

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه تربیت معلم آذربایجان

وزارت علوم ، تحقیقات و فناوری
دانشگاه تربیت معلم آذربایجان
دانشکده علوم پایه
گروه زیست شناسی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد
رشته زیست شناسی سلولی و ملکولی

بررسی نشانگرهای ریزماهواره در مبتلایان به سرطان کولون

استاد راهنما:

دکتر محمدرضا عباس زادگان

دکتر نادر چاپارزاده

پژوهشگر:

میثم مقبلی

مرداد ۱۳۸۸

تبریز/ایران

تقديم به:

پدر و مادر عزیزم.

قدردانی

اکنون که به شکرانه الهی و در سایه ایزد منان ، این پروژه به اتمام رسیده است، بر خود وظیفه می دانم تا از تمامی عزیزانی که راهگشای این پروژه بوده اند، تشکر و قدردانی نمایم. امید است که سپاس بی دریغ اینجانب را بپذیرند.

اساتید محترم جناب آقای دکتر محمدرضا عباس زادگان و دکتر نادر چاپارزاده که گنجینه های دانش خود را در نهایت صبوری و سخاوت در اختیار اینجانب قرار دادند و مرا در انجام این پروژه همراهی کردند.

میشم مقبلی

مردادماه ۱۳۸۸

ایران-تبریز

چکیده:

سرطان روده چهارمین عامل مرگ و میر شایع در بین سرطان ها در ایران بشمار می رود. بطوریکه میزان آن در مردان ۸/۳ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و در بین زنان ۶/۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. یکی از دلایل اصلی در ایجاد این بیماری نقص در سیستم ترمیم MMR¹ می باشد که این نقص ژنتیکی منجر به ایجاد ناپایداری در ژنوم بویژه در نواحی ریزماهواره ها² می گردد. در این طرح بررسی ناپایداری ریز ماهواره ها توسط ۵ نشانگر و با استفاده از واکنش PCR بر روی ۵۵ فرد مبتلا به سرطان روده در شمال شرق ایران انجام گرفت. در این بررسی میانگین سن مبتلایان ۵۹/۳ سال و ۶۰٪ از بیماران را مردان تشکیل می دهند. نتیجه این بررسی مشاهده جهش در سیستم ترمیم در ۲۴٪ از این بیماران بود که بالاترین میزان جهش در سطح جهان می باشد و بصورت معنی داری این تومورها در سمت راست در روده مشاهده شدند.

واژه های کلیدی: سرطان روده ، ناپایداری ریزماهواره ها ، سیستم ترمیم mismatch.

¹ mismatch repair

² microsatellite

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول (کلیات)
۱.....	سرطان چیست؟
۲.....	اپیدمیولوژی سرطان در جهان
۳.....	سرطان روده چیست؟
۵.....	اپیدمیولوژی سرطان در ایران
۶.....	انواع سرطان روده
۷.....	پاتوژنز
۸.....	ریسک فاکتورها
۱۰.....	مسیرهای اصلی در ایجاد بیماری
۱۳.....	ریزماهواره ها
۱۴.....	تفاوت های بین تومورهای دارای ناپایداری ریزماهواره ای و کروموزومی
۱۵.....	تعیین مرحله
۱۶.....	تست های شناسایی
۱۸.....	تست ناپایداری ریزماهواره ها در سرطان روده
۱۹.....	ژن c-kit
۲۰.....	ژن BRCA1
۲۲.....	ژن های درگیر در سیستم ترمیم mismatch
۲۵.....	ژن APC
۲۵.....	سیگنالینگ Wnt
	فصل دوم (روش کار)
۲۸.....	جمع آوری نمونه
۲۹.....	استخراج DNA از بافت پارافینه و تازه
۳۱.....	بررسی میزان خلوص و غلظت DNA استخراج شده

