

جهش های ژنتیکی در سرطان سیستم گوارشی

صبا عدلی^۱، سید علی بلوری^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه علوم پایه، دانشگاه تبریز

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروارگانیسم های بیماری زای، گروه علوم پایه، دانشگاه سراسری تبریز

چکیده:

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 در جهان تبدیل کرده است. جهش در ژن های BRCA1 و BRCA2 سبب ایجاد سرطان تخمدان می شوند. همچنین جهش در ژنهای BRAF, KRAS و p53 نیز میتواند در ایجاد سرطان نقش داشته باشد

کلمات کلیدی: جهش، ژنتیک، سرطان، گوارش

مقدمه:

سرطان یکی از مهم ترین و پیچیده ترین بیماری در عصر حاضر است که سالانه جان میلیون ها نفر را در سراسر جهان می گیرد. این بیماری زمانی رخ می دهد که سلول های بدن به طور غیر طبیعی رشد کرده و از کنترل خارج شود و برخلاف سلول های طبیعی که پس از مدتی می میرند سلول های سرطانی به رشد خود ادامه می دهند و تومور هایی را تشکیل می دهند که می توانند به بخش های دیگر بدن گسترش یابند. و سرطان یک بیماری عفونی به معنای میکروبی نیست، اما رفتاری شبیه عفونت دارد، یعنی سلول های سرطانی مانند میکروب ها تکثیر می شوند، به بافت های دیگر حمله می کنند و از کنترل خارج می شوند. این سلول ها به دلیل جهش های ژنتیکی، نظم طبیعی بدن را از دست می دهند و سیستم ایمنی نیز همیشه نمی تواند جلوی آنها بایستد. (۲) در حالی که بیماری های عفونی محدود، قابل پیش بینی و دارای چرخه مشخص هستند سرطان چنین چرخه ای ندارد و رشد و گسترش آن قابل پیش بینی نیست. سرطان گرچه از بیرون وارد بدن نمی شود، اما مانند یک "بیماری مهاجم داخلی" عمل می کند و اگر unchecked باشد می تواند به سراسر بدن گسترش پیدا کند. سرطان های دستگاه گوارش از شایع ترین سرطان ها در جهان اند {مثل معده، روده بزرگ، کبد، پانکراس} و جزو کشنده ترین انواع سرطان اند، بنابراین شناخت آن ها حیاتی است. (۵) بسیاری از عوامل خطرشان {رژیم غذایی، الکل، چاقی، عفونت ها، سیگار} قابل کنترل اند. تشخیص اولیه می تواند تا حد زیادی شانس درمان را بالا ببرد. درمان سخت و هزینه بر است، بنابراین پیشگیری و غربالگری اهمیت زیادی دارد. مطالعه بیشتر به بهبود روش های تشخیص و درمان کمک میکند. این مرور مرور تلاش بر این است که انواع جهش های مهم، مسیر های مولکولی دخیل و تاثیر آنها بر تشخیص، پیش آگهی و درمان را شناسایی کرده. (۳)

سرطان بیماری است که در آن برخی از سلول های بدن به طور غیر قابل کنترلی رشد میکنند و به سایر قسمت های بدن سرایت می کنند. سرطان تقریباً در هر نقطه از بدن انسان که از ترلیون ها سلول تشکیل شده است می تواند شروع شود. (۲)

سرطان حاصل جهش های ژنتیکی در ژن هایی است که چرخه سلولی، تمایز سلولی و مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوز) را تنظیم میکند. جهش در ژنهای پروتوانکوژن منجر به فعال شدن مسیر های رشد سلولی می شود و جهش در ژن های مهار کننده تومور مانند P53 سبب از دست رفتن کنترل طبیعی، تقسیم سلولی خواهد شد در نتیجه سلول های سرطانی قادرند بدون نیاز به سیگنال های رشد کاهشی تکثیر یابند، به مرگ سلولی مقاوم شوند و توانایی تهاجم به بافت های مجاور و متاستاز به اندام های دور دست را پیدا کنند. (۳)

طبقه بندی سرطان بر اساس منشأ سلولی و بافتی انجام می شود

- (۱) کارسینوم ها: منشأ از سلول های پوششی مانند پوست ریه پستان و ..
- (۲) سارکوم ها: منشأ از بافت همبند از جمله استخوان
- (۳) لوسمی ها: در سیستم خونساز و مغز استخوان ایجاد می شود.
- (۴) لنفوما ها: از سلول های لنفاوی و گره های لنفاوی منشأ می گیرد.
- (۵) ملانوماها: از سلول های رنگدانه ای پوست (ملانوسیت ها) ایجاد می شود.

