انکوژن‌ها و سرطان

(چاپ دوم)

نگارندگان

دکتر سعید آبرون

دکترفاطمه یوسف‌پور

۱۳۹۸

سرشناسه: آبرون، سعید، ۱۳٤۰ –
عنوان و نام پدیدآور: انکوژن‌ها و سرطان/نگارندگان سعید آبرون، فاطمه یوسف‌پور.
مشخصات نشر: تهران: دانشگاه تربیت مدرس، مرکز نشر آثار علمی، ۱۳۹۵.
مشخصات ظاهری: ف،۶۰۰ص.: مصور(رنگی)، جدول، نمودار.
شابک: ۱-۲۸-۷۵۸۹-۶۰۰-۹۷۸
وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا
یادداشت: کتابنامه.
موضوع: مواد سرطان‌زا
موضوع: Carcinogens
موضوع: سرطان
موضوع: Cancer
شناسه افزوده: یوسف‌پور، فاطمه، ۱۳٤۸ –
شناسه افزوده: دانشگاه تربیت مدرس. مرکز نشر آثار علمی
رده بندی کنگره: ۱۳۹۵ ۸الف۲آ/۶/RC۲۶۸
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۹۹٤۰۷۱
شماره کتابشناسی ملی: ٤۲۹۶۱۷۲

انکوژن‌ها و سرطان

نگارندگان: دکتر سعید آبرون، دکتر فاطمه یوسف‌پور
ویراستار ادبی و فنی: آتوما فروهی
طراح جلد: دکتر سید نجم‌الدین امیرشاه‌کرمی
صفحه‌آرا: تک‌آرا
ناشر: انتشارات دانشگاه تربیت مدرس
شماره انتشار: ۲۰۰
شماره پیاپی: ۳۸۲
تاریخ انتشار: ۱۳۹۸
شمارگان: ۵۰۰

شابک چاپی: ۱-۲۸-۷۵۸۹-۶۰۰-۹۷۸ **شابک الکترونیکی:** ۳-۰۲-۸۳۳۹-۶۲۲-۹۷۸

نوبت چاپ: دوم
کارشناس اجرایی: فریبا کرمانی
ناظر چاپ: مصطفی جانجانی
لیتوگرافی: ایران گرافیک
چاپ و صحافی: قشقایی
مرکز پخش: تقاطع بزرگراه‌های آل‌احمد و دکتر چمران،
انتشارات دانشگاه تربیت مدرس، صندوق پستی: ۳۱۸-۱٤۱۱۵
دورنگار: ۸۲۸۸۳۰۳۲ **تلفن:** ۸۲۸۸۳۰۹۶

pub.modares.ac.ir

صحت مطالب کتاب بر عهدهٔ نگارندگان است.

تمام حقوق این اثر برای مرکز نشر آثار علمی دانشگاه تربیت مدرس محفوظ است و تکثیر کتاب به هر روشی بدون اجازه کتبی ناشر موجب پیگرد قانونی می‌شود.

تقدیم به:

تقدیم به او که اشرف النبیا حضرت محمدا لمصطفی (ص)، دروازه علم نامش نهاد.

هر که علم خواهد باید علی (ع) بشناسد و هر که علی (ع) را شناخت باید حق علی (ع) را ادا نماید.

فهرست

پیشگفتار چاپ دوم ..... ز
پیشگفتار چاپ اول ..... ط
مقدمه ..... ک
بخش اول: انکوژن ها **۱**
انکوژن‌های خارج سلولی و داخل غشایی ۳
k ۳
λ ٦
ALK ۸
AXL ١٤
CSF1R ١٩
ERBB2 ..... ٢٥
ERBB3 ..... ٣٥
ERBB4 ..... ٤١
FAS ٤٢
FGFR1 ..... ٤٥
FGFR3 ..... ٥٨
FLT1 ..... ٥٩
FLT3 ..... ٦١
GDF15 ..... ٦٣
IGH ٦٥

KIT ٦٨
LCK ٧١
MPL ٧٤
PDGFR ٧٥
PDGFβ ٧٧
RET ٨٠
TAN1 ..... ٨٢
TCRαδ ٩٥
TCRβ ٩٥
TRKB ٩٥

فصل دوم: انکوژن‌های داخل سیتوپلاسمی **٩٩**
ABL ٩٩
ABL2 ..... ١١٠
AF1p ١١١
AF1q ١١٢
ABI1 ..... ١١٣
AKT1 ..... ١١٥
AKT2 ..... ١٣٠
AKT3 ..... ١٣١
BCL1 ..... ١٣٢
BCL2 ..... ١٣٤
BCL3 ..... ١٣٦
BCL6 ..... ١٣٧
BCL9 ..... ١٤٣
BCL10 ..... ١٤٤

