دانشکده علوم
گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد
رشته زیست شناسی- گرایش علوم سلولی و مولکولی

عنوان:

بررسی بیان OCT4 و NANOG در نمونه های بافتی نرمال و سرطانی مری، معده و کولون انسانی به روش ایمنوهیستوشیمی

استاد راهنما

دکتر مریم مقدم متین

استادان مشاور

دکتر احمدرضا بهرامی

دکتر کامران غفارزادگان

نگارنده

حمید چشمی

تابستان ۹۱

بسم الله الرحمن الرحيم

خدایا...

هرگاه دلم رفت تا محبت کسی را به دل بگیرد، تو او را خراب کردی،

خدایا، به هر که و به هر چه دل بستم، تو دلم را شکستی،

عشق هر کسی را که به دل گرفتم، تو قرار از من گرفتی،

هر کجا خواستم دل مضطرب و دردمندم را آرامش دهم، در سایه امیدی، و به خاطر آرزویی، برای دلم امنیتی به وجود آورم،

تو یکباره همه را برهم زدی، و در طوفان های وحشتزای حوادث رهایم کردی، تا هیچ آرزویی در دل نپرورم و هیچ خیری نداشته باشم و هیچ وقت آرامش و امنیتی در دل خود احساس نکنم...

تو این چنین کردی تا به غیر از تو محبوبی نگیرم و به جز تو آرزویی نداشته باشم، و جز تو به چیزی یا به کسی امید نبندم، و جز در سایه توکل به تو، آرامش و امنیت احساس نکنم...

خدایا تو را بر همه این نعمتها شکر می کنم

شهید دکتر مصطفی چمران

سپاس و قدردانی فراوان از

سرکار خانم دکتر مقدم متین

که در کمال سعه صدر و با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند

و در تمامی مراحل این پایان نامه مرا همراهی نمودند.

با تشکر از

جناب آقای دکتر بهرامی

که همواره با رویی خوش مرا به حضور پذیرفتند

و هیچ گاه دریای بیکران علم خود را از من دریغ ننمودند.

و با تشکر از

جناب آقای دکتر غفارزادگان

که زحمت مشاوره این پایان نامه را در حالی متقبل شدند

که بدون مساعدت ایشان، این پروژه به نتیجه مطلوب نمی رسید.

و با تقدیر و تشکر فراوان از اساتید فرزانه و دلسوز، جناب آقای دکتر حق پرست و جناب آقای دکتر حداد

که صمیمانه زحمت داوری این پایان نامه را متقبل شدند.

با تشکر از

سرکار خانم بهنام رسولی

به دلیل یاری ها و راهنمایی های بی چشمداشت ایشان که بسیاری از سختیها را برایم آسان نمود.

و تشکر فراوان از کلیه دوستان و همکلاسی هایم ...

خصوصا سرکار خانم ها لاری (از آزمایشگاه دکتر موید)، ارغیانی، حسن زاده و سلطانیان

که مرا در جهت پیشبرد این پایان نامه یاری نمودند.

و تشکر فراوان از همکاری و همراهی صمیمانه پژوهشکده فناوری زیستی دانشگاه فردوسی مشهد به خاطر تمامی حمایت های بی دریغ در طول مراحل این پژوهش.

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم . . .

این دو معلم بزرگوارم . . . که همواره بر کوتاهی و درشتی من، قلم عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت هایم گذشته اند

و در تمام عرصه های زندگی یار و یاوری بی چشم داشت برای من بوده اند؛

و تقدیم به

همسر عزیزم و خانواده مهربانش

که تمام سختی های این دوران را تحمل کردند

و با نگاهی آرامش بخش و روحیه ای مهربان پیمودن این مسیر را برایم آسان نمودند.

و تقدیم به

خواهران مهربانم . . . .

که همواره با حضور سبز خود، امید بخش قدم هایم بوده اند.