۳۱	انتخاب نشانگرهای ریزماهواره
۳۲	تکثیر ناحیه مربوط به نشانگرهای ریزماهواره.....
۳۳	شرایط PCR برای بررسی ناپایداری ریزماهواره.....
۳۳	ردیابی محصولات PCR
۳۴	ژل پلی اکریلامید دناتوره
۳۶	آماده کردن و بستن دستگاه ژل الکتروفورز.....
۳۸	پیش ران ژل.....
۳۸	آماده و ران کردن نمونه ها
۳۹	رنگ آمیزی ژل با استفاده از نیترات نقره
	فصل سوم (نتایج)
۴۱	تعداد بیماران مورد مطالعه.....
۴۱	نشانگر منونوکلئوتیدی BAT25
۴۳	نشانگر منونوکلئوتیدی BAT26
۴۵	نشانگر دی نوکلئوتیدی D2S123
۴۷	نشانگر دی نوکلئوتیدی D5S346
۴۹	نشانگر دی نوکلئوتیدی D17S250
۵۲	بررسی بیماران از نظر جنسیت
۵۲	بررسی ارتباط سن و ابتلا به سرطان
۵۲	بررسی پراکنش جغرافیایی
۵۲	جدول کلینیکال و پاتولوژیکال بیماران زن.....
۵۳	جدول کلینیکال و پاتولوژیکال بیماران مرد
۵۵	بررسی میزان ناپایداری در تومورها
۵۵	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره با جنسیت بیماران
۵۶	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره با مرحله تومور
۵۶	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره با درجه تومور
۵۷	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره با متاستاز تومور به گره های لنفی
۵۸	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره با محل تومورها
۵۸	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در BAT25 با محل تومور

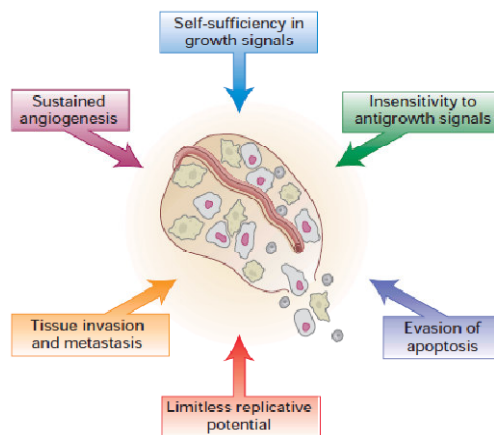
۶۱.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در D5S346 با مرحله در تومور
۶۱.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در D2S123 با مرحله در تومور
۶۲.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در BAT25 با مرحله در تومور
۶۲.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در BAT26 با مرحله در تومور
۶۳.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در BAT26 با درجه تمایز در تومور
۶۳.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در BAT25 با درجه تمایز در تومور
۶۴.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در D2S123 با درجه تمایز در تومور
۶۴.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در D5S346 با درجه تمایز در تومور
۶۵.....	بررسی ارتباط ناپایداری ریزماهواره در D17S250 با درجه تمایز در تومور
۶۵.....	آنالیز متغیرهای کمی
۶۹.....	فصل چهارم (بحث)

فهرست منابع

چکیده لاتین

۱-۱. سرطان چیست؟

تمامی سلول های بدن انسان بجز سلول های بنیادی دارای عمر خاص و محدودی می باشند که این عمر برای هر سلول با تعداد تقسیم آن از زمان تشکیل تا مرگ مشخص می شود. در تعدادی از سلول ها در اثر برخی جهش های ژنی با از دست رفتن کنترل تقسیمات سلول بدون محدودیت به تقسیم خود ادامه می دهد. مجموعه کثیری از ژن ها را می توان در این فرایند مشاهده کرد که از جمله آن ها می توان به ژن های دخیل در فرایندهای ترمیم، کنترل سیکل سلولی، مرگ سلولی، تقسیم سلولی، پروتوانکوژن ها و تومور ساپرسورها اشاره کرد. در نهایت امر جهش در ژن های درگیر در این سیستم ها منجر به سرطان می شود. در کنار توان تقسیم نامحدود که اصلی ترین ویژگی یک سلول سرطانی است سلول های سرطانی دارای ویژگی های متعدد دیگری نیز می باشند، که بصورت خلاصه در شکل زیر آورده شده اند (شکل ۱-۱). (۱)



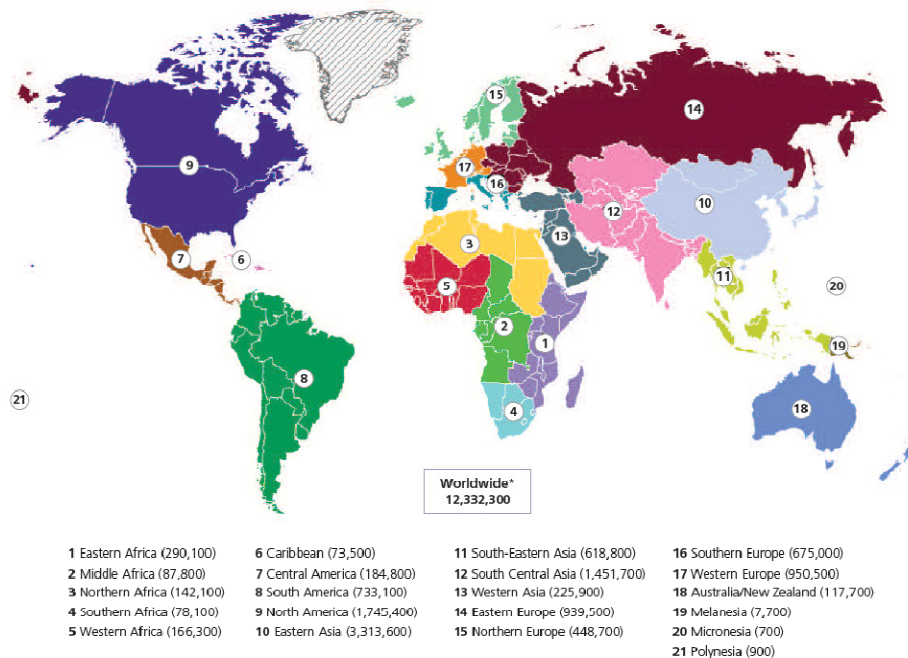
۱-۱ ویژگیهای یک سلول سرطانی.

