٨٥٧١٠٢٩٥٨١
١٠١٨٧٦
دانشگاه

١١٥٧٨

دانشگاه پیام نور

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

عنوان پایان نامه :

بررسی میزان حذف ژن گلوتاتیون اس–ترانسفراز T1 و M1 درافراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان ریه

نگارش

بی بی فاطمه حقیرالسادات

استاد راهنما اول

دکتر محمد حسن شیخها

استاد راهنما دوم

دکتر ابو الحسن حلوانی

استاد مشاور

دکتر رضا حاجی حسینی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته بیوشیمی

اردیبهشت ۱۳۸۸

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران
مرکز مدارک

۱۳۸۸ /۳/ ۵

۱۱۵۷۳۸

جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم تحقیقات و فناوری

تاریخ .....
شماره .....
پیوست .....

دانشگاه پیام نور

دانشگاه پیام نور استان تهران

((تصویب نامه))

پایان نامه تحت عنوان :

"بررسی میزان حذف ژن گلوتاتیون اس-ترانسفراز t۱و m۱ درافرادسالموبیماران مبتلا به سرطان ریه "

تاریخ دفاع۸۷/۲/۵ **ساعت :۱۲/۳۰-۱۵/۳۰**

نمره : ۱۹/۷ نوزده و هفت دهم **درجه:** عالی

اعضای هیات داوران	مرتبه علمی	امضاء
۱-استاد راهنمای اول: جناب آقای دکترمحمدحسین شیخها		
۲-استاد راهنمای همکار:جناب آقای دکترابوالحسن حلوانی		
۳-استاد مشاور:جناب آقای دکتررضاحاجی حسینی		
۴-استاد داورداخلی:جناب آقای دکترحبیب اله ناظم		
۵-استادداورخارجی:جناب آقای دکتربهزادلامع راد		
۶-نماینده محترم گروه:جناب آقای دکتررضاحاجی حسینی		

ران،خیابان انقلاب،
بان استاد نجات اللهی،
ش خیابان سپند،
لاک ۲۳۳
ن: ۸۸۸۰۱۰۹۰
گار: ۸۸۹۰۳۱۵۸
ت الکترونیکی:
info@Tehran.pnu.a
انی الکترونیکی:
http://www.Tehran.pnu.

بارالها

تو را می ستایم که شایسته ستایشی

تو را می پرستم که شایسته پرستشی

تو را دوست دارم که تنها عشق به تو برایم کافیست

و به خود مغرورم که چون تویی را در قلب وروح خویش دارم

مرا یاریم کن وتنها رضایت خود را سرلوحه ی زندگیم قرار ده

من لم یشکر المخلوق لم یشکر الخالق

- مراتب تقدیر و سپاس ویژه خود را به محضر استاد راهنما اول جناب آقای "دکتر محمدحسن شیخها" به لحاظ مساعدت های بزرگوارانه ایشان اعلام میدارم.
- زحمات وراهنمایی استاد راهنما دوم جناب آقای "دکتر ابوالحسن حلوانی "را خالصانه ارج میگذارم.
- با تشکر و سپاسگزاری فراوان از استاد مشاورجناب آقای "دکتر رضاحاجی حسینی ".
- با تشکر و سپاسگزاری از مشاور آمار جناب آقای "دکتر حمیدرضا دهقان ".
- از همراهی و کمک های بی دریغ جناب آقای "دکتر سید محمدرضا مرتضوی زاده " و جناب آقای "دکتر محمد فرات یزدی "در جمع آوری نمونه های مورد مطالعه و آزمایش قدردانی می نمایم.
- با تشکر و سپاسگزاری فراوان از همکاری بی دریغ جناب آقای "حسین فضلی "مسئول آزمایشگاه ژنتیک مرکز ناباروری شهید صدوقی یزد و سرکار خانم "اعظم راستی " همکار ایشان .
- با تشکر وسپاس از استاد محتر م سرکار خانم"هما گوران ".
- لازم میدانم از مسئولین محترم مرکز ناباروری "شهید صدوقی یزد"وهمکاری آنان در استفاده از آزمایشگاه های مجهز این مرکز صمیمانه سپاس گزاری نمایم.
- و با تشکر وسپاسگزاری از تمامی دوستان وهمکارانی که به نوعی در موفقیت اینجانب نقش داشتند.
- خداوند منان به همه جزای خیر عطا فرماید.