فهرست مطالب

فهرست جداول VIII
چکیده XI

کلیات

۱-۱- معرفی سرطان ۱
۱-۱-۱- مقدمه ۱
۱-۱-۲- انواع گوناگون سرطان ۳
۱-۱-۲-۱- تومورهای خوش‌خیم ۴
۱-۱-۲-۲- تومورهای بدخیم ۴
۱-۱-۳- سرطان از دیدگاه سلولی ۵
۱-۱-۴- طبقه‌بندی سرطان ۵
۱-۱-۴- ۱- درجه بندی سرطان ۶
۱-۲- حضور سلول های بنیادی در ساختار GI در شرایط نرمال و سرطانی ۷
۱-۳- بیوپسی ۹
۱-۴- مارکرهای توموری و تشخیص سرطان ۹
۱-۵- ژن های خانواده *POU* ۱۰
۱-۵-۱- مقدمه ۱۰
۱-۵-۲- OCT4 ..... ۱۱
۱-۵-۳- ایزوفرم های *OCT4* ۱۲
۱-۶- بیان OCT4 در سرطان های انسانی ۱۵
۱-۷- NANOG ۱۷
۱-۷-۱- مقدمه ۱۷
۱-۷-۲- ایزوفرم های *NANOG* ۱۷
۱-۸- بیان NANOG در سرطان های انسانی ۲۰
۱-۹- مری ۲۱
۱-۹-۱- مقدمه ۲۱
۱-۹-۲- بافت شناسی ۲۱
۱-۹-۳- سرطان مری ۲۳
۱-۹-۳-۱- اپیدمیولوژی ۲۳
۱-۹-۳-۲- فاکتورهای خطر ۲۴
۱-۹-۳-۳- نشانه ها ۲۵
۱-۹-۳-۴- درمان ۲۶

۱-۱۰- معده ۲۶
۱-۱۰-۱- مقدمه ۲۶
۱-۱۰-۲- بافت شناسی معده ۲۷
۱-۱۰-۳- سرطان معده ۲۸
۱-۱۰-۳-۱- اپیدمیولوژی ۲۹
۱-۱۰-۳-۲- فاکتورهای خطر ۲۹
۱-۱۰-۳-۳- نشانه ها ۲۹
۱-۱۰-۳-۴- درمان ۳۰
۱-۱۱- کولون ۳۰
۱-۱۱-۱- مقدمه ۳۰
۱-۱۱-۲- بافت شناسی کولون ۳۱
۱-۱۱-۳- سرطان کولون ۳۲
۱-۱۱-۳-۱- اپیدمیولوژی ۳۳
۱-۱۱-۳-۲- فاکتورهای خطر ۳۳
۱-۱۱-۳-۳- نشانه ها ۳۳
۱-۱۱-۳-۴- درمان ۳۴
۱-۱۲- ایمنوهیستوشیمی ۳۴
۱-۱۲-۱- مقدمه ۳۴
۱-۱۲-۲- تاریخچه ایمنوهیستوشیمی ۳۵
۱-۱۲-۳- انواع روش های رایج ایمنوهیستوشیمی ۳۵
۱-۱۳- اهداف: ۳۶

مواد و روش ها

۲-۱- مواد و وسایل مورد استفاده ۳۹
۲-۱-۱- دستگاهها و وسایل مورد استفاده ۳۹
۲-۱-۲- مواد و ترکیبات شیمیایی مورد استفاده ۳۹
۲-۲- ایمنوهیستوشیمی ۴۲
۲-۲-۱- تهیه محلول های مورد نیاز ۴۳
۲-۲-۱-۱- تهیه بافر سدیم سیترات ۴۳
۲-۲-۱-۲- تهیه محلول TBS ۴۳
۲-۲-۱-۳- تهیه محلول پراکسید هیدروژن (۰/۳٪) ۴۳
۲-۲-۱-۴- تهیه محلول سولفات مس ۴۳
۲-۲-۱-۵- تهیه محلول های آنتی بادی اولیه و ثانویه ۴۴
۲-۲-۱-۶- تهیه محلول blocking ۴۴
۲-۲-۱-۷- تهیه محلول DAB ۴۵

۲-۲-۱-۸- تهیه محلول NH_3OH ۴۵
۲-۳- مراحل انجام ایمنوهیستوشیمی ۴۵
۲-۳-۱- روز اول: ۴۵
۲-۳-۲- روز دوم: ۴۹
۲-۴- شمارش و بررسی آماری نمونه های رنگ آمیزی شده ۵۲

