۱۲). روده بزرگ لولههای عضلانی به طول حدود ۱/۵ متر است. ایجاد سرطان کولورکتال یک فرآیند متوالی است، که شامل تجمع جهشها و تغییرات اپیژنتیکی چندین ژن است. به این صورت که، مورفولوژی از اپیتلیوم طبیعی به کارسینوم تغییر میکند. (۱۱)

References

1. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021; 127(16):3029-30. [DOI:10.1002/cncr.33587] [PMID]
2. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 8(12):686-700. [DOI:10.1038/nrgastro.2011.173] [PMID] [PMCID]
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3):209-49. [DOI:10.3322/caac.21660] [PMID]
4. Koncina E, Haan S, Rauh S, Letellier E. Prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer: Updates and challenges. *Cancers*. 2020; 12(2):319. [DOI:10.3390/cancers12020319] [PMID] [PMCID]
5. Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(46):8468-73. [DOI:10.3748/wjg.v19.i46.8468] [PMID] [PMCID]
6. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021; 14(10):101174. [DOI:10.1016/j.tranon.2021.101174] [PMID] [PMCID]
7. Sreekumar R, Harris S, Moutasim K, DeMateos R, Patel A, Emo K, et al. Assessment of nuclear ZEB2 as a biomarker for colorectal cancer outcome and TNM risk stratification. *JAMA Netw Open*. 2018; 1(6):e183115. [DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.3115] [PMID] [PMCID]
8. Liu H, Xu Y, Zhang Q, Yang H, Shi W, Liu Z, et al. Prognostic significance of TBL1XR1 in predicting liver metastasis for early stage colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2017; 26(1):13-20. [DOI:10.1016/j.suronc.2016.12.003] [PMID]
9. Joel M, Mughal AA, Grieg Z, Murrell W, Palmero S, Mikkelsen B, et al. Targeting PBK/TOPK decreases growth and survival of glioma initiating cells in vitro and attenuates tumor growth in vivo. *Mol Cancer*. 2015; 14:121. [DOI:10.1186/s12943-015-0398-x] [PMID] [PMCID]
10. Ayllon V, O'connor R. PBK/TOPK promotes tumour cell proliferation through p38 MAPK

- activity and regulation of the DNA damage response. *Oncogene*. 2007; 26(24):3451-61. [DOI:10.1038/sj.onc.1210142] [PMID]
11. Carvajal LA, Hamard P-J, Tonnessen C, Manfredi JJ. E2F7, a novel target, is up-regulated by p53 and mediates DNA damage-dependent transcriptional repression. *Genes Dev*. 2012; 26(14):1533-45. [DOI:10.1101/gad.184911.111] [PMID] [PMCID]
12. Johnson DG, DeGregori J. Putting the oncogenic and tumor suppressive activities of E2F into context. *Curr Mol Med*. 2006; 6(7):731-8. [DOI:10.2174/1566524010606070731]
13. Caporaso N, Goldstein A: Cancer genes: single and susceptibility: exposing the difference. *Pharmacogenetics* 5 (2): 59-63, 1995
14. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al.: Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* 12 (1): 52-8, 2004.