۲-۱. اپیدمیولوژی سرطان در جهان:

بر اساس آماری که در سال ۲۰۰۷ از شیوع سرطان های مختلف در جهان اعلام شد ، بیش از ۱۲ میلیون نفر در سال به انواع مختلف سرطان در جهان مبتلا می شوند . میزان ابتلا در نقاط مختلف جهان متفاوت می باشد(شکل ۱-۲). از این میزان ۵/۴ میلیون نفر در کشورهای توسعه یافته و ۶/۷ میلیون نفر مربوط به کشورهای در حال توسعه می باشد . در کل از این میزان ۷/۶ میلیون مورد منتهی به مرگ بوده است ، که در حدود ۲۰۰۰۰ مرگ در روز می باشد.

بر اساس رشد این میزان ، تخمین زده می شود که تا سال ۲۰۵۰ این میزان به ۲۷ میلیون سرطان در سال با مرگ و میرسالیانه ۱۷/۵ میلیون نفر برسد. این آمار خود دلیلی بر انجام تحقیقات وسیع بر روی جنبه های مختلف سرطان است.(۲)

Estimated Number of New Cancer Cases by World Area, 2007



۲-۱. موارد مشاهده شده از سرطان در نواحی مختلف جهان .

۳-۱. سرطان روده چیست؟

این بیماری ناحیه کولون و رکتوم را در بدن درگیر می کند. غذا پس از جویدن از طریق مری وارد معده شده و پس از هضم محدود وارد روده کوچک شده که در این ناحیه گوارش ادامه یافته و اغلب مواد غذایی جذب می شوند. پس از ۲۰ فوت طول روده کوچک، لوله گوارش در سمت راست حفره شکمی به روده بزرگ متصل می شود. اولین و بلندترین قسمت روده بزرگ را کولون می نامند. یک لوله عضلانی با ۵ فوت درازا که وظیفه جذب آب و مواد معدنی را برعهده دارد. باقیمانده مواد غذایی نیز وارد رکتوم می شود که ۶ اینچ انتهایی از روده بزرگ را تشکیل داده و سپس به مخرج منتهی و از آن خارج می شود. کولون خود از ۴ قسمت تشکیل شده است: (شکل ۱-۳)

۱: کولون صعودی

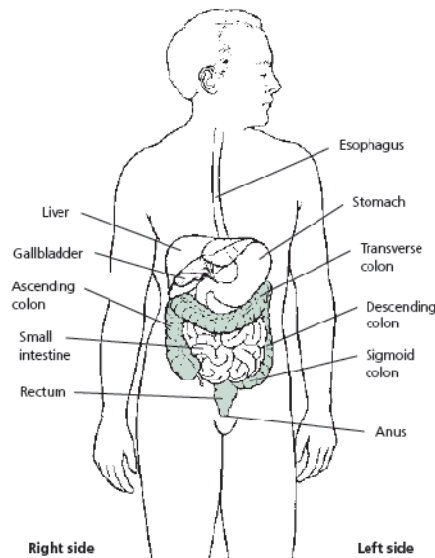
۲: کولون عرضی که از سمت راست شکم بصورت عرضی بسمت چپ رفته است.

۳: کولون نزولی

۴: سیگموئیدکولون که S مانند بوده و کولون را به رکتوم متصل می کند.