نتایج

۳-۱- مقدمه ۵۵
۳-۲- بررسی بیان پروتئین OCT4 در بافت های نرمال و سرطانی مری، معده و کولون ۵۶
۳-۳- بررسی بیان پروتئین NANOG در بافت های نرمال و سرطانی مری، معده و کولون ۶۳
۳-۴- بررسی وجود یا عدم همبستگی میان درصد سلول های بیان کننده پروتئین OCT4 با جنس، سن و GRADE بیماران مبتلا به SCC مری ۷۰
۳-۵- بررسی وجود یا عدم همبستگی میان درصد سلول های بیان کننده پروتئین OCT4 با جنس، سن و GRADE بیماران مبتلا به سرطان معده ۷۰
۳-۶- بررسی وجود یا عدم همبستگی میان درصد سلول های بیان کننده پروتئین OCT4 با جنس، سن و GRADE بیماران مبتلا به سرطان کولون ۷۱
۳-۷- بررسی وجود یا عدم همبستگی میان درصد سلول های بیان کننده پروتئین NANOG با جنس، سن و GRADE بیماران مبتلا به SCC مری ۷۲
۳-۸- بررسی وجود یا عدم همبستگی درصد سلول های بیان کننده پروتئین NANOG با جنس، سن و GRADE بیماران مبتلا به سرطان معده ۷۳
۳-۹- بررسی وجود یا عدم همبستگی درصد سلول های بیان کننده پروتئین NANOG با جنس، سن و GRADE بیماران مبتلا به سرطان کولون ۷۴

بحث و نتیجه گیری

۴-۱- مقدمه ۷۷
۴-۱- بررسی جایگاه سلولی بیان پروتئین های OCT4 و NANOG در انواع مختلف اندام های مورد مطالعه ۷۸
۴-۲- مقایسه درصد سلول های بیان کننده OCT4 در انواع مختلف بافت های مورد مطالعه ۸۴
۴-۳- بررسی وجود یا عدم همبستگی بین درصد سلول های بیان کننده OCT4 با جنسیت، سن و GRADE بیماری ۸۶
۴-۴- مقایسه درصد سلول های بیان کننده NANOG در انواع مختلف بافت های مورد مطالعه ۸۶
۴-۵- بررسی وجود یا عدم همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنسیت، سن و GRADE بیماری ۸۸
۴-۶- نتیجه گیری ۸۹
۴-۷- پیشنهادات ۹۰

منابع ۹۲
جداول و پیوست ها ۱۰۴

فهرست شکل ها

شکل ۱- ۱: تصویری شماتیک از حالات طبقه بندی سرطان در دستگاه گوارش ۷
شکل ۱- ۲: ساختار شماتیک ژن *OCT4* انسانی.. ..... ۱۵
شکل ۱- ۳: طرح شماتیکی از ساختار ژن های *eNANOG* (*NANOG1*) و *NANOGP8*.. ..... ۱۹
شکل ۱- ۴: تفاوت های آمینواسیدی موجود در ساختار eNANOG و NANOGP8..... ۱۹
شکل ۱- ۵: بافت شناسی اندام مری انسانی ۲۲
شکل ۱- ٦: بافت شناسی اندام معده انسانی ۲۸
شکل ۱- ۷: بافت شناسی اندام کولون انسانی ۳۲

شکل ۲- ۱: فرایند بازیابی آنتی ژن به کمک محلول سدیم سیترات. ٤۷
شکل ۲- ۲: نگاهی اجمالی بر مراحل ایمنوهیستوشیمی..... ۵۳

شکل ۳- ۱: تصاویر حاصل از ایمنوهیستوشیمی بافت های سمینومای انسانی و بیضه موشی ۵۶
شکل ۳- ۲: تصاویر حاصل از ایمنوهیستوشیمی بافت های نرمال و SCC مری به منظور بررسی بیان پروتئین OCT4 ..... ۵۷
شکل ۳- ۳: تصاویر حاصل از بافت های نرمال و سرطانی معده به منظور بررسی بیان پروتئین OCT4..... ۵۹
شکل ۳- ۴: تصاویر حاصل از ایمنوهیستوشیمی بافت های نرمال و سرطانی کولون به منظور بررسی بیان پروتئین OCT4..... ۶۱
شکل ۳- ۵: مقایسه بیان پروتئین OCT4 در بافت های نرمال و سرطانی مری، معده و کولون..... ۶۲
شکل ۳- ۶: تصاویر حاصل از ایمنوهیستوشیمی بافت های نرمال و SCC مری به منظور بررسی بیان پروتئین NANOG..... ۶۴
شکل ۳- ۷: تصاویر حاصل از ایمنوهیستوشیمی بافت های نرمال و سرطانی معده به منظور بررسی بیان پروتئین NANOG..... ۶۶
شکل ۳- ۸: تصاویر حاصل از ایمنوهیستوشیمی بافت های نرمال و سرطانی کولون به منظور بررسی بیان پروتئین NANOG..... ۶۸
شکل ۳- ۹: مقایسه بیان پروتئین NANOG در بافت های نرمال و سرطانی مری، معده و کولون..... ۶۹