اپیدمیولوژی سرطان:

بر اساس آخرین آمار سازمان جهانی بهداشت نشان می دهد ۱۸ تا ۲۲ درصد مردم در طول عمرشان مبتلا به سرطان می شوند براین اساس از مجموع جمعیت ۷۵ میلیون نفر ایرانی حدود ۱۵ میلیون نفر بیمار سرطانی خواهیم داشت. در سال ۲۰۱۴ حدود ۱۴ میلیون فرد مبتلا به سرطان در دنیا شناسایی شده است که این آمار در سال ۲۰۳۰ به ۲۵ میلیون نفر می رسد در واقع در ۱۵ سال آینده ۷۰ تا ۸۰ درصد به تعداد افراد مبتلا به سرطان اضافه می شود. (۵)

علائم سرطان:

کاهش وزن ناخواسته، تب و تعریق شبانه، احساس خستگی زیاد، برآمدگی یا ضخامت در پوست، سرفه یا تنگی نفس مداوم، زرد شدن، تیرگی، قرمزی پوست، خونریزی غیر معمول (از لثه ها) - کم خونی - درد بدن (کمردرد - سردرد و ...) و تورم گره های لنفاوی را شامل می شود که اینها جز؛ علائم سرطان هستند. (۱)

سرطان های دستگاه گوارش:

سرطان سیستم گوارشی شامل انواع سرطان هایی است که در اندام های دستگاه گوارش به وجود می آیند از جمله مری معده کبد لوزالمعده دستگاه صفراوی روده بزرگ روده کوچک. این سرطان ها سهم زیادی از موارد سرطان و مرگ و میر ناشی از سرطان در سطح جهان دارند. به طور مثال سرطان های دستگاه گوارش حدود ۳۵ درصد از مرگ و میرهای ناشی از سرطان در جهان را تشکیل می دهند. همچنین گفته شده است که سرطان های گوارشی تقریباً یک چهارم تا بیش از یک چهارم موارد جدید سرطان را به خود اختصاص می دهند. شایع ترین سرطان در مردان شامل سرطان نای و ریه سرطان

پروستات پانکراس کبد مجاری صفراوی و داخل صفر کولون و اما شایع ترین سرطان در خانم ها: سرطان سینه تیروئید
تخمدان پانکراس را می توان ذکر کرد.(۳)

اتیولوژی سرطان:

(۱) سبک زندگی و رژیم غذایی: تغییرات سبک زندگی و رژیم غذایی (مثلا افزایش مصرف غذاهای فرآوری شده چربی زیاد کاهش فعالیت بدنی و اعتیاد به مواد مخدر مصرف الکل با ریسک بالاتر سرطان های گوارش همراه اند. بعضی ویتامین ها مواد معدنی یا عناصر رژیمی ممکن است تاثیر مثبت یا منفی داشته باشند برای مثال در یک مطالعه آمده است ارتباط بین مصرف برخی ویتامین ها یا عناصر معدنی و خطر سرطان روده یا معده . (۵)

(۲) عوامل ژنتیکی و مولکولی: تغییرات ژنتیکی جهش ها عوامل مولکولی در سلول ها که ممکن است تبدیل سلول سالم به بدخیم را ایجاد کنند. همچنین تعامل بین سلول های تومور و محیط پیرامون آن ایمنی بدن و مسیر های سیگنال دهی (مثل مسیر های رشد سلولی فاکتورهای رشد مسیر های ترمیم دنا) در پیشرفت سرطان نقش دارند .

(۳) عوامل عفونی و التهابی: برای برخی سرطان ها مثل سرطان معده عفونت با باکتری هلیکوباکتر پیلوری یکی از عوامل خطر شناخته شده است .

(۴) سن جنس موقعیت جغرافیایی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی: شیوع سرطان گوارشی با افزایش سن زیادتر می شود. (۲)
امروزه با پیشرفت جنبه های مختلف خدمات پاراکلینیکی، مطالعات مولکولی از ارزش خاصی برخوردار شده است. همچنین این مطالعات مولکولی باعث شده تا جنبه های جدیدی از عوامل مسبب جهش های میتوانند در سطوح مختلف DNA رخ دهند. و بسته به نوع خود، اثرات متفاوتی و عملکرد آن داشته باشند:

جهش نقطه ای (Point mutation): جایگزینی یک باز DNA با باز دیگر که ممکن است منجر به تغییر یک اسید آمینه (missense) یا توقف زودرس ترجمه (nonsense) شود.

جهش حذف یا درج (Deletion/Insertion): حذف یا اضافه شدن باز های DNA که ممکن است چهارچوب خواندن (frameshift) را تغییر دهد و پروتئین ناقص تولید کند.

تضاعف (Amplification): افزایش تعداد نسخه یک ژن، که می تواند منجر به بیان بیش از حد پروتئین های محرک رشد شود مثلا HER2/ERBB2.

ترانس لوکیشن (Translocation): جابه جایی بخشی هایی از کروموزوم ها که ممکن است باعث فعال شدن انکوژن ها شود (۱)

سرطان های گوارشی معمولا به دنبال مجموعه ای از تغییرات ژنتیکی به وجود می آیند. این تغییرات در دو گروه اصلی ژن ها اتفاق می افتد: ژن های سرکوبگر تومور و ژنهای انکوژن.