در بررسی ها به ناحیه کولون صعودی و سکوم و خم طحال ناحیه نزدیک (پروگسیمال) و به

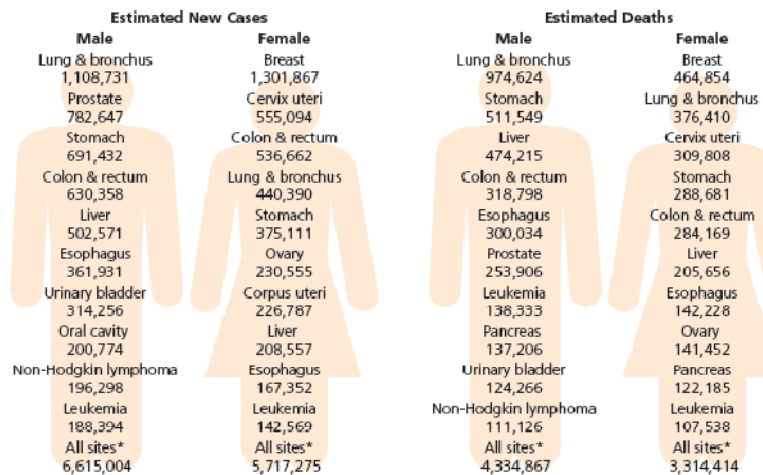
کولون عرضی و نزولی و سیگموئید و رکتوم نیز ناحیه دور (دیستال) می گویند.



۳-۱ نواحی مختلف لوله گوارش و روده.

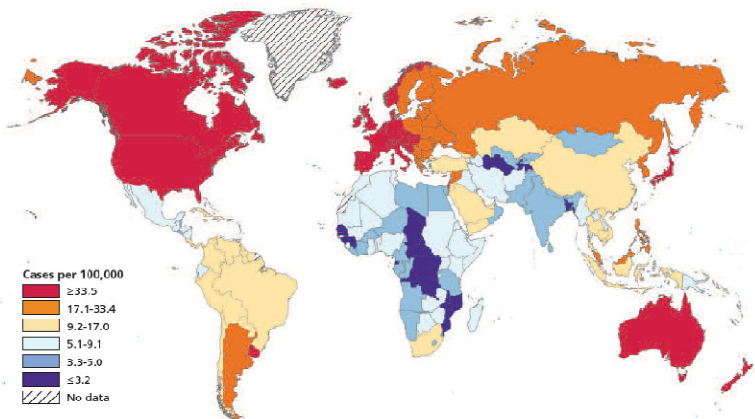
در بین سرطان های مختلف در انسان ، در مردان سرطان روده در مرتبه چهارم و در زنان در رتبه سوم قرار گرفته است (جدول ۱-۱).

۱-۱ جدول مقایسه شایعترین سرطان ها در زنان و مردان



درمورد سرطان روده نیز شیوع آن در سطح جهان بر اساس منطقه متفاوت است. بصورتی که بیشترین میزان سرطان روده در بین زنان و مردان در استرالیا و اروپا و آمریکا مشاهده می شود. (شکل ۴-۱)

Figure 5a. International Variation in Age-Standardized Colorectal Cancer Incidence Rates Among Males



۴-۱ شیوع سرطان روده در نقاط مختلف جهان.

۴-۱. اپیدمیولوژی سرطان در ایران:

سرطان روده یکی از دلایل خط اول مرگ در جهان غرب است و بدلیل شیوع و مرگ و میر بالا این بیماری شدت در حال بررسی می باشد. هرساله حدود ۱ میلیون نفر در سراسر جهان به سرطان روده مبتلا می شوند که ۵۰٪ از آنان در ۵ سال از بین می روند. (۳) در کشورمان نیز تقریباً تمامی شاخص های اقتصادی از انقلاب ایران در سال ۱۹۷۹ بصورت چشمگیری رشد پیدا کرده و کشور در طی سه دهه گذشته از نظر اقتصاد جامعه بسیار رشد کرده است. بدنبال این رشد و افزایش در مصرف چربی و کاهش در مصرف غلات و فیبر و در نهایت تغییر در سبک زندگی شاهد افزایش سریع در میزان سرطان روده در کشور می باشیم. (۴) (۵)

با توجه به بررسی های اخیر که حدود ۲۲٪ از جمعیت ایران را پوشش می دهد. (۶) هرساله بیش از ۵۱۰۰۰ مورد سرطان و ۳۵۰۰۰ مورد مرگ و میر در کشور به ثبت رسیده که از نظر سازمان بهداشت جهانی در بین کشورهای ناحیه شرقی مدیترانه در مقام دوم قرار گرفته ایم.