فهرست جداول

جدول ۲- ۱: تعداد نمونه های مورد بررسی به تفکیک نوع اندام و وضعیت نرمال یا سرطانی بودن..... ۴۱
جدول ۲- ۲: مشخصات کلینیکی بیماران مبتلا به SCC مری ۴۱
جدول ۲- ۳: مشخصات کلینیکی بیماران مبتلا به سرطان معده..... ۴۱

جدول ۲- ۴: مشخصات کلینیکی بیماران مبتلا به سرطان کولون..... ۴۲
جدول ۲- ۵: اطلاعات مربوط به رقت آنتی بادی ها و بافت های کنترل مورد استفاده..... ۴۴
جدول ۲- ۶: اطلاعات مربوط به شاخص های بکار رفته برای حالات مختلف هر پارامتر به منظور استفاده در نرم افزارهای آماری..... ۵۲

جدول ۳- ۱: نتایج حاصل از درصد سلول های بیان کننده OCT4 در نمونه های بافتی نرمال و SCC مری..... ۵۸
جدول ۳- ۲: نتایج حاصل از درصد سلول های بیان کننده OCT4 در نمونه های بافتی نرمال و سرطانی معده..... ۶۰
جدول ۳- ۳: نتایج حاصل از درصد سلول های بیان کننده OCT4 در نمونه های بافتی نرمال و سرطانی کولون..... ۶۲
جدول ۳- ۴: نتایج حاصل از درصد سلول های بیان کننده NANOG در نمونه های بافتی نرمال و SCC مری..... ۶۵
جدول ۳- ۵: نتایج حاصل از درصد سلول های بیان کننده NANOG در نمونه های بافتی نرمال و سرطانی معده..... ۶۷
جدول ۳- ۶: نتایج حاصل از درصد سلول های بیان کننده NANOG در نمونه های بافتی نرمال و سرطانی کولون..... ۶۹
جدول ۳- ۷: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده OCT4 با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به SCC مری به کمک نرم افزار SPSS..... ۷۰
جدول ۳- ۸: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده OCT4 با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان معده به کمک نرم افزار SPSS..... ۷۱
جدول ۳- ۹: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده OCT4 با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان کولون به کمک نرم افزار SPSS..... ۷۲
جدول ۳- ۱۰: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به SCC مری به کمک نرم افزار SPSS..... ۷۳
جدول ۳- ۱۱: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان معده به کمک نرم افزار SPSS..... ۷۴
جدول ۳- ۱۲: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان کولون به کمک نرم افزار SPSS..... ۷۵

جدول ۱: پروفایل بیماران مبتلا به SCC مری همراه با متوسط درصد تعداد سلول های بیان کننده پروتئین های OCT4 و NANOG در هر یک از افراد. ۱۰۵
جدول ۲: پروفایل بیماران مبتلا به سرطان معده همراه با متوسط درصد تعداد سلول های بیان کننده پروتئین های OCT4 و NANOG در هر یک از افراد..... ۱۰۵
جدول ۳: پروفایل بیماران مبتلا به سرطان کولون همراه با متوسط درصد تعداد سلول های بیان کننده پروتئین های OCT4 و NANOG در هر یک از افراد..... ۱۰۵
جدول ۴: پروفایل افراد مورد مطالعه به منظور بررسی درصد تعداد سلول های بیان کننده OCT4 و NANOG در اندام مری نرمال همراه با متوسط درصد تعداد سلول های بیان کننده این پروتئین ها در هر یک از افراد. ۱۰۵
جدول ۵: پروفایل افراد مورد مطالعه به منظور بررسی درصد تعداد سلول های بیان کننده OCT4 و NANOG در اندام معده نرمال همراه با متوسط درصد تعداد سلول های بیان کننده این پروتئین ها در هر یک از افراد..... ۱۰۵
جدول ٦: پروفایل افراد مورد مطالعه به منظور بررسی درصد تعداد سلول های بیان کننده OCT4 و NANOG در اندام کولون نرمال همراه با متوسط درصد تعداد سلول های بیان کننده این پروتئین ها در هر یک از افراد. ۱۰۵

