بسم الله الرحمن الرحيم

١٩٢٧١

۸۷/۱/۱۰۴۹۷۶
۱۳۸۱
۸۸

دانشکده علوم-گروه زیست شناسی

پایان نامه تحصیلی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری

تولید یک رده سلولی جدید از تومور یووینگ سارکوما (SS-ES-1) و مطالعه برخی از ویژگیها و حساسیت دارویی آن

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران
۱۳۸۷/۱۲/۲۷

استاد راهنما:
ایران پورابولی

استاد مشاور:
سعید رجبعلیان

مؤلف:
مرضیه بادینلو

بهمن ماه ۱۳۸۶

۱۰۹۲۷۱

دانشگاه شهید باهنر کرمان

این پایان نامه به عنوان یکی از شرایط احراز درجه کارشناسی ارشد به

گروه زیست شناسی

دانشکده علوم

دانشگاه شهید باهنر کرمان

تسلیم شده است و هیچگونه مدرکی به عنوان فراغت از تحصیل دوره مزبور شناخته نمیشود.

دانشجو : خانم مرضیه بادینلو

استاد راهنما : خانم دکتر ایران پورابولی

۱۳۸۷ /۱۲/ ۲۷

داور ۱ : آقای دکتر عبدالحمید نمکی شوشتری

داور ۲ : آقای دکتر حسینعلی ساسان

داور ۳ : -

معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی یا نماینده دانشکده : آقای دکتر مهدی عباس نژاد

دانشگاه شهید باهنر کرمان
اداره تحصیلات تکمیلی

حق چاپ محفوظ و مخصوص به مؤلف است.

تقدیم به مادرم

او که وجودم را از مهربانی بی دریغ جانش پروریده.

تقدیم به پدرم

که گرمای وجودم میوه خورشید دستان اوست.

تشکر و قدر دانی

سپاس خداوند بزرگی را که راهنمای راههای تنگ و دشوار زندگی و گشاینده درهای معرفت و علم است.
بدینوسیله از زحمات استاد گرامی سرکار خانم دکتر پورابولی که راهنمایی این پژوهش را بر عهده داشتند و در دوره کارشناسی ارشد از حمایت و راهنمایی ایشان بهره های فراوان بردم تشکر و قدردانی می نمایم.
از جناب آقای سعید رجبعلیان که زحمت مشاوره این پایان نامه را برعهده داشتند بی نهایت سپاسگزارم.
از جناب آقای دکتر اسکندری، جناب آقای دکتر جنگی و سرکار خانم حری که بدون همکای آنها انجام این پایان نامه ممکن نبود متشکرم.
از ریاست محترم مرکز تحقیقات علوم اعصاب، جناب آقای دکتر شیبانی و تمامی کارکنان مرکز به خاطر مساعدتهای فراوان و همکاری‌های دلسوزانه آنها تقدیر وتشکر مینمایم.
مراتب سپاس خود را از زحمات استادان گرامی، جناب آقای دکتر مهدی عباس نژاد، جناب آقای دکتر مجدزاده و سرکار خانم دکتر عسکری ابراز میدارم.
از یاری دوستان عزیزم خانمها حسینی، حاج علیزاده، حسین زاده، گلابچی وکهنسال کمال تشکر را دارم.
در نهایت مراتب سپاس و قدردانی خود را به خانواده گرامیم، مادر فداکارم، پدر بزرگوارم، برادران عزیزم و خواهر مهربانم که در تمامی مراحل زندگی مشوق و حامی من بوده و هستند تقدیم مینمایم .