سرطان روده در بین مردان در ایران با ۸/۳ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بعنوان سومین سرطان شایع و در بین زنان با ۶/۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بعنوان چهارمین سرطان بشمار می رود. بر اساس این بررسی ها تخمین زده می شود که موارد جدید سالیانه سرطان روده در ایران در حدود ۳۶۴۱ مورد باشد که از این تعداد ۲۲۶۲ مورد منجر به مرگ می شود. از این جهت ۶/۳٪ از مرگ و میر ناشی از سرطان را این سرطان تشکیل می دهد. (۷) از نظر سن مبتلایان نیز در ایران مشخص شده که بویژه در افراد با سنین بالا میانگین ابتلا در مقایسه با کشورهای غربی پائین می باشد. این در حالی است که این میزان در افراد جوان تقریباً با میزان آن در کشورهای غربی نزدیک است. (۸)

در مجموع افزایش سرطان روده در ایران قابل ملاحظه بوده بصورتی که در شیراز این میزان از ۳/۹۶ در ۱۰۰۰۰۰ به ۶/۹۲ در ۱۰۰۰۰۰ افزایش یافته است. (۹) در تهران نیز در ۳۰ سال گذشته این میزان ۸۲٪ افزایش یافته است (۱۰) و بدین صورت

نرخ ابتلا^۱ در مردان ایرانی از ۵/۵ به ۸/۲ افزایش یافته است. (۵) البته این افزایش قابل توجه، تنها مختص به ایران نبوده و در سایر جمعیت ها نیز مشاهده می شود. در بسیاری از کشورهای آسیایی نیز افزایش در سرطان روده مشاهده می شود به طوری که در ژاپن در طول یک دوره ۳۹ ساله در مردان ۶ برابر و در زنان ۴ برابر این میزان افزایش یافته است. آمار مشابهی نیز از سنگاپور و چین و هنگ کنگ گزارش شده است. (۱۱)

سرطان روده مانند بسیاری از تومورهای دیگر بیماری است که در سنین بالا بیشتر و شایع تر بوده و قسمت عمده مبتلایان آن در سنین بالای ۶۵ سال می باشند. بررسی ها نشان دهنده اینست که مبتلایان به سرطان روده در ایران بصورت قابل توجهی جوان می باشند. (۵) (۶) (۷) (۱۲) به طوری که ۲۰٪ از بیماران داخل کشور را بیماران زیر ۴۰ سال تشکیل می دهند. (۱۳) درحالیکه این میزان در کشورهای غربی ۸-۲٪ است. (۱۴) یکی از دلایل این امر می تواند ساختار جوان کشورمان و نیز کاهش فعالیت های فیزیکی افراد و کسب انرژی بیش از حد نیاز و نیز تغییر عادت غذایی افراد باشد.

۱-۵. انواع سرطان روده:

سرطان روده می تواند هم بصورت اسپورادیک باشد، که ۸۵٪ موارد بدین صورت می باشند. و یا در ۱۰٪ موارد بصورت وراثتی و در ۵٪ موارد بدنبال یک بیماری التهابی شکمی ایجاد شود. (۱۵)

بررسی ها نشان می دهند که جهش هایی که در سلول های جنسی رخ می دهند باعث ایجاد ۲ نوع سرطان روده وراثتی می شوند:

۱. Familial Adenomatous Polyposis (FAP): نادرترین نوع سرطان روده وراثتی

است که تنها ۰/۵٪ از سرطان های روده را شامل می شود. (۱۶) این بیماری در اثر جهش

^۱ ASR (Age Standardized incidence Rate)

های اتوزومی غالب در ژن APC ایجاد می شود که دارای ضریب نفوذ ۵۰٪ است. (۱۷)
شیوع آن بین ادر ۷۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ نفر می باشد و افراد مبتلا به این سندرم صدها تا
هزاران پلیپ در روده شان در سنین جوانی ایجاد می شود. این افراد در صورت عدم
درمان تا سن ۴۰ سالگی به سرطان روده مبتلا می شوند.

۲. Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC): شامل سندرم

های Lynch I, II است که ۱۰-۵٪ از تمامی سرطان های روده را شامل می شود. این
بیماری ناشی از جهش های اتوزومی مغلوب در ژن های سیستم ترمیم MMR^۱ با
ضریب نفوذ^۲ ۷۰-۸۰٪ می باشد. (۱۸)

۱-۶. پاتوژنز:

بافت موکوس در کولون در جریان تبدیل از یک پلیپ به یک کارسینوم کامل
دارای مسیر منظمی است. این مسیر با مجموعه ای از رخداد های ژنتیکی همراه است
که در آن ها جهش ها باعث فعال شدن پروتوانکوژن ها و حذف تومور ساپرسورها می
شوند. این جهش ها باعث می شوند که در اثر تکثیر در کولونوسیت ها در ابتدا یک
آدنوم کوچک و سپس یک آدنوم بزرگ ایجاد شود.