- **تقدیم به روح پاک پدربزرگوارم**

که روح عاشقش هماره درتمام مراحل زندگی نظاره گر و یار و یاورم است.

- **تقدیم به موی سفید مادرم**

سرو راست قامت بوستان زندگیم ،اوکه سایه سار زندگی من بوده وهم او که دریای عشق و پاکی وصداقت و صفاست.

- **تقدیم به همسرم**

او که روشنی نگاهش ،باران محبت رابه کلبه ی قلبم هدیه کرد. اوکه وجود پرمهرش برایم مأوایی دربرابر فرداهای پیش رواست.

- **و تقدیم به گلهای زیبای زندگیم**

حنانه ، حمید و مریم ، محبوبه. آنان که شیرین‌ترین لحظات در خنده‌هایشان شکل می گیرد و پاک تر ین نگاه درچشمان زیبایشان طلوع می کند.

چکیده

مقدمه: خانواده گلوتاتیون اس– ترانسفراز (GST) از آنزیم های متابولیکی نقش مهمی را در سم زدایی موتاژن‌ها (مواد جهش زا) و کارسینوژنها (موادسرطانزا) دارد. افراد بشراز نظر بیان بعضی از ژن های مستعد کننده ی سرطان ها، ازنظر ژنتیکی پلی مورفیک (چند شکلی) می باشند. بعنوان مثال ژنوتیپ های مختلف ژنهای GST درارتباط باچندین نوع سرطان میباشد.

هدف: تعیین میزان حذف ژنهای GSTT1وGSTM1 درافرادسالم وبیماران مبتلا به سرطان ریه.

موادوروشها: دراین مطالعه حذف ژنهای GSTT1 و GSTM1 در ۳۰بیمار مبتلا به سرطان ریه وهمچنین در۷۰ فرد نرمال بوسیله استخراج DNA به روش نمک زدایی (Salting out) ازنمونه خون محیطی و انجام آزمایشات ملکولی مولتی پلکس PCR به کمک ۳ ست ۲تایی پرایمر بررسی شد. اطلاعات جمع آوری شده درنرم افزار آماری SPSS وارد و از آزمون Chi-Square و آزمون دقیق فیشر جهت آنالیز داده ها استفاده شد.

نتایج: ازکل ۳۰ بیمار، ۳ مورد (۱۰٪) در هر دو ژن ژنوتیپ حذفی را نشان دادند. درحالیکه در ۱۹ بیمار (٦۳/۳٪) هر دو ژن تیپ وحشی بودند. ژنوتیپ حذفیGSTT1 وتیپ وحشی GSTM1 در۵ بیمار(۱٦/۷٪) مشخص و ژنوتیپ حذفی GSTM1 وتیپ وحشی GSTT1 در ۹بیمار (۳۰٪) تشخیص داده شد. ازکل ۷۰ شاهد ، تنها یک مورد (۱/٤٪) در هر دو ژن ،ژنوتیپ حذفی را نشان داد. درحالیکه در ۵۹ شاهد (۸٤/۳٪) هر دو ژن تیپ وحشی بودند. ژنوتیپ حذفی GSTT1 و تیپ وحشی GSTM1 در ۵ مورد (۷/۱٪) مشخص و ژنوتیپ حذفی GSTM1 وتیپ وحشی GSTT1 در ۷ مورد (۱۰٪) تشخیص داده شد. درمقایسه آماری میزان حذف ژن GSTM1 به طور معنی داری درگروه بیمار بیش از گروه شاهد بود (p=0.016) و درضمن حذف حداقل یکی از ژنهایGSTT1 وGSTM1 نیز در گروه بیمار به طور معنی داری بیش از گروه شاهد بود (p=0.022).

بحث و نتیجه گیری: این مشاهدات بیانگر این است که فقدان یا حذف ارثی مسیر سم زدایی ژنهای GSTT1 و GSTM1 ممکن است در ارتباط با تشدید عوارض کارسینوژنها بوده که اهمیت خاصی در بروز سرطان ریه دارد.