چکیده

یووینگ سارکوما یکی از بدخیم ترین تومورهای کودکان و نوجوانان است. خانواده این نوع تومور از سه گروه یووینگ سارکومای استخوانی، یووینگ سارکومای خارج استخوانی و تومورهای نورواکتودرمال اولیه محیطی (pPNET) تشکیل شده است. رده های سلولی اندکی از تومورهای این خانواده تولید شده است و این امر مطالعه جنبه های بیولوژیک این تومورها را مشکل می سازد. در مطالعه حاضر یک رده سلولی جدید از تومور یووینگ سارکوما متعلق به دختری ۱۶ ساله تولید شد و با نام SS-ES-1 نامگذاری گردید. سلولهای SS-ES- 1 تا کنون بیش از ۹۰ بار به صورت پیوسته پاساژ شده اند. دراین مطالعه برخی از ویژگیهای سلولهای SS-ES-1 گزارش میشود. کشت سلول در محیط کشت DMEM حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاوی، ۱۰۰ میکروگرم در میلی لیتر استرپتومایسین، ۱۰۰ واحد در میلی لیتر پنی سیلین در اتمسفر مرطوب دارای ۷ درصد دی اکسید کربن در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انجام شد. زمان دو برابر شدن جمعیت سلولی سلولهای SS-ES-1 محاسبه گردید و توانایی کلنی زایی این سلولها در آگاروز نیمه جامد بررسی شد. مطالعه ویژگیهای این رده سلولی با استفاده از مجموعه ای از آنتی بادیهای منوکلونال و پلی کلونال با روش ایمنوسیتوشیمی انجام شد. همچنین حساسیت این سلولها به تعدای از داروهای ضد توموری با روش سنجش MTT تعیین شده و به صورت ارزشهای IC50 گزارش گردید. ویژگی مورفولوژیکی رده سلولی SS-ES-1 شامل سلولهای کوچک و گرد است که به صورت چند لایه با زمان تکثیر معادل ۳۶ ساعت تکثیر میشوند. رنگ آمیزی ایمنوسیتوشیمی حضور برجسته پروتئینهای CD99، Ki 67، سیتو کراتین، نوروفیلامنت، EMA، P53 و همچنین عدم بیان پروتئین GFAP را در این رده سلولی نشان داد. بر پایه ارزش های IC50، این سلولها به داروهای دوکسو روبیسین ، سیس پلاتین و اتوپوزاید به ترتیب حساسیتی معادل (0.05±0.03μM)، (0.64±0.28) و(0.67±0.45) نشان دادند. نتایج این مطالعه، رده سلولی SS-ES-1 را به عنوان یک رده سلولی جدید از خانواده تومورهای یووینگ سارکوما معرفی مینماید و آن را به عنوان یک مدل مطالعاتی ارزشمند جهت بررسی جنبه های بیولوژیک تومورهای یووینگ سارکوما مطرح می سازد.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

چکیده..... و

پیش گفتار .....ز

فصل اول: مقدمه

۱-۱- سرطان.....۱

۱-۱-۱- عوامل ایجاد کننده سرطان.....۱

۱-۱-۲- مکانیسم بروزسرطانها.....۲

۱-۱-۲-۱- آنکوژنها.....۲

فاکتورهای رشد.....۳

گیرنده های فاکتورهای رشد.....۳

ژنها مسئول انتقال سیگنالهای پایین دست.....۳

فاکتورهای نسخه برداری.....۳.