احتمال تبدیل یک پلیپ به یک کارسینوما بصورت مستقیم وابسته به اندازه آن
می باشد. به طوری که پلیپ های کوچکتر از ۱cm تنها ۱٪ شانس تبدیل به کارسینوم را
دارند و پلیپ های بزرگتر از ۲cm تا ۵۰٪ احتمال تبدیل به کارسینوم را دارا می باشد.
البته در کنار آن فاکتورهای دیگری مثل ظاهر پلیپ و تعداد آن و نیز درجه دیسپلازی
آن هم در افزایش این احتمال نقش دارند. (۱۹،۲۰)

پلیپ ها بدو شکل مشاهده می شوند:

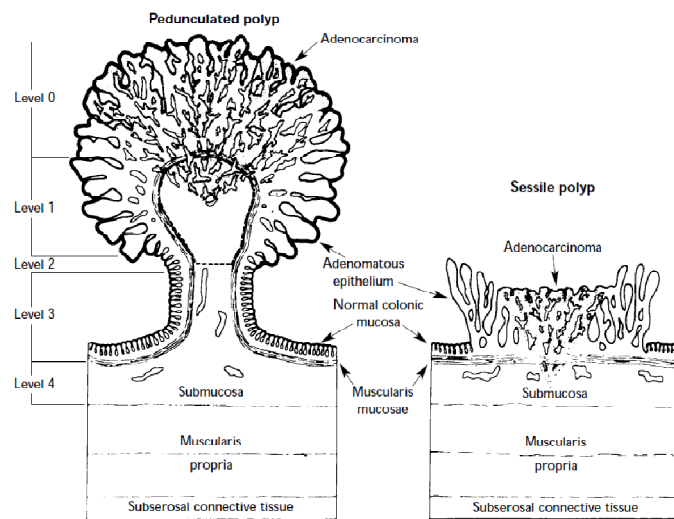
۱. pedunculated polyp (دارای ساقه)

۲. sessile polyp (بدون ساقه)

^۱ Mismatch repair

^۲ penetrance

در جریان تبدیل یک پلیپ به یک سرطان مهاجم مراحل متعددی وجود دارد. در مرحله اول سلول های سرطانی محدود در ناحیه سر پلیپ می باشند. در مرحله ۲ به تقاطع بین پایه و ناحیه سر حمله کرده و در مرحله ۳ به پایه و در مرحله ۴ نیز به ناحیه زیر موکوس و دیواره کولون حمله می کنند (شکل ۱-۵). این مراحل در یک پلیپ دارای ساقه مشاهده می شوند اما در مورد پلیپ های فاقد ساقه حالت تهاجمی همواره در مرحله ۴ است لذا پلیپ های بدون ساقه دارای درگیری سریعتری می باشند. (۲۱)



۱-۵ انواع مختلف پلیپ ها (ساقه دار ، بدون ساقه).

۱-۷. ریسک فاکتورها:

عوامل متعددی بر روی ابتلا به سرطان روده موثرند که برخی اثر منفی و تشدید کننده و برخی اثر مثبت دارند که در (جدول ۱-۳) می توان این عوامل را مشاهده کرد. اعداد نشان دهنده میزان تاثیر در قیاس با عدم حضور آن عامل در فرد است. بعنوان مثال در افراد دارای دیابت ، میزان ابتلا ۱/۳ برابر افراد سالم است . لذا مواردی که مقادیرشان کمتر از ۱ می باشد دارای اثری مثبت و

ممانعت کننده از ابتلا به سرطان روده می باشند.

۱. سابقه فامیلی: افرادی که یکی از خویشاوندان درجه اول آن ها مبتلا شده باشد دارای ۲ برابر احتمال ابتلا بیشتر در مقایسه با افراد دیگر می باشند. در صورتی که فرد مبتلا دارای سن پائینی باشد باز هم ۲۰٪ به این احتمال افزوده می شود. (۲۲)

۲. عدم فعالیت بدنی و چاقی: بررسی ها نشان دهنده کاهش احتمال ابتلا به سرطان روده برای افرادی است که بصورت مرتب ورزش می کنند، که می تواند تا ۵۰٪ ابتلا به سرطان روده را کم کند. (۲۳)

۳. دیابت نیز باعث افزایش احتمال ابتلا به سرطان روده می شود. (۲۴)

۴. رژیم غذایی: مصرف شیر، کلسیم، میوه، سبزیجات، ویتامین D و سیر باعث کاهش احتمال ابتلا به سرطان روده می شود. (۲۵) افزایش در مصرف گوشت قرمز نیز باعث افزایش در میزان اسیدهای چرب اشباع و افزایش در جمعیت باکتریایی بی هوازی در روده می شود. این امر باعث تولید بیش از حد deconjugated bile acid در روده می شود که کارسینوژن می باشد. افرادی که میزان کلسترول خونشان بالاست نیز دارای احتمال بالاتری برای ابتلا نسبت به افراد سالم می باشند.