واژگان کلیدی: گلوتاتیون اس– ترانسفراز ،حذف ژنی ، ژنوتیپ، سرطان ریه

«فهرست مطالب»

فصل اول: تاریخچه سرطان ۱

۱-۱. کلیات بیماری سرطان ۲

۱-۱-۱. سرطان یک بیماری ژنتیکی ۵

۱-۱-۱-۱. جنبه های ژنتیکی سرطان ٦

۱-۱-۱-۲. انکوژنها ۷

۱-۱-۱-۳. ژن های سرکوب گر تومور ١٤

۱-۱-۲. سرطان ومحیط ١٥

۱-۲. سرطان ریه ١٦

۱-۲-۱. غربالگری برسرطان ریه ۱۷

۱-۲-۲. تظاهرات سرطان ریه ۱۸

۱-۲-۳. پاتولوژی وطبقه بندی سرطان ریه ۲۰

۱-۲-٤. ریسک فاکتورهای سرطان ریه ۲٤

۱-۲-٥. تغییرات ژنتیکی در سرطان ریه ۳۰

۱-۳. ضرورت مطالعه ۳۱

فصل دوم : مروری بر منابع ۳۲

۲-۱. حساسیت ژنتیکی وسرطان ۳۳

۲-۱-۱. متابولیسم دارویی ۳٤

۲-۲. گلوتاتیون اس - ترانسفراز ۳٦

۲-۲-۱. گلوتاتیون اس ترانسفراز T1وگلوتاتیون اس ترانسفراز M1 ..... ۳٦

۲-۲-۲. فرکانس ژنوتیپ حذفی GSTT1وGSTM1 درجمعیت انسانی ۳۷

۲-۳. اهداف وفرضیات تحقیق ٤۱

فصل سوم: مواد و روش‌ها ٤۲

۳-۱. نوع وروش تحقیق ٤۳

۳-۲. روش وابزارگردآوری اطلاعات ٤۳

۳-۳. جامعه آماری وتعداد نمونه ٤۳

۳-٤. روش نمونه گیری ٤۳

۳-٥. روش تجزیه وتحلیل اطلاعات ٤۳

۳-٦. استخراج DNAبا روش نمکی Salting out ٤٤

۳-٦-۱. مراحل ومکانیسم اثر مواد دراستخراج DNA با این روش ٤٤

۳-٦-۲. روش نمک زدایی(Salting out) ٤٥
۳-۷. اندازه گیری غلظت DNA ٤٦
۳-۸. واکنش زنجیره ای پلی مراز (PCR) ٤٧
۳-۹. الکتروفورز محصول بر روی ژل آگاروز ٥١
۳-۹-۱. مواد لازم ٥٢
۳-۹-۲. روش تهیه ژل ٥٣
۳-۱۰. آماده سازی محلول های مورد نیاز آزمایشگاه ٥٦
۳-۱۰-۱. EDTA ۰/٥مولار ٥٦
۳-۱۰-۲. اتیدیوم بروماید(E.B) ۱۰میلی گرم درمیلی لیتر ٥٦
۳-۱۰-۳. Nacl ٥مولار ٥٧
۳-۱۰-٤. SDS ۱۰٪ ٥٧
۳-۱۰-٥. Tris ۱مولار ٥٧
۳-۱۰-٦. آنزیم پروتیناز k(PK)m ۱۰ ..... ٥٨
۳-۱۰-۷. TBE ٥٨

فصل چهارم: نتایج ٦۰
٤-۱. نتایج بررسی نمونه های خون ٦۱
٤-۲. نتایج مربوط به استخراج DNA ٦۱
٤-۳. نتایج واکنش PCR ٦۱
٤-٤. نتایج دموگرافی(آماری) ۷۰
٤-٥. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1 ..... ۷۸
٤-٦. نتایج آماری مربوط به ژن GSTM1 ..... ۷۹
٤-۷. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1و GSTM1 ..... ۸۰
٤-۸. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1درافرادسیگاری ۸۳
٤-۹. نتایج آماری مربوط به ژن GSTM1در افراد سیگاری ۸٤
٤-۱۰. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1وGSTM1 درافراد سیگاری ۸٥
٤-۱۱. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1 درگروه بیمارسیگاری وغیر سیگاری ۸۸
٤-۱۲. نتایج آماری مربوط به ژنGSTM1 درگروه بیمار سیگاری وغیرسیگاری ۸۹
٤-۱۳. نتایج آماری مربوط به ژن GSTM1,GSTT1 درگروه بیمار سیگاری وغیر سیگاری ۹۰
٤-۱٤. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1درگروه شاهد سیگاری وغیر سیگاری ۹۳
٤-۱٥. نتایج آماری مربوط به ژن GSTM1درگروه شاهد سیگاری وغیرسیگاری ۹٤
٤-۱٦. نتایج آماری مربوط به ژن GSTT1و GSTM1 درگروه شاهد سیگاری وغیرسیگاری ۹٥