جدول ۷: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده OCT4 با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به SCC مری به کمک نرم افزار Minitab ۱۰۵
جدول ۸: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده OCT4 با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان معده به کمک نرم افزار Minitab ۱۰۵
جدول ۹: بررسی همبستگی بین درصد سلول های بیان کننده OCT4، جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان کولون به کمک نرم افزار Minitab ۱۰۵
جدول ۱۰: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به SCC مری به کمک نرم افزار Minitab ۱۰۵
جدول ۱۱: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان معده به کمک نرم افزار Minitab ۱۰۵
جدول ۱۲: بررسی همبستگی درصد سلول های بیان کننده NANOG با جنس، سن و grade بیماران مبتلا به سرطان کولون به کمک نرم افزار Minitab ۱۰۵

چکیده

سرطان های دستگاه گوارش جزء ۱۰ سرطان شایع در جهان هستند که سالانه درصد بالایی از مرگ و میر را به خود اختصاص می دهند. با وجود اینکه در زمینه درمان سرطان پیشرفت های زیادی صورت گرفته اما به دلیل عود مجدد و مقاومت سلول های سرطانی در برابر پرتودرمانی و شیمی درمانی، مدیریت این بدخیمی ها همچنان چالش برانگیز می باشد. سلول های بنیادی سرطان، زیر جمعیت کوچکی از سلول های درون تومور بوده که مسئولیت حفظ و گسترش توده تومور را بر عهده دارند. برخی فاکتورهای رونویسی همچون OCT4 و NANOG، که مسئول حفظ ویژگی های بنیادینگی هستند، در تغییر و تحول سلول به سمت بدخیم شدن نیز ایفای نقش می کنند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی و مقایسه درصد سلول های بیان کننده پروتئین های OCT4 و NANOG در نمونه های بافتی نرمال و سرطانی مری، معده و کولون بود.

بدین منظور ۴۵ نمونه بافتی مربوط به کارسینومای سنگفرشی مری و ۴۵ نمونه بافتی سالم مری تهیه گردیدند. همچنین ۴۳ نمونه بافتی آدنوکارسینومای معده، ۳۴ نمونه بافتی معده سالم، ۲۶ نمونه کارسینومای کولون و ۳۴ نمونه بافت سالم کولون تهیه شدند. سپس بررسی و مقایسه درصد سلول های بیان کننده پروتئین های OCT4 و NANOG به روش ایمنوهیستوشیمی مورد مطالعه قرار گرفت.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که درصد بالایی از سلول های موجود در تمامی تومورهای مورد بررسی، پروتئین های OCT4 و NANOG را بیان نمودند. همچنین مقایسه بیان این پروتئین ها در نمونه های سرطانی و سالم بر عدم وجود تفاوت معنی دار در درصد سلول های بیان کننده OCT4 و NANOG دلالت دارد. بر اساس این نتایج می توان چنین نتیجه گیری کرد که احتمالا حضور سلول های بنیادی در بافت های بالغ مری، معده و کولون، نه تنها تضمین کننده سرعت بالای نوسازی آن ها است، بلکه زمینه ساز تغییرات بدخیم در این بافت ها نیز می باشد.

کلمات کلیدی: سلول های بنیادی سرطان، کارسینومای سلول سنگفرشی مری، آدنوکارسینومای معده، کارسینومای کولون، ایمنوهیستوشیمی، OCT4، NANOG.

فصل اول

کلیات

۱-۱- معرفی سرطان

۱-۱-۱- مقدمه

بدن انسان از تریلیون ها سلول زنده تشکیل گردیده است. سلول های نرمال بدن به صورت طبیعی رشد نموده، تقسیم گردیده و می‌میرند. در طول سال‌های ابتدایی زندگی یک فرد، سلول های طبیعی بدن با سرعت بیشتری تقسیم گردیده و باعث رشد شخص می‌گردند. پس از بلوغ، اکثر سلول ها تنها در شرایط خاص همچون در شرایط آسیب بافتی به منظور ترمیم ناحیه صدمه دیده تقسیم می‌گردند (Sompayrac, 2004).