۵. سیگار و الکل نیز دارای اثرات منفی بالایی بوده بویژه اگر مصرف الکل بیش از ۳۰ گرم در روز باشد. (۲۶)

۶. آسپیرین: مصرف بالا و منظم آسپیرین و سایر داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی باعث کاهش ابتلا به سرطان روده می شوند. اما بدلیل ایجاد زخم معده و یا بدلیل مهار سیکلواکسیژناز باعث حمله قلبی می شود لذا مصرف آن برای جلوگیری از سرطان روده توصیه نمی شود. اما افرادی که بنا به بیماری و تجویز پزشک باید بصورت مرتب از آن استفاده کنند در کنار عوارض جانبی آن از این امکان بهره مند می شوند. (۲۷)

۷. مصرف هورمون پس از یائسگی در زنان نیز بصورت قابل توجهی احتمال ابتلا به سرطان روده را کاهش می دهد. این در حالی است که علی رغم کاهش سرطان روده، احتمال ابتلا به سرطان سینه و بیماری های قلبی عروقی با مصرف این هورمون ها افزایش می یابد. (۲۸)

۸. سن و جنسیت: میزان مرگ و میر و شیوع سرطان روده با افزایش سن افزایش می یابد. بطوریکه ۹۱٪ از موارد جدید و ۹۴٪ از مرگ و میرها در سنین بالای ۵۰ سال رخ می دهد. علاوه بر

این در مردان ۳۵٪ احتمال ابتلا نسبت به زنان بیشتر می باشد.

۳-۱ عوامل متعدد موثر بر روی سرطان روده.

		Relative Risk*
Factors that increase risk		
Heredity and medical history		
• Family history		
1 first-degree relative ²³		2.2
> 1 first-degree relative ²³		4
Relative with diagnosis before age 45 ²²		3.9
• Inflammatory bowel disease ²⁴		
Crohn disease	colon	2.6
Ulcerative colitis	colon	2.8
Ulcerative colitis	rectum	1.9
Other factors		
• Obesity (per 5-unit increase in BMI) ³⁰		
Men	colon	1.3
	rectum	1.1
Women	colon	1.1
• Alcohol consumption ⁵⁵		
• Red meat consumption ⁴¹		
• Diabetes ⁷		
• Processed meat consumption ⁴¹		
Factors that decrease risk		
• Milk consumption (<70 vs. >250 g/day) ⁴³		
• Calcium (includes supplements) ⁴³		
• Physical activity (colon) ²⁵		
Men		0.8
Women		0.7

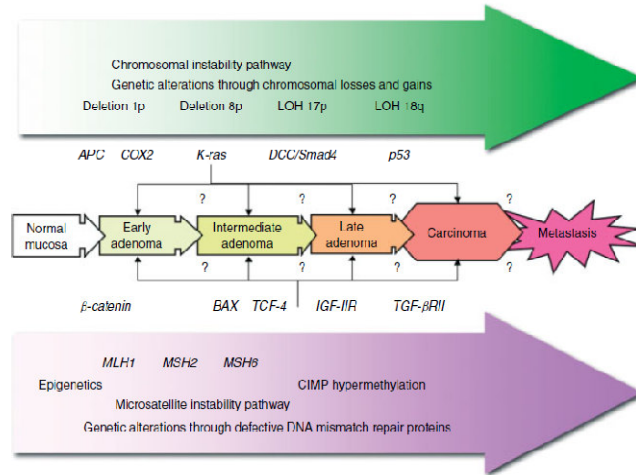
۸-۱ . مسیرهای اصلی در ایجاد بیماری:

۱. ناپایداری کروموزومی :

در این مسیر معمولاً نقص وسیع ژنتیکی را داریم که در جریان آن حذف کامل و یا بخش وسیعی از کروموزوم را داریم. تعدادی از ژن ها در پیش برد سلول نرمال بسوی سرطان نقش مشخصی دارند. لذا در صورتی که ناحیه آن ژن ها در روی کروموزوم دچار حذف شود باعث پیش برد این مسیر می شود. بعنوان مثال حذف در کروموزوم ۱ که باعث نقص در APC و COX2 و تبدیل سلول نرمال به آدنوم اولیه می شود . حذف در کروموزوم ۸ که باعث نقص در k-ras و تبدیل آدنوم اولیه به حدواسط می شود و در نهایت حذف در

کروموزوم ۱۸ که باعث حذف در P53 و ایجاد سرطان می شود (شکل ۱-۶).