فصل پنجم : بحث و نتیجه‌گیری ۹۸
۵-۱. بحث ۹۹
۵-۲. نتیجه گیری ۱۰۳
۵-۳. پیشنهادات ۱۰۳
منابع ومأخذ ۱۰۵
پیوست الف ۱۳۰
پیوست ب ۱۳۵
چکیده به زبان انگلیسی ۱۳۸

«فهرست جداول»

جدول ۳-۱. مشخصات پرایمرهای استفاده شده درPCR..... ۵۰
جدول۳-۲. میزان جداشدن مؤثر درمورد ژلهای آگاروزوپلی اکریل آمید ۵۲
جدول٤-۱. اطلاعات مربوط به ۳۰ بیمارمبتلا به سرطان ریه دراین تحقیق..... ٦۲
جدول٤-۲. اطلاعات مربوط به ۷۰نفرگروه شاهد دراین تحقیق ٦۳
جدول ٤-۳. مربوط به نتایج PCRژنهای GSTT1وGSTM1درگروه بیمار..... ٦٦
جدول ٤-٤. مربوط به نتایج PCRژنهای GSTT1وGSTM1 درگروه شاهد ٦۷
جدول٤-۵. توزیع فراوانی سن بیمار..... ۷۲
جدول٤-٦. توزیع فراوانی سن شاهد..... ۷۲
جدول ٤-۷. توزیع فراوانی ازدواج فامیلی گروه بیمار و شاهد ۷۳
جدول ٤-۸. توزیع فراوانی تماس باموادگروه بیماروشاهد ۷٤
جدول ٤-۹. توزیع فراوانی سابقه بدخیمی گروه بیمار وشاهد..... ۷۵
جدول ٤-۱۰. توزیع فراوانی سیگاری بودن گروه بیمار و شاهد..... ۷٦
جدول ٤-۱۱. توزیع فراوانی مصرف نزدیکان گروه بیمارو شاهد ۷۷
جدول٤-۱۲. توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1درگروه بیماروشاهد..... ۷۸
جدول٤-۱۳. توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTM1درگروه بیماروشاهد..... ۷۹
جدول ٤-۱٤. توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTT1وGSTM1درگروه بیمار و شاهد..... ۸۱
جدول ٤-۱۵. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1وGSTM1درگروه بیمار وشاهد..... ۸۲
جدول٤-۱٦. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1درگروه بیماروشاهد سیگاری..... ۸۳
جدول ٤-۱۷. توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTM1درگروه بیماروشاهد سیگاری..... ۸٤
جدول٤-۱۸. توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1وGSTM1 درگروه بیمار و شاهد سیگاری ۸٦
جدول٤-۱۹. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1وGSTM1 درگروه بیمار وشاهد سیگاری ۸۷
جدول ٤-۲۰. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1درگروه بیمار سیگاری و غیر سیگاری ۸۸
جدول ٤-۲۱. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTM1در گروه بیمار سیگاری و غیر سیگاری ۸۹
جدول٤-۲۲. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1وGSTM1 درگروه بیمار سیگاری و غیرسیگاری ۹۱
جدول٤-۲۳. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1وGSTM1 درگروه بیمار سیگاری و غیرسیگاری ۹۲
جدول ٤-۲٤. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1 درگروه شاهدسیگاری و غیرسیگاری ۹۳
جدول٤-۲۵. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTM1 درگروه شاهدسیگاری و غیرسیگاری ۹٤
جدول٤-۲٦. توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1 و GSTM1 درگروه شاهد سیگاری و غیرسیگاری..... ۹٦
جدول٤-۲۷. مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپی ژن GSTT1 و GSTM1 درگروه شاهد سیگاری و غیرسیگاری ۹۷

«فهرست نمودارها»