۱-۱-۲-۲-ژنهای سرکوب کننده توموری.....۳

ژن P53.....۴

ژن RB1 .....۴

۱-۱-۲-۳- ژنهای ترمیم کننده DNA.....۵

۱-۱-۲-۴- رگ زایی.....۵

۱-۱-۳-درمان سرطان ۶

۱-۱-۳-۱- شیمی درمانی.....۶

۱-۱-۳-۲-انواع شیمی درمانی.....۷

داروهای آلکیله کننده.....۷

سیس پلاتین و هم خانواده های آن.....۷

مهارکنندگان میکروتوبولها.....۷

مهارکنندگان انزیمهای توپوایزومراز.....۸

آنتی متابولیتها..... ۸
آنتی بیوتیکها..... ۹
۱-۲-یووینگ سارکوما..... ۹
۱-۲-۱- تاریخچه و طبقه بندی یووینگ سارکوما..... ۹
۱-۲-۲- تومورهای Askin..... ۱۰
۱-۲-۳- اپیدمیولوژی ۱۰
۱-۲-۴- محل ایجاد تومور..... ۱۱
۱-۲-۵- علائم کلینیکی..... ۱۳
۱-۲-۶- بافت شناسی ۱۳
۱-۲-۷-منشاء تومور..... ۱۳
۱-۲-۸-تغییرات کروموزومی..... ۱۴
۱-۲-۹-ژنتیک ملکولی..... ۱۴
۱-۲-۹-۱- خانواده پروتئینهای ETS..... ۱۵
۱-۲-۹-۲-کنترل رشد سلول توسط ETS..... ۱۶
۱-۲-۹-۳-ادغام ژنهای EWS و ETS..... ۱۶
۱-۲-۱۰- مارکرهای شناساگر یووینگ سارکوما ۱۸
۱-۲-۱۰-۱- فیلامنتهای حدواسط (IFs) ۱۸
سیتوکراتین..... ۱۸
(GFAP) Glial Fibrillary acidic protein..... ۱۹
نوروفیلامنت..... ۲۰
۱-۲-۱۰-۲- (EMA) Epithelial Membrane Antigen..... ۲۰
۱-۲-۱۰-۳- CD99 ..... ۲۱
۱-۲-۱۰-۴- Ki 67 ..... ۲۱
۱-۳- کشت سلول..... ۲۲
۱-۳-۱ تاریخچه..... ۲۲
۱-۳-۲- مفاهیم کاربردی در کشت سلولهای جانوری ۲۴
۱-۳-۲-۱- جداسازی سلولها..... ۲٤
۱-۳-۲-۲- نگهداری سلولها در کشت ۲۵
۱-۳-۲-۳- تعویض محیط کشت ۲۵

۱-۳-۳- رده های سلولی ۲۵
۱-۳-۴- رده های سلولی یووینگ سارکوما ۲۶
۱-۳-۵- رده سلولی SS-ES-1 ..... ۳۰

فصل دوم: مواد و روشها

۲-۱- مواد شیمیایی مورد استفاده..... ۳۲
۲-۲- دستگاه های مورد استفاده..... ۳٤
۲-۳- تهیه محلول ها و بافرها..... ۳۵
۲-۳-۱- تهیه محیط کشت استریل..... ۳۵
۲-۳-۲- تهیه PBS ۳۵
۲-۳-۳- تهیه رنگ حیاتی تریپان بلو..... ۳۵
۲-۳-٤- تهیه محلول تریپسین..... ۳۵
۲-۳-۵- تهیه محلول MTT..... ۳۵
۲-۳-٦- تهیه FBS فاقد کمپلمان ۳٦
۲-۳-۷- تهیه رقت های مختلف داروها..... ۳٦
۲-٤- روش های تهیه، کشت و نگهداری سلولها..... ۳٦
۲-٤-۱- کشت تومور ۳٦
۲-٤-۲- کشت سلولها ۳٦
۲-٤-۳- واکشت سلولها (پاساژ) ۳۸
۲-٤-٤- روش شمارش سلولها ۳۸
۲-٤-۵- منجمد نمودن سلولها ۳۹
۲-٤-٦- از انجماد خارج نمودن سلولها..... ۳۹
۲-۵- بررسی مورفولوژیکی..... ۳۹
۲-٦- تست ایمونوسیتوشیمی..... ٤۰
۲-٦-۱-بررسی بیان پروتئینهای سیتوکراتین، نوروفیلامنت، CD99, EMA, Ki67, و P53..... ٤۰
۲-۷- انجام آزمایش سمیت سلولی..... ٤۲
۲-۷-۱- بررسی سمیت سلولی داروهای Cisplatin , Etoposide و Doxorubicin..... ۴۲

۲-۷-۲- محاسبه میزان IC50 ..... ٤٣
۲-۸- بررسی زمان دو برابر شدن جمعیت سلولی سلولهای SS-ES-1 ..... ۴۳
۲-۹- سنجش توانایی کلنی زایی سلولهای SS-ES-1 در آگاروز نیمه جامد..... ٤٤