ژن های سرکوبگر تومور این ژن ها به طور طبیعی وظیفه دارند رشد سلول ها را کنترل کنند و جلوی تقسیم بیش از حد یا غیر طبیعی آن ها را بگیرند و این ژن ها مثل ترمز عمل می کنند. وقتی این ژن ها دچار جهش و از کار می افتند، سلول ها کنترل خود را از دست می دهند از جله این ژن ها:

APC: یکی از اولین ژن هایی که در سرطان کلورکتال دچار جهش می شوند و مسیر WNT را از تعادل خارج می کند .
(۲)

Tp53: نگهبان ژنوم می گویند جهشش در بسیاری از سرطان های معده، پانکراس و روده دیده می شود و باعث اختلال در مرگ برنامه ریزی شده سلول ها می گردد.

SMAD4: با از دست رفتن کنترل چرخه سلولی، چسبندگی سلولی یا تنظیم اپی ژنتیک، زمینه را برای سرطان فراهم می کنند .

ژن های انکوژن: انکوژن ها نسخه های {فعال شده} ژن های طبیعی رشد سلول هستند . وقتی در این ژن ها جهش ایجاد می شود، سیگنال های رشد بیش از حد فعال شده و سلول ها بی وقفه تکثیر می شوند

KRAS: یکی از شایع ترین انکوژن ها در کلورکتال و پانکراس است . فعال شدن آن باعث رشد سریع سلول ها و مقاومت به برخی درمان ها می شود .

BRAF: در برخی بیماران v600e به ویژه جهش کلورکتال و معده دیده می شود و معمولاً با پیش آگهی بد تر همراه است .

PIK3CA: با فعال سازی مسیر PI3K/AKT روند رشد و بقا را افزایش می دهد .

نیز در برخی گیرنده هایی مثل MET و EGFR و HER2 سرطان های گوارشی تقویت یا جهش پیدا می کنند و از اهداف مهم درمان های هدفمند به شمار می روند . (۴)

در سرطان های دستگاه گوارش، از کار افتادن ژن های سرکوبگر و فعال شدن انکوژن ها در کنار هم باعث آغاز و پیشرفت بیماری می شوند . شناخت این جهش ها نه تنها در فهم بهتر ماهیت سرطان موثر است، بلکه در انتخاب درمان مناسب، پیش بینی پاسخ به دارو و تعیین پیش آگهی بیماران نقش اساسی دارد .

نوع جهش ژنتیکی می تواند به طور مستقیم بر پیش آگهی بیماری کلی تاثیر بگذارد: جهش های شدید یا از پیش برنده عملکرد ژن معمولاً با پیش آگهی بدتر و پیشرفت سریع تر بیماری مرتبط اند، در حالی که جهش های خفیف یا ناقص اغلب باعث شکل های ملایم تر بیماری و پیش آگهی بهتر می شوند. جهش های از دست دهنده عملکرد: باعث از بین رفتن کامل عملکرد پروتئین می شوند و اغلب با بیماری شدید و پیش آگهی بدتر همراه اند . (۱)

مواد و روش مطالعه:

برای انجام مطالعه حاضر که از نوع مروری مقطعی می باشد کلید واژه های سرطان، جهش های ژنتیکی، عوامل مسبب سرطان گوارش در داده پایگاههای اینترنتی جستجو و مقالات مرتبط استخراج و مورد مطالعه واقع شدند.

بحث و نتیجه گیری :

سرطان ذاتاً یک بیماری ژنتیکی است ، اما اغلب عوامل محیطی و سبک زندگی تعیین میکنند که آیا این استعداد ژنتیکی بروز کند یا نه. سرطان هاب دستگاه گوارش از مهم ترین علل مرگ و میر در جهان اند و حاصل تعامل پیچیده عوامل محیطی، سبک زندگی و جهش های ژنتیکی هستند . (۵) مطالعات ژنومی نشان داده اند که تغییر در ژن های کلیدی مانند APC، KRAS، PIK3CA، SMAD4، CDH1 و Erbb2، مسیر های اصلی رشد و تمایز سلولی رامختل کرده و در بروز و پیشرفت تومورها نقش دارند. درک این الگوهای جهشی، پایه گذار پزشکی دقیق و درمان های هدفمند است اما

ناهمگونی ژنتیکی و تفاوت های فردی و قومی همچنان چالش برانگیزند.(۴)آینده پژوهش ها باید بر ادغام داده های ژنومی و بالینی و بهره گیری از مدل های زیستی پیشرفته متمرکز شود تا راه را برای درمان موثر تر و کاهش بار جهانی این سرطان ها هموار سازد.

Reference

1. World Health Organization. Cancer fact sheet 2024.
2. Hanadand D. & Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: The Next Generation.
3. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. International journal of women's health, 2019; 287-99.
4. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. The Lancet, 2019; 393(10177): 1240-53.
5. Singer G KR, Chang H-W, Cho SKR, Shih I-M. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. Am J Pathol 2016(160): 1223–1228.
6. Bell DA SR. Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. Cancer 2014; 73: 1859–1864.
- 7- Garzetti GG CA, Goteri G, De Nictolis M, Stramazotti D, Ki67 antigen immunostaining(MIB 1 monoclonal antibody)in serous ovarian tumors index of proliferative activity with prognostic significance. Gynecol Oncol 2015; 56: 169–174