نمودار٤-١. نمودار ستونی ازدواج فامیلی گروه بیمار وشاهد ٧٣

نمودار٤-٢. نمودار ستونی تماس بامواد شیمیایی گروه بیمار وشاهد ٧٤

نمودار٤-٣. نمودار ستونی سابقه بدخیمی گروه بیمارو شاهد ٧٥

نمودار٤-٤. نمودار ستونی سیگاری بودن گروه بیماروشاهد ٧٦

نمودار٤-٥. نمودارستونی مصرف نزدیکان گروه بیماروشاهد ٧٧

نمودار٤-٦. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1درگروه بیمار وشاهد ٧٨

نمودار٤-٧. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTM1درگروه بیمارو شاهد ٧٩

نمودار٤-٨. نمودار ستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1و GSTM1در گروه بیماروشاهد ٨١

نمودار٤-٩. نمودارستونی مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1و GSTM1درگروه بیماروشاهد ٨٢

نمودار٤-١٠. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1 درگروه بیماروشاهدسیگاری ٨٣

نمودار٤-١١. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTM1درگروه بیماروشاهد سیگاری ٨٤

نمودار٤-١٢. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTT1وGSTM1 در گروه بیماروشاهد سیگاری ٨٦

نمودار٤-١٣. نمودارستونی مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1و GSTM1درگروه بیماروشاهدسیگاری ٨٧

نمودار٤-١٤. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1درگروه بیمار سیگاری وغیرسیگاری ٨٨

نمودار٤-١٥. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTM1درگروه بیمار سیگاری وغیرسیگاری ٨٩

نمودار٤-١٦. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTT1وGSTM1 درگروه بیمارسیگاری وغیر سیگاری ٩١

نمودار٤-١٧. نمودارستونی مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTT1وGSTM1 درگروه بیمارسیگاری وغیر سیگاری ٩٢

نمودار٤-١٨. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTT1درگروه شاهد سیگاری وغیرسیگاری ٩٣

نمودار٤-١٩. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژن GSTM1درگروه شاهد سیگاری وغیرسیگاری ٩٤

نمودار٤-٢٠. نمودارستونی توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTT1وGSTM1 درگروه شاهد سیگاری وغیر سیگاری ٩٦

نمودار٤-٢١. نمودارستونی مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ ژنGSTT1وGSTM1 درگروه شاهد سیگاری وغیرسیگاری ٩٧

«فهرست اشکال»

شکل ۱-۱. طرح کلی از مکانسیم سرطان زایی ۵
شکل ۲-۱. طرح کلی از مکانسیم متابولیسم دارویی ۳۵
شکل ۳-۱. دستگاه الکتروفورز ۵۲
شکل۳-۲. روش تهیه ژل ۵۳
شکل ٤-۱. نمونه نتایج PCR ۷۰

فصل اول

تاریخچه

تاریخچه سرطان:

قدمت سرطان به زمان های بسیار قدیم باز می گردد و شواهد حاکی از ایـن مـی باشـند کـه ایـن بیماری قبل از تاریخ مدون بشر نیز وجود داشته است. اولین فردی که نام سرطان را بـر ایـن بیمـاری گذاشت، بقراط (۳۷۰-٤٦۰ قبل از میلاد) پدر علم پزشکی بود و این نامگذاری به علت وجود تـشابه و نحوه گسترش تهاجمی آن به بافت های بدن به شکل پای خرچنگ می باشد. لازم به توضیح اسـت که شناخت علمی سرطان از اواخر قرن نوزدهم آغاز گردیده است (۱).

۱-۱. کلیات بیماری سرطان:

سرطان یکی از شایع ترین و وخیم ترین بیماری های مشاهده شـده در طـب بـالینی اسـت. آمـار نشان می دهد که سرطان به شکلی بیش از یک سوم جمعیت را گرفتار مـی کنـد، علـت بـیش از ۲۰ درصد تمام موارد مرگ و میر است و در کشور های پیشرفته، علـت بـیش از ۱۰ درصـد کـل هزینـه مراقبت های پزشکی می باشد. سرطان در صورت عدم درمان همواره کشنده است. تشخیص و درمان زودرس اهمیت حیاتی دارد و شناسایی افراد در معرض خطر سرطان پـیش از ابـتلا بـه آن ، یکـی از اهداف مهم تحقیقات سرطان می باشد (۲) .