۲. ناپایداری ریزماهواره ها.



۱-۶ مسیرهای اصلی در پیشرفت یک سلول نرمال بسوی کارسینوم.

توسعه و گسترش از یک آدنوما به کارسینوما ممکن است چند دهه بطول انجامد.

آغاز و توسعه یک سلول بسمت سرطانی شدن در سرطان روده وابسته به یک مسیر چند

ژنی است که برای اولین بار توسط Vogelstein و Fearon شناسایی شد. از جمله این

ژن ها می توان به مواردی اشاره کرد که در جدول زیر (۱-۴) آورده شده است.

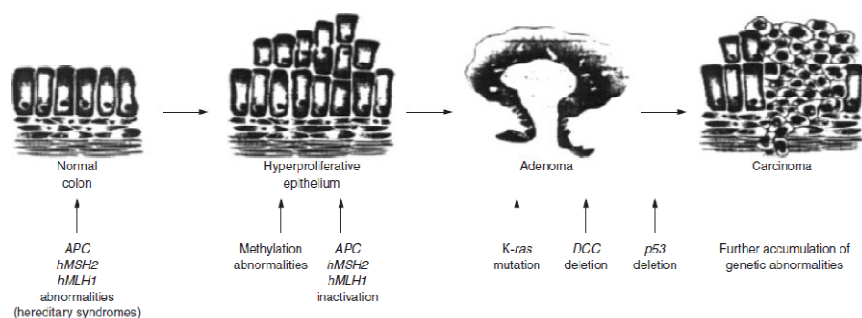
(۲۹،۳۰،۳۱)

۱-۴ شایعترین ژن های شناخته شده در ایجاد سرطان روده.

Gene	Chromosome location	Function
<i>APC</i>	5q21-22	Tumour suppressor gene
<i>TGF-βRII</i>	3p22	Cell signalling
<i>MSH2</i>	2p16	DNA mismatch repair
<i>MLH1</i>	3p21	DNA mismatch repair
<i>MSH6</i>	2p16	DNA mismatch repair
<i>K-ras</i>	12p12-1	Oncogene
<i>p53</i>	17p13	Tumour suppressor
<i>Smad2/4</i>	18q21-1	Tumour suppressor
<i>p16^{INK4A}</i>	9p21-3	Cell cycle control
<i>COX2</i>	1q25-2-3	Cell proliferation
<i>DCC</i>	18q21-3	Tumour suppressor gene
<i>Bcl-2</i>	18q21-3	Apoptosis
<i>BAX</i>	19q13-3-4	Apoptosis
<i>MGMT</i>	10q26	DNA repair gene
<i>PTEN</i>	10q23	Tumour suppressor gene

به صورتی که مشاهده می شود قسمت عمده این ژن ها در سیستم های ترمیم و تقسیم سلولی و مرگ سلولی^۱ نقش دارند.

بررسی ها حاکی از آن است که برای ایجاد یک تومور حداقل نیاز به ۴ ژن جهش یافته است. همانطور که در شکل زیر نیز مشاهده می شود، در این فرایند تدریجی چند مرحله ای مجموعه ای از ژن ها دخیلند که برای تبدیل از هر مرحله به مرحله دیگر نقش دارند (شکل ۱-۷).



۱-۷ فرایند چند مرحله ای ایجاد سرطان روده و برخی از ژنهای دخیل در آن.

البته در کنار مسیر چند مرحله ای حاصل از جهش ژن های APC و k-ras و P53 در ایجاد سرطان روده، مسیرهای متعدد دیگری نیز برای ایجاد سرطان روده وجود دارند. بویژه مسیرهایی که وابستگی بالایی به اختلالات کروموزومی دارند. در حالت وراثتی نوع جهش ها با حالت اسپورادیک متفاوت می باشد. به صورتی که در نوع وراثتی جهش در سلول های جنسی و در ژن هایی از قبیل APC و ژنهای دخیل در سیستم MMR می باشد. این جهش ها باعث افزایش احتمال ابتلا به سرطان روده وراثتی^۲ به میزان ۸۰٪ در مقایسه با افراد نرمال می شود. در موارد اسپورادیک نیز جهش های تصادفی را در سلول های سوماتیک داریم که در ۸۵٪ موارد از طریق حذف آلی و تکثیر در کروموزوم و جابجایی است. این تغییرات جزو ویژگی

^۱ Apoptosis

^۲ HNPCC