فصل سوم: نتایج

۳-۱- کشت سلول..... ٤٥
۳-۱-۱- انتخاب محیط کشت مناسب..... ٤٥
۳-۱-۲- محیط کشت DMEM-F12 ..... ٤٥
۳-۱-۳- محیط کشتDMEM ٤٥
۳-۲- نقش سطوح کشت درنحوه رشد سلول..... ٤٥
۳-۲-۱- ظروف کشت معمولی ٤٥
۳-۲-۲- ظروف کشت پوشیده شده با پلی لیزین..... ٤٥
۳-۳- خصوصیات مورفولوژیک سلولها ٤٦
۳-۴- خصوصیات دینامیک سلولها..... ٤٦
۳-۵- نتایج ایمنوسیتوشیمی ٤٨
۳-۵-۱- بررسی حضور پروتئین CD99 ..... ٤٩
۳-۵-۲- بررسی حضور پروتئین سیتوکراتین ٥١
۳-۵-۳- بررسی حضور پروتئین نوروفیلامنت..... ۵۳
۳-۵-۴- بررسی حضور پروتئین EMA..... ٥٥
۳-۵-۵- بررسی حضور پروتئین GFAP ٥٧
۳-۵-۶- بررسی حضور پروتئین Ki67 ..... ٥٩
۳-۶- توانایی کلنی زایی سلولهای SS-ES-1 در آگاروز نیمه جامد..... ۶۲
۳-۷- زمان دو برابرشدن جمعیت سلولی سلولهای SS-ES-1 ..... ۶۳
۳-۸-سمیت سلولی ٦٤
۳-۸-۱-Doxorubicin ٦٤
۳-۸-۲- Cisplatin ٦٤
۳-۸-۳- Etoposide ٦٥
۳-۸-۴- مقایسه سه دارو از نظر سمیت سلولی..... ٦٥

فصل چهارم: بحث ونتیجه گیری

۴-۱- خانواده تومورهای یووینگ سارکوما..... ۷۰

۴-۲- رده های سلولی یووینگ سارکوما..... ۷۰

۴-۳- رده سلولی SS-ES-1..... ۷۱

۴-۳-۱- منشاء تومور ۷۱

۴-۳-۲- ویژگیهای مورفولوژیک و دینامیک رده سلولی SS-ES-1 ..... ۷۱

۴-۳-۳- شاخصهای ملکولی رده سلولی SS-ES-1 ..... ۷۳

۴- بیان P53 در رده سلولی SS-ES-1 ..... ۷۵

۴-۵- بیان Ki67 در رده سلولی SS-ES-1 ..... ۷۵

۴-۶- حساسیت دارویی..... ۷۶

۴-۷- نتیجه گیری ۷۷

منابع ۷۹

فهرست تصاویر و نمودارها

شکل۱-۱- موقعیتهای مختلف بروز یووینگ سارکوما ۱۴

شکل۱-۲- جابجایی کروموزومی(q 24,q 12) (11,22) t دریووینگ سارکوما..... ۱۶

شکل۱-۳- اشکال مختلف ادغام ژنهایEWS در تومورها ۱۷

شکل۱-٤- ادغام ژن EWS و FLI1 وتشکیل ژن نوترکیب EWS-FLI1..... ۲۰

شکل۳- ۱- مورفولوژی سلولهای SS-ES-1 در محیط کشت..... ۴۷

شکل۳- ۲- بیان پروتئین CD99 در سلولهای SS-ES-1 ..... ۵۰

شکل۳- ۳ بیان پروتئین سیتوکراتین در سلولهای SS-ES-1..... ۵۲

شکل۳-۴- بیان پروتئین نورو فیلامنت در سلولهای SS-ES-1. ..... ۵۴

شکل۳-۵- بیان پروتئین EMA در سلولهای SS-ES-1 ..... ۵۶

شکل۳-۶- بیان پروتئین Ki67 در سلولهای SS-ES-1..... ۵۹

شکل۳-۷- بیان پروتئین P53 در سلولهای SS-ES-1 ..... ۶۱

شکل ۳-۸- تشکیل کلنیهای متعدد از سلولهای SS-ES-1 در آگاروز نیمه جامد..... ۶۲

نمودار ۳-۹- رشد سلولهای SS-ES-1 نسبت به زمان..... ۶۳

نمودار ۳-۱۰- اثر سیتوتوکسیک داروی Doxorubicin بررشد سلولهای SS-ES-1..... ۶۶

نمودار۳-۱۱- اثر سیتوتوکسیک داروی Cisplatin بررشد سلولهای SS-ES-1..... ۶۷

نمودار ۳-۱۲- اثر سیتوتوکسیک داروی Etoposide بررشد سلولهای SS-ES-1..... ۶۸

نمودار۳-۱۳- مقایسه اثر سیتوتوکسیک سه داروی Doxorubicin , Etoposide و Cisplatin
بر رده سلولی SS-ES-1 ..... ۶۹