جهت درک صحیح از سرطان باید اتفاقاتی که منجر به سرطانی شدن یک سلول مـی شـود مـورد بررسی قرار گیرد. ساختار بدن حاصل انواع مختلفی از سلول است و در حالت طبیعی رشد سـلولها و تقسیم آنها جهت تولید و تکثیر زمانی رخ می دهـد کـه بـدن نیازمنـد آن باشـد وهمـین فراینـد در سلامتی بدن نقش مهمی راایفا میکند. گاهی تقسیم سلول ها در زمانی رخ می دهد که نیازی بـه آنهـا نیست لذا این سلولهای اضافی، توده ی عظیمی از بافت را تشکیل می دهند که تومور نامیده می شـود (۳) .

- تومورها :

تومور ها معمولاً به دو دسته تقسیم می شوند:

الف : تومورهای خوش خیم (Benign tumors)

ب : تومورهای بد خیم (Malignant tumors)

تومور های خوش خیم : سلول های این تومور اغلب متاستاز نمی دهند و به ندرت زندگی فرد را مورد تهدید قرار می دهند . غالباً این تومور ها را به راحتی و با جراحی می توان برداشت (٤و٥و٦).

تومور ها ی بدخیم : سلولهادر این نوع از تومور ها غیر طبیعی بوده و بدون کنترل تقسیم می‌شوند آنها می توانند به دیگر بافت ها و اندام های بدن حمله کرده و به آنها آسیب برسانند (٤ و ٥ و٦).

- نامگذاری سرطان :

اغلب سرطان ها معمولاً به نام اندامی که بیماری از آنجا شروع شده است نامگذاری می شوند . به عنوان مثال سرطانی که از ریه ها شروع می شود سرطان ریه نامیده می شود و یا سرطانی که در سلول های پوست (ملانوسیت) ایجاد می گردد، ملا نوما (melanoma) نامیده می شود (٤و٥).

زمانی که سرطان متاستاز می دهد، سلول های سرطانی اغلب وارد سیستم گردش خون و یا گره-های لنفاوی می شوند و بدیهی است که در این شرایط امکان انتشار و پخش این سلول ها به دیگر اندام های بدن شامل کبد، استخوان و مغز وجود دارد. زمانیکه سرطان از محل ایجاد و پیدایش خود به دیگر قسمت های بدن پخش می شود ، تومور جدید نیز دارای همان سلول های غیر طبیعی می-باشد و با نام تومور اولیه نامگذاری می شود (٤و٥). به عنوان مثال ، اگر سرطان ریه به مغز انتشار و متاستاز دهد، سلول های سرطانی موجود در مغز در واقع همان سلول های سرطانی ریه می باشند لذا بیماری فوق، سرطان ریوی متاستاتیک نامیده می شود و این بیماری سرطان مغز نمی باشد (٤و٥و٧).

- به طور کلی سه شکل از سرطان وجود دارد :

١- سارکوم ها: که در آنها تومورها از یک بافت مزانشیمی مانند استخوان، ماهیچه و یا بافت همبند به وجود آمده اند (٥).

٢- کارسینوم ها: که از بافت اپی تلیال مانند سلول های مفروش کننده روده ، نایژه ها و یا مجاری غدد پستانی ایجاد می شوند (٥).

۳- **بدخیمی های خونی و لنفاوی :** مانند لوکمی ها و لنفومها که در سر تاسر مغز استخوان ، دستگاه لنفاوی و خون محیطی گسترش می یابند (۵).

البته در داخل هر یک از گروه های اصلی ، تومور ها را بر حسب مکان ، نوع بافت ، تظاهر بافت شناسی و درجه بدخیمی تقسیم می کنند.

- ***مراحل سرطانی شدن :***

سرطانی شدن طی سه مرحله صورت می گیرد :

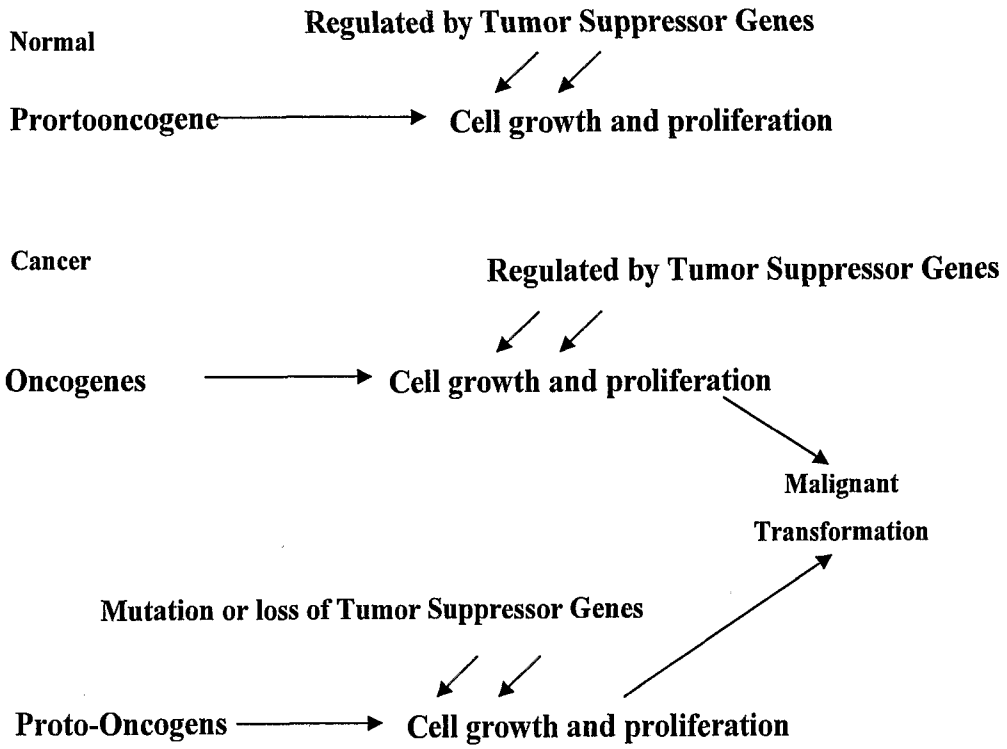
۱) **مرحله شروع**[1] : که در آن یک سری وقایع اتفاقی سبب آمادگی سلول برای خارج شدن از حالت عادی می گردد که معمولاً این وقایع اتفاقی می توانند به وسیله مواد سرطان زا[2] ایجاد شوند.

۲) **مرحله تغییر شکل بدخیم** : تجمع تغییرات توالی DNA باعث می شود که سلول حالت نامیرا[3] داشته و ممانعت تماسی [4] را از دست بدهد . همچنین با مقدار کمی سرم رشد کند و از سلول های سالم اطراف متمایز گردد و قادر به رشد در آگار نرم باشد .

۳) **مرحله تهاجم و متاستاز** : دراین مرحله سلول ها قادر به شکستن سد های سلولی و حرکت به بافت مجاور نزدیک و دور می شوند (۸) .

---

1. Initiation
2. Carcinogens
3. Immortalization
4. Contact inhibition



شکل ۱-۱ طرح کلی از مکانیسم سرطان زایی

۱-۱-۱. سرطان یک بیماری ژنتیکی :

نقش ژنتیک در سرطان قبل از کشفیات گریگور مندل [1] به خاطر اهمیت آن، به وسیله جراح فرانسوی به نام Paul Barca مشخص گردید (۹) .

نکته جالب این است که سلول های سرطانی ، هرگز سلول های دختری سالم به وجود نمی-آورند. لذا ناهنجاری های سلول سرطانی به طور پایدار در سطح سلول به ارث می رسد و این فرضیه را تأیید می کند که تغییرات ژنتیکی مسئول تغییر شکل (ترانسفور ماسیون)[2] سلول سالم و ایجاد سلول های سرطانی می باشند (۱۰و۱۱).

بنابر این تصور می شود که سرطان بیماری ژنتیکی در سطح سلول است . هدف اصلی شناسایی تغییرات ژنتیکی و چگونگی ارتباط این تغییرات با فنوتیپ بدخیم سلول می باشد .

---

1. Gregory Mendel
2. Trans formation

در سال ۱۸۹۰ اهمیت زیستی سرطان بـه وسـیله پاتولوژیـست آلمـانی Hanseman David Van تعیین شد. وی با مطالعه نمونه های سرطانی پیشنهاد کرد که بی نظمی های مکرر میتوزی و هـسته‌ای در شروع و پیشرفت بد خیمی نقش دارد. بعد از یک ربع قرن، تحقیقـات وی و دیگـران بـه صـورت تئوری جهش پیکری[1] در سال ۱۹۱٤ توسط Thedor Boveri ارائه شد . او استدلال نمـود کـه تغییـر در محتوای ژنتیکی سلول سالم منجر به بدخیم شدن آن می گردد .

از سـال ۱۹۲۰ بـه بعـد ، روش هـای Squash & Smear بـه میـزان قابـل تـوجهی در پیـشرفت سیتوژنتیک گیاهان سهیم بود و در حدود سال ۱۹۵۰ ، ماده ژنتیکی پستانداران با همان روش ها مـورد مطالعه قرار گرفت و همزمان روش های کشت بافت و کشف کلشی سین با موفقیت انجـام شـد . در سـال ۱۹۵٦ ، تعـداد صـحیح کرومـوزوم هـا در انـسان بـه وسـیله Levan Albert & Joe Hln Tjio مشخص گردید و پس از آن سندروم های کروموزومی شناخته شد (۱۲) .

اولین موفقیت چشم‌گیر سیتوژنتیک سرطان در سال ۱۹٦۰ کسب گردید. Nowell & Hungerfor کروموزوم فیلادلفیا را در بیماران با لوکمیای میلوئیدی مزمن[2] (CML) کشف کردند .

بعد از سال ۱۹۷۰ تکنیک های جدید بـا ابـزار هـای پیـشرفته تـشخیص هـر کـدام از ۲۳ جفـت کروموزوم راکه شامل همه ژن های انسانی می باشد،امکان پذیر ساخت . مطالعات اولیه کروموزوم ها روی سلول های بدخیم پستانداران مثل انسان ، به طوری قوی نشان داد که تغییرات کروموزومی جزء لازم برای پیشرفت تومور می باشد (۱۳) .

۱-۱-۱-۱. جنبه های ژنتیکی سرطان :

در حدود ۷-٦ جهش موفق لازم است تا سلول های طبیعی را بـه سـلول هـای مهـاجم سـرطانی تبدیل کند. شانس اینکه چنین اتفاقی بیفتد، خیلی جزئی است و لذا سرطان معمولاً بـه نـدرت اتفـاق می افتد. همچنین تجمع این موتاسیون ها نیازمند سپری شدن زمان مـی باشـد و از ایـن روسـت کـه

1. Somatic
2. Chronic Myeloid Lukemia

سرطان ، اغلب در سال های پس از باروری[1] رخ می دهد (٦) .

بااین وجود دو مکانیسم زیرباعث بروز سرطان خواهد شد:

۱- بعضی از جهش ها باعث افزایش رشد و تزاید سلول می شوند و بنابر این جمعیت هدف گسترده‌ای از سلول ها برای جهش های بعدی فراهم می کنند .

۲- بعضی از جهش ها استحکام کلی ژنوم را در سطح DNA و یا در سطح کروموزم و یا هر دو، متأثر می سازند .

دو گروه اصلی ژن های دخیل در سرطان عبارتند از انکوژن ها و ژن های سرکوب گر تومور ، این دو نوع ژن اثرات متضادی در ایجاد سرطان دارند .

۱-۱-۱-۲. انکوژن ها:

مطالعات ابتدائی انکوژنها که آلل نوع وحشی آن پروتوانکوژن نام دارد ، در سال ۱۹۱۰ ، با تجزیه و تحلیل ملکولی انکوژن های رتروویروسی ایجاد کننده ی سرطان در موش ، گربه و میمون آغاز شد .

پیتون راس [2] عصاره DNA تخلیص شده از سلول های بیمار را به داخل سلول های جوجه تزریق کرد و این مسئله باعث سارکوما در جوجه شد و این انکوژن Src یا توالی انتقال یافته از ویروس سارکوم Rous نام گرفت.

از نظر تجربی ، در مطالعات انتقال DNA ، انکوژن ها بوسیله ی توانائیشان در تبدیل یک رده ی سلولی موشی در محیط کشت به کانون های سلولی با خواص بد خیمی و تومورزایی قابل تعریف و تشخیص می باشند . امروزه بیش از ۵۰ انکوژن سلولی و پروتوانکوژن طبیعی آنها شناسایی شده است. مطالعات و شناخت انکوژن ها بیشتر بر اساس مکانیزم فاژآلایی DNA با DNA ژنومی با تومورهای انسانی انجام شده است . تعداد زیادی از انکوژنها ، اما نه همه ی آنها که در تومور های انسانی کشف شده اند، با انکوژن های ویروسی که قبلا" از ویروس های تومورزای RNA دار جدا

---

1. Post Reproduction Life
2. Peyton Rous