فهرست

BCR ١٤٥

CAN ١٥٣

CDC42 ..... ١٥٤

CDCRel-1 ..... ١٦١

EEN ١٦٣

HIP ١٦٣

JAK2 ..... ١٦٥

MDM2 ..... ١٦٩

MLF1 ..... ١٧١

MLH1 ..... ١٧٢

MMSET ١٧٤

NDRG1 ..... ١٧٧

NFKB 2 ..... ١٨١

PIM1 ..... ١٨٣

RAF1 ..... ١٨٨

RAS ١٩٤

HRAS ٢٠٠

KRAS ٢٠٢

NRAS ٢٠٤

RCHY1 ..... ٢٠٦

REL ٢٠٧

RELA1 ..... ٢٠٩

RELB ٢١٠

SRC ٢١١

TLAM1 ..... ٢١٧

TCL1 ..... ٢٢١

فصل سوم: انکوژن‌های درون هسته‌ای ۲۲۳
AF10 ..... ۲۲۳
AF17 ..... ۲۲۵
AF4 ..... ۲۲۶
AF6q21 ..... ۲۲۷
AF6q27 ..... ۲۲۸
AF9 ..... ۲۲۹
AFX ۲۲۹
AML1 ..... ۲۳۰
CBFα ۲۳۶
CBFβ ۲۳۶
CBP ۲۳۷
EAP ۲۴۰
EEN ۲۴۰
ELL ۲۴۱
ENL ۲۴۲
ERG ۲۴۲
ESR2 ..... ۲۴۹
ETO ۲۵۲
ETS1 ..... ۲۵۳
ETS2 ..... ۲۵۹
ETV1 ..... ۲۶۲
ETV4 ..... ۲۶۶
EVI1 ..... ۲۶۸
EWSR1 ..... ۲۷۲
FOS ۲۷۶

فهرست

FOSL1 ..... ٢٨٠

FUS ٢٨٦

GLI1 ..... ٢٨٨

GLI2 ..... ٢٩٠

HLF ٢٩٧

HOX1 ..... ٢٩٨

HOXA9 ..... ٣٠٠

JUN ٣٠٤

LYL1 ..... ٣٠٦

MAF ٣٠٨

MDS1 ..... ٣١٤

MLL ٣١٤

MN1 ..... ٣٢٠

MOZ ٣٢١

MSH2 ..... ٣٢٢

MTG16 ..... ٣٢٣

MTG8 ..... ٣٢٨

MYB ٣٢٨

MYC ٣٣٢

MYCN ٣٣٧

NUMA ٣٣٩

NUP98 ..... ٣٤٠

P300 ..... ٣٤٢

PAX5 ..... ٣٤٣

PBX1 ..... ٣٤٧

PLZF ٣٤٨

PML ۳٤۹
PMS1 ..... ۳۵۰
POU4F1 ..... ۳۵۱
PRAD1 ..... ۳۵۵
RARα ۳۵٦
RBTN1 ..... ۳۵۸
RBTN2 ..... ۳٦۰
SCL ۳٦۳
SET ۳٦۵
TAL1 ..... ۳٦۸
TAL2 ..... ۳٦۹
TEL ۳٦۹
TIF2 ..... ۳۷۳
ZNF198 ..... ۳۷٤

بخش دوم: اختصارات **۳۷۷**

بخش سوم: اسامی مترادف انکوژن‌ها **٤۰۳**

بخش چهارم: ترنسلوکیشن‌های کروموزمی **٤۳۵**

منابع **٤٦۳**

واژه‌نامه فارسی به انگلیسی **۵۷۱**

واژه‌نامه انگلیسی به فارسی **۵۸۱**

نمایه فارسی **۵۹۱**

نمایه انگلیسی **۵۹۵**

پیشگفتار چاپ دوم

به نام حضرت دوست که هر چه داریم از لطف و کرامت اوست.

حمد وسپاس خداوند عزوجل را که به بنده خویش قدرت تعقل، تفکر و تعلم بخشید.

با پیشرفت‌های عظیم علمی که در دهه‌ای گذشته روی داده، بسیاری از حقایق حیاتی آشکار شده است و دید انسان را به جهان آفرینش گسترده‌تر و ریزبین‌تر کرده است. سرطان یکی از آن علـومی است که نقاط پنهان و آشکار بسیار زیادی دارد و با پیشرفت علـم ژنتیـک مولکـولی بـه بسـیاری از سؤال‌های انسان درباره سرطان جواب داده شده است، اما سؤال‌های بیشماری هنـوز بـاقی و بـدون جواب مانده است.

ژنتیک مولکولی توانسته است نقش ژن‌ها را در پیدایش سرطان اثبات کند. کتـاب انکـوژن‌هـا و سرطان، براساس جدیدترین یافته‌های علمی به معرفـی صـد وده ژن دخیـل در سـرطان (انکـوژن) پرداخته و عملکرد و تونایی آنان را در القای سرطان در بافت‌های مختلف بررسی کرده است.

چاپ اول این کتاب در سال ۱۳۹۵ انجام شد و توانست با استقبال پژوهشـگران و متخصصـان حوزه سرطان مواجه شود، بنابراین به چاپ مجدد آن اقدام می‌شود.

امید است این کتاب بتواند همچنان بر اغنای علمی خوانندگان همت گمارد و تا حدی نیاز علمی آنان را برطرف سازد و نیز گامی در جهت افزایش علم خوانندگان برداشته باشد.

امیدوارم عالمانی که این کتاب را مطالعه می‌کنند با آگاهی و دقت نظر خود، اشکال‌های کتاب را به نویسنده تذکر دهند تا انشاالله در چاپ آینده اصلاح شوند.

در پایان ذکر این نکته ضروری است که این کتاب با الطاف، کوشش‌های مسـئولان و همکـاران انتشارات دانشگاه تربیت مدرس به زینت طبع آراسته شده است که توفیق روزافزون آنها را از خداوند متعال درخواست می‌نمایم.

با آرزوی توفیق الهی

سعید آبرون[1]

زمستان ۱۳۹۸

1. abroun@modares.ac.