پیشگفتار

یووینگ سارکوما از بدخیم ترین سرطانهای افراد زیر ۲۰ سال است. درصد شیوع این تومورها، سالانه ۲ تا ۳ مورد در یک میلیون نفر گزارش شده است. متاستاز به ریه ، استخوانها و مغز استخوان در ۲۵ درصد مبتلایان مشاهده شده است. خانواده این نوع تومور از سه گروه یووینگ سارکومای استخوانی، خارج استخوانی و تومورهای نورواکتودرمال اولیه محیطی (Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor; pPNET) تشکیل شده است. تومورهای این خانواده از نظر کلینیکی و پاتولوژیکی یکسان بوده و آنچه آنها را از یکدیگر متمایز می سازد درجه تمایز نورونی این تومورهاست. منشأ تومورهای یووینگ سارکوما، بقایای سلولی ستیغ عصبی جنینی عنوان شده است و ریخت شناسی آنها شامل سلولهای گرد، کوچک و تمایز نیافته است. حدود ۸۵ درصد از تومورهای خانواده یووینگ سارکوما از استخوان و ۱۵ درصد از بافت نرم منشا میگیرند. امروزه ترکیبی از جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی برای درمان یووینگ سارکوما تجویز می شود. رژیمهای شیمی درمانی بر اساس ترکیبی از داروهای وینکریستین، اتوپوزاید، سیس پلاتین، دوکسوروبیسین و سیکلوفوسفامید متداول است.

جابجایی در کروموزومهای شماره ۱۱و۲۲ به صورت t(11,22)(q 24,q 12) در بیش از ۸۵ درصد موارد تومورهای یووینگ سارکوما مشاهده شده است. نتیجه جابجایی فوق ادغام ژن EWS مستقر بر کروموزم شماره ۲۲ با ژن FLI1 مستقر بر کروموزوم شماره ۱۱ است که در نهایت به ایجاد پروتئین نوترکیب EWS-FLI1 میانجامد. پروتئین فوق به عنوان فاکتور رونویسی عمل کرده و با رونویسی تعدادی از ژنهای پایین دست خود بدخیمی را به دنبال دارد. حضور گلیکو پروتئین غشایی CD99 در۸۵ تا ۹۰ درصد تومورهای یووینگ سارکوما گزارش شده است که در حال حاضر شاخص اصلی تشخیص پاتولوژیک این تومورها محسوب میشود . بسته به تمایز نورونی حضور انولاز ویژه عصب، نوروفیلامنت و پروتئین S-100 درتومورهای یووینگ سارکوما محتمل است. همچنین حضور سیتوکراتین ها و پروتئین غشاء سلول اپیتلیال (EMA) بسته به تمایز اپیتلیال در درصدی ازتومورهای یووینگ سارکوما گزارش شده است.

امکان تولید رده های سلولی سرطانی از کشت اولیه بافتهای توموری از اهمیت بسیاری برخوردار است. رده های سلولی سرطانی بررسی بیولوژی تومورها را در محیطهای کشت سلولی امکان پذیر ساخته و مطالعه پیرامون دست یابی به روشهای جدید درمانی را تسهیل کرده است. در واقع بخش زیادی از دانش مرتبط با انواع سرطان ها، حاصل مطالعه سلولهای سرطانی در محیط کشت است. جستجو در بانک سلولی ایالت متحده آمریکا (ATCC) وجود تنها چهار رده سلولی از یووینگ سارکوما را نشان می دهد. تعداد اندکی رده سلولی تولید شده از تومورهای یووینگ سارکوما گزارش

شده است. بنابر این تولید هرچه بیشتر رده های سلولی از این تومورها ارزشمند بوده و بررسی گسترده تر روند ایجاد، پیشرفت و پاسخ این تومورها به درمان را فراهم میکند.