سرطان هنگامی آغاز می‌گردد که سلول ها در ناحیه‌ای از بدن شروع به تقسیم غیرعادی و بدون کنترل نمایند. با اینکه انواع متنوعی از سرطان موجود است اما تمامی آن‌ها به دلیل رشد بدون کنترل یک سلول غیرعادی آغاز می‌گردند. رشد سلول سرطانی با رشد سایر سلول های طبیعی متفاوت است. سلول های سرطانی بجای طی‌کردن فرایند مرگ سلولی به صورت غیرطبیعی به رشد خود ادامه می دهند. سلول های سرطانی همچنین قادرند تا به دیگر بافت‌ها گسترش یابند، عملی که سلول های طبیعی قادر به انجام آن نمی‌باشند. رشد بدون کنترل و تهاجم به سایر بافت‌ها ویژگی‌هایی می‌باشند که یک سلول را به عنوان سلولی سرطانی مطرح می‌نمایند (Hanahan, *et al*., 2000).

سلول ها به دلیل آسیبی که به مولکول DNA آن‌ها وارد می‌گردد به سمت سرطانی‌شدن گرایش می‌یابند. در یک سلول نرمال، متعاقب آسیب DNA، سلول آسیب را ترمیم نموده و یا می‌میرد. در حالیکه در سلول های سرطانی، علاوه بر اینکه DNA آسیب دیده ترمیم نمی‌شود، مرگ سلولی نیز رخ نداده و در عوض سلول ها به سمت تولید سلول های دیگری که در بدن نیازی به آن‌ها نمی‌باشد هدایت می‌گردند. جالب توجه است که این سلول های جدید نیز همگی دارای همان مولکول های DNA آسیب دیده سلول مادری می‌باشند (Duesberg, *et al*., 2005).

در موارد بسیاری سلول های سرطانی به شکل یک تومور نمود می‌یابند اما در برخی موارد، همچون لوسمی، به ندرت تشکیل تومور بوقوع می‌پیوندد. در عوض این سلول های سرطانی در خون ظاهر گردیده و در اندام‌های مولد سلول های خونی و اندام‌ها و بافت‌های سیستم گردش خون پراکنده می‌گردند، مکان‌هایی که آن‌ها می‌توانند رشد و توسعه یابند (Diamandis, 2002).

مولکول آسیب دیده DNA می‌تواند موروثی گردد اما اکثر آسیب‌های DNA از اشتباهاتی که هنگام تکثیر سلول نرمال رخ داده و یا توسط موارد موجود در محیط اطراف بر آن‌ها وارد می‌شود ناشی می‌گردند (Duesberg, *et al*., 2005).

سلول های سرطانی غالباً به دیگر نقاط بدن مهاجرت می‌نمایند، نواحی که آن‌ها در آنجا شروع به رشد نموده و به شکل تومورهای جدیدی درمی‌آیند که در بافت‌های نرمال جای می‌گیرند. این فرایند تحت عنوان متاستاز[1] نامیده می‌شود. این فرایند متعاقب ورود سلول های سرطانی به درون سیستم گردش خون یا رگ‌های لنفی بوقوع می‌پیوندد. به این نکته باید توجه داشت که پس از متاستاز سلول های سرطانی یک اندام خاص به اندام دیگر بدن، علی‌رغم درگیری یک اندام جدید و سرطانی‌شدن آن، باز هم نام همان اندام اولیه برای این سرطان جدید استفاده می شود، به عنوان مثال، گسترش سرطان پستان به کبد و سرطانی‌شدن این اندام باز هم تحت عنوان سرطان پستان شناخته می‌شود نه سرطان کبد. همه تومورها را نمی‌توان به عنوان سرطان مورد توجه قرار داد. در حقیقت تنها تومورهای بدخیم را می‌توان با عنوان سرطان مورد بحث و بررسی قرار داد، تومورهایی که قابلیت متاستاز داشته و به دیگر نقاط بدن تهاجم می‌یابند (Diamandis, 2002).

سالانه درصد بالایی از مرگ و میر ناشی از سرطان در کشورهای صنعتی و در حال توسعه گزارش می شود. امروزه در ارتباط با منشأ شکل گیری سرطان نظریات گوناگونی مطرح است که از این میان نقش ناهنجاری های کروموزومی و مواجهه مکرر با مواد سرطان زا[2] مانند الکل و دخانیات غیر قابل انکار می باشند (Sompayrac, 2004). محققین نشان داده اند که ژن های گوناگونی در آغاز سرطانی شدن سلول

[1] Metastasis
[2] Carcinogens

ها دخیل می باشند که از آن جمله می توان به ژن های مربوط به پروتئین های دخیل در مسیرهای پیام رسانی مرتبط با تکثیر سلولی، ژن های اجزای اسکلت سلولی، تنظیم کننده‌های چرخه میتوزی، اجزای فرایند مرگ سلولی برنامه ریزی شده[1] و ژنهای کد کننده پروتئین های درگیر در تشخیص و ترمیم جهش ها اشاره کرد. علاوه بر این، وقوع برخی جهش های ژنی مانند جهش های فعال کننده پروتوانکوژن ها[2] و جهش در ژن های سرکوب‌گر تومور[3] نیز از دیگر عوامل مؤثر در تکثیر نامحدود سلول ها می باشند (Duesberg, *et al.*, 2005).

۱-۱-۲- انواع گوناگون سرطان

شایع ترین سرطان ها در میان اکثر جوامع انسانی به ترتیب عبارتند از: سرطان ریه، کولون و رکتوم، پستان، پروستات، لنفوما، لوسمی، کبد و پوست (Sompayrac, 2004).

سرطان ها را می توان بر اساس نوع بافت درگیر به سه دسته اصلی تقسیم نمود که عبارتند از:

۱- سارکوما[4]، این نوع سرطان در بافت مزانشیمی مانند استخوان و ماهیچه یا بافت همبند ایجاد می گردد.

۲- کارسینوما[5]، که سرطان بافت های پوششی مانند سلول های مفروش کننده روده‌ها، نایژه‌ها و یا مجاری غدد پستانی است.

۳- بدخیمی های خونی و لنفاوی مانند لوسمی و لنفوما که در سرتاسر مغز استخوان، دستگاه لنفاوی و خون محیطی گسترش می‌یابند (Diamandis, 2002).

[1] Apoptosis
[2] Proto-oncogenes
[3] Tumour suppressor genes
[4] Sarcoma
[5] Carcinoma

علاوه بر این، تومورها برحسب موقعیت مکانی، تظاهرات بافت شناختی و درجه بدخیمی نیز طبقه بندی می‌شوند (Faguet, 2005).

۱-۱-۲-۱- تومورهای خوش‌خیم

تومورهای خوش‌خیم[1] توده های سلولی هستند که دارای رشد آهسته ای بوده و بافت های دیگر را مورد تهاجم قرار نمی دهند. اگرچه رشد این توده های سلولی منجر به اعمال فشار بر بافت های مجاور می گردد اما ممکن است با گذشت زمان رشد آنها متوقف گشته و تا مدت ها بدون تغییر باقی بمانند. از نظر بافت شناسی، سلول های تومورهای خوش‌خیم معمولا شبیه به سلول های بافتی هستند که از آن بوجود آمده‌اند و در بسیاری از موارد پس از جراحی این تومورها، احتمال بازگشت مجدد آنها بسیار کم بوده و بیمار دارای طول عمر طبیعی می باشد. در عین حال، ظهور تومورهای خوش‌خیم در بعضی نواحی خاص و دور از دسترس ممکن است به مرگ بیمار منجر شود زیرا نه تنها نمی توان آنها را از بدن خارج کرد بلکه رشد هرچند محدود آنها باعث بروز اختلال در عملکرد بافت ها و اندام های مجاور می گردد (Faguet, 2005).

۱-۱-۲-۲- تومورهای بدخیم

تومورهای بدخیم[2] بطور تصاعدی رشد می نمایند. از طرف دیگر، سلول های تشکیل‌دهنده این تومورها نسبت به سلول های تومورهای خوش خیم از درجه تمایز یافتگی کمتری برخوردار هستند، به عبارت دیگر این تومورها تمایل دارند که همانند بافت جنینی که عضو مربوطه از آن منشاء گرفته عمل نمایند. یکی دیگر از ویژگی های بارز تومورهای بدخیم انتشار و تهاجم آنها به بافت های دور و نزدیک و به عبارت دیگر متاستاز[3] است. متاستاز سلول های تومورهای بدخیم منجر به ایجاد تومورهای ثانویه در سایر

[1] Benign tumours
[2] Malignant tumours
[3] Metastasis

نقاط بدن می گردد و بطور شایع غدد لنفاوی، ریه‌ها، کبد، استخوان ها، غدد فوق کلیوی، کلیه‌ها و مغز را گرفتار می نماید (Faguet, 2005).