مطالعه حاضر به بررسی ویژگیهای یک رده سلولی جدید تولید شده از یووینگ سارکوما با نام SS-ES-1 میپردازد. در این مطالعه خصوصیات مورفولوژیک سلولهای SS-ES-1 درمحیط کشت بررسی شده و زمان تکثیر این سلولها محاسبه شد. همچنین توانایی کلنی زایی این سلولها در آگاروز نیمه جامد بررسی گردید. ماهیت سلولهای SS-ES-1 با توجه به حضور پروتئین اسیدی رشته ای سلول گلیال (GFAP)، CD99، EMA ، سیتوکراتین، نوروفیلامنت، Ki 67 و پروتئین P53 با روش ایمنوسیتوشیمی بررسی شد. علاوه بر این حساسیت دارویی سلولهای SS-ES-1 به سه داروی ضد توموری Cisplatin, Etoposide و Doxorubicin ارزیابی شد.

اهداف

هدف اصلی طرح

بررسی برخی از ویژگیهای رده سلولی SS-ES-1 به عنوان یک رده سلولی نامیرا از خانواده تومورهای یووینگ سارکوما.

اهداف جزئی طرح

۱- بررسی مورفولوژیک سلولهای SS-ES-1 در محیط کشت.

۲- بررسی بیان ژن CD99 در رده سلولی SS-ES-1.

۳- بررسی بیان ژن EMA در رده سلولی SS-ES-1.

٤- بررسی بیان ژن Neurofilament protein در رده سلولی SS-ES-1.

٥- بررسی بیان ژن Cytokeratin در رده سلولی SS-ES-1.

٦- بررسی بیان ژن GFAP در رده سلولی SS-ES-1.

۷- بررسی بیان ژن Ki67 در رده سلولی بدخیم SS-ES-1.

۸- بررسی بیان ژن P53 در رده سلولی بدخیم SS-ES-1.

۹- بررسی زمان دو برابر شدن جمعیت سلولی سلولهای SS-ES-1 درمحیط کشت.

۱۰- بررسی توانایی کلنی زایی سلولهای SS-ES-1 در آگاروز نیمه جامد.

۱۱- بررسی اثر سه داروی شیمی درمانی دوکسو روبیسین ، اتوپوزاید و سیس پلاتین بر رده سلولی SS-ES-1.

فرضیات

۱- رده سلولی SS-ES-1 یک رده سلولی نامیرا از خانواده تومورهای یووینگ سارکوما است.

۲ - سلولهای SS-ES-1 در محیط کشت مورفولوژی ویژه ای نشان میدهند.

۳- ژنCD99 در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

٤- ژن EMA در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

٥ - ژن Neurofilament protein در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

٦- ژن Cytokeratin در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

۷- ژن GFAP در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

۸ - ژن Ki 67 در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

۹ - ژن P53 در سلولهای SS-ES-1 بیان میشود.

۱۰ - زمان دو برابر شدن جمعیت سلولی سلولهای SS-ES-1 درمحیط کشت قابل محاسبه است.

۱۱- رده سلولی SS-ES-1 دارای توانایی کلنی زایی در آگاروز نیمه جامد است.

۱۲- سه داروی شیمی درمانی دوکسو روبیسین ، اتوپوزاید و سیس پلاتین بر رده سلولی SS-ES-1 موثرهستند.

فصل اول :
مقدمه و مروری بر
مطالعات گذشته

۱-۱- سرطان

سالانه نزدیک به ۱/۵ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا وتعداد بیشتری در سایر نقاط جهان به انواع سرطان مبتلا میشوند و از این بین هر سال نزدیک به نیم میلیون نفر جان خود را از دست میدهند[۷۱] . بیماری سرطان در نتیجه رشد غیرقابل کنترل سلولها به وجود می آید. به صورت معمول، سلولهای نرمال در اثر بروز آسیب وعدم ترمیم، به وسیله پدیده مرگ برنامه ریزی شده یا آپوپتوزیس[1] از بین می روند. اما ممکن است آسیب به گونه ای به سلول وارد شود که نه تنها منجر به مرگ سلول نگردد بلکه کنترل رشد سلول را مختل گرداند. این حالت منجر به تقسیم افسار گسیخته سلول ها شده و سلولهای نرمال را به سلولهای سرطانی تبدیل میکند. تقسیم سلولهای سرطانی، تشکیل توده های سرطانی را به دنبال دارد[۸] .

توده های سرطانی یا تومورها بر دو نوعند: توده های خوش خیم وتوده های بدخیم. اگررشد سلولها در مرحله ای متوقف گردد و تومور امکان گسترش نیابد به توده ایجاد شده، یک توده خوش خیم گویند. اما اگر سلولهای سرطانی به وسیله پدیده های تهاجم[2] و متاستاز [3] توانایی گسترش بیابند ، توده، یک تومور بدخیم است. تهاجم پدیده ایست که در آن سلولهای سرطانی به بافتهای مجاور حمله کرده و بافتهای همسایه را درگیر می سازند و متاستاز پدیده ایست که طی آن سلولهای سرطانی وارد جریان خون یا لنف شده و از این طریق خود را به بافتهای دوردست می رسانند و در بافت جدید تومور ایجاد میکنند. پدیده های تهاجم و متاستاز با اختلال در عملکرد طبیعی اندامهای حیاتی مرگ بیمار را به دنبال دارند [۸] .

۱-۱-۱- عوامل ایجاد کننده سرطان

عواملی که به صورت مستقیم و غیرمستقیم با آسیب به DNA و اختلال در عملکرد طبیعی برخی از ژنها زمینه ایجاد سرطان را فراهم می کنند کارسینوژن[4]نام دارند. عوامل بسیاری در ایجاد سرطان دخالت دارند که بطور خلاصه عبارتند از:

- عوامل فیزیکی مانند اشعه ماورای بنفش، عناصر رادیواکتیو و ...
- عوامل شیمیایی مانند حشره کش ها، برخی داروها، سموم حاصل از برخی قارچ ها و سایر موارد
- ویروس ها: هپاتیت B ، HIV، ...
- موتاسیون، عوامل ارثی، نحوه تغذیه، وضعیت غذایی و اقتصادی، سن، محل زندگی و .....

عوامل سرطانزایی مانند سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب، نحوه زندگی و برخی ویروس ها را می توان با بکار بردن راهکارهایی مانند تغییر نحوه زندگی، رژیم غذایی مناسب و واکسیناسیون کنترل کرد [۲۵] .

---

[1]- Apoptosis
[2]- Aggression
[3] - Metastasis
[4]- Carcinogen

۱-۱- سرطان

سالانه نزدیک به ۱/۵ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا وتعداد بیشتری در سایر نقاط جهان به انواع سرطان مبتلا میشوند و از این بین هر سال نزدیک به نیم میلیون نفر جان خود را از دست میدهند[۷۱] . بیماری سرطان در نتیجه رشد غیرقابل کنترل سلولها به وجود می آید. به صورت معمول، سلولهای نرمال در اثر بروز آسیب وعدم ترمیم، به وسیله پدیده مرگ برنامه ریزی شده یا آپوپتوزیس[1] از بین می روند. اما ممکن است آسیب به گونه ای به سلول وارد شود که نه تنها منجر به مرگ سلول نگردد بلکه کنترل رشد سلول را مختل گرداند. این حالت منجر به تقسیم افسار گسیخته سلول ها شده و سلولهای نرمال را به سلولهای سرطانی تبدیل میکند. تقسیم سلولهای سرطانی، تشکیل توده های سرطانی را به دنبال دارد[۸] .

توده های سرطانی یا تومورها بر دو نوعند: توده های خوش خیم وتوده های بدخیم. اگررشد سلولها در مرحله ای متوقف گردد و تومور امکان گسترش نیابد به توده ایجاد شده، یک توده خوش خیم گویند. اما اگر سلولهای سرطانی به وسیله پدیده های تهاجم[2] و متاستاز [3] توانایی گسترش بیابند ، توده، یک تومور بدخیم است. تهاجم پدیده ایست که در آن سلولهای سرطانی به بافتهای مجاور حمله کرده و بافتهای همسایه را درگیر می سازند و متاستاز پدیده ایست که طی آن سلولهای سرطانی وارد جریان خون یا لنف شده و از این طریق خود را به بافتهای دوردست می رسانند و در بافت جدید تومور ایجاد میکنند. پدیده های تهاجم و متاستاز با اختلال در عملکرد طبیعی اندامهای حیاتی مرگ بیمار را به دنبال دارند [۸] .

۱-۱-۱- عوامل ایجاد کننده سرطان

عواملی که به صورت مستقیم و غیرمستقیم با آسیب به DNA و اختلال در عملکرد طبیعی برخی از ژنها زمینه ایجاد سرطان را فراهم می کنند کارسینوژن[4]نام دارند. عوامل بسیاری در ایجاد سرطان دخالت دارند که بطور خلاصه عبارتند از:

- عوامل فیزیکی مانند اشعه ماورای بنفش، عناصر رادیواکتیو و ...
- عوامل شیمیایی مانند حشره کش ها، برخی داروها، سموم حاصل از برخی قارچ ها و سایر موارد
- ویروس ها: هپاتیت B ، HIV، ...
- موتاسیون، عوامل ارثی، نحوه تغذیه، وضعیت غذایی و اقتصادی، سن، محل زندگی و .....

عوامل سرطانزایی مانند سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب، نحوه زندگی و برخی ویروس ها را می توان با بکار بردن راهکارهایی مانند تغییر نحوه زندگی، رژیم غذایی مناسب و واکسیناسیون کنترل کرد [۲۵] .

---

[1]- Apoptosis
[2]- Aggression
[3] - Metastasis
[4]- Carcinogen

۱-۱-۲- مکانیسم بروز سرطانها

سرطان در اثر ایجاد جهش در برخی از ژنها ایجاد می شود. ژنهایی که جهش در آنها منجر به سرطانی شدن سلول می گردد به سه دسته تقسیم میشوندکه عبارتند از:

آنکوژنها[1]،ژنهای سرکوب کننده توموری[2] و ژنهایی که در ترمیم DNA نقش دارند[3][۴۹] .

۱-۱-۲-۱- آنکوژنها

پروتو آنکوژنها[4]، ژنهایی هستند که در تقسیم و تمایز سلول شرکت دارند. در واقع پروتوآنکوژنها مسئولیت تنظیم و کنترل تقسیم سلولی را برعهده دارند. موتاسیون در پروتو آنکوژنها، آنکوژنها را به وجود می آورد. موتاسیون در این ژنها کنترل رشد را مهار می کند و در نتیجه تقسیم سلولی به صورت خارج از کنترل روی می دهد. به طور کلی آنکوژنها ۴ گروه از ژنها را در بر می گیرند که عبارتند از: فاکتورهای رشد ،گیرنده های فاکتورهای رشد، ژنهای مسئول انتقال سیگنالهای پایین دست، فاکتورهای نسخه برداری[۴۸] .

فاکتورهای رشد

رشد سلولهای نرمال، معمولاً توسط فاکتورهایی از خارج از سلول القا می شود. این فاکتورها عبارتند از: فاکتور رشد فیبروبلاستی[5] (FGF) ، فاکتور رشد توموری آلفا[6] (TGF-a) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت[7] (PDGF) . فاکتورهای رشد اثر خود را از طریق اتصال به گیرنده های خاص و القا مسیرهای آبشاری که شامل فرآیند فسفریلاسیون است اعمال می کنند. سلولهای توموری مکانیسم هایی می یابند که آنها را قادر به القاء دائمی سیگنالهای رشد می سازد که در نهایت منجر به میتوز و تقسیم سلول می گردد[۹۴،۱۱] . در میان فاکتورهای رشد، بیان افزایش یافته PDGF و گیرنده هایش نقش مهمی در پیشرفت انواع سارکوما از قبیل یووینگ سارکوما ایفا می کند [۹۸] .

---

[1] - Oncogenes
[2] Tumor suppressor genes
[3] - DNA repairing genes
[4] - Proto oncogene
[5] - fibroblast growth factor
[6] - Tumor growth factor α
[7] - Platele derived growth factor