۱-۱-۳- سرطان از دیدگاه سلولی

سرطانی شدن سلول ها که به آن نئوپلازی[1] گویند، به دلیل عدم تعادل بین تکثیر و فرسایش سلولی و تجمع غیر طبیعی سلول ها بوجود می آید. در شرایط طبیعی تعداد سلول های هر بافت با گذر از چرخه سلولی و انجام میتوز افزایش می‌یابد، در حالی که مرگ برنامه ریزی شده سلولی یا آپوپتوز، موجب حذف سلول های فرسوده بافت می گردد. به همین دلیل است که با وجود تکثیر سلولی، افزایشی در اندازه بافت های بالغ دیده نمی شود. آپوپتوز یکی از روش های مهم کنترل سلولی است و بروز هرگونه اختلالی در انجام آن موجب افزایش غیر طبیعی سلول ها می گردد.

پروتوانکوژن ها و ژن های سرکوب گر تومور فراوانی در کنترل آپوپتوز نقش دارند که از جمله می توان به پروتوانکوژن *myc* که نقش مهمی در القاء آپوپتوز و تکثیر سلول ها ایفا می کند، اشاره نمود. بیان بیش از حد و یا تنظیم نادرست *myc* یکی از مهمترین عوامل بروز سرطان است. از میان ژن های سرکوب گر تومور می توان به *p53* اشاره کرد که از طریق القاء آپوپتوز، مانع از ایجاد تومور می گردد از اینرو بروز هر گونه نقصی در عملکرد پروتئین p53 موجب رشد غیر قابل کنترل سلول ها می شود (Macdonald, *et al.*, 2004).

۱-۱-۴- طبقه‌بندی سرطان

طبقه‌بندی[2] فرایندی است که فهم مناسبی از چگونگی گسترش سرطان به نقاط دورتر بدن ارائه می‌نماید. در حقیقت، روند درمان و دورنمای بیماران مبتلا به سرطان به میزان زیادی به طبقه سرطان‌شان وابسته است. سرطان بر اساس نتایج حاصل از آزمایشات بالینی، اندوسکوپی‌ها، و بیوپسی‌ها

[1] Neoplasia
[2] Staging

طبقه‌بندی می‌گردد. پرکاربردترین سیستمی که به منظور طبقه‌بندی سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد سیستم TNM می‌باشد، سیستمی که از تحقیقات AJCC[1] حاصل گردیده است (شکل ۱-۱). این سیستم از چند بخش اطلاعاتی مهم تشکیل شده است:

T (primary tumour): به چگونگی رشد تومور اولیه در درون دیواره و اندام‌های نزدیک اندام مورد نظر معطوف می‌باشد.

N (lymph node): گسترش سرطان به گره‌های لنفی نزدیک را مدنظر قرار می‌دهد.

M (distant metastasis): بیانگر گسترش سرطان به اندام‌های دور می‌باشد و در حقیقت بر متاستاز تأکید می‌نماید.

G (grade): درجه تومور را توصیف می‌نماید، امری که بر ریخت شناسی و آرایش سلول های سرطانی در هنگام بررسی از طریق میکروسکوپ استوار می‌باشد (Lerut, *et al*., 2004).

۱-۱-۴- ۱- درجه بندی سرطان

Grade سرطان از طریق شرایط و حالات تمایزی سلول ها پس از مشاهده به کمک میکروسکوپ مشخص می گردد. از اینرو تومورهای با grade بالاتر دارای سلول های غیرعادی بیشتری بوده و رشد و گسترش بیشتری را نسبت به سایر تومورها نمایان می سازند. درجه بندی[2] سرطان ها به قرار زیر است:

GX: این درجه از سرطان ها قابل تشخیص و سنجش نمی باشد

G1: سلول های این نوع سرطان ها دارای تمایز بالایی می باشند.

G2: سلول های سرطان های دارای این درجه، حد متوسطی از تمایز را آشکار می سازند.

G3: سلول های مربوط به سرطان های این گروه دارای تمایز بسیار اندکی می باشند.

[1] American joint committec on cancer
[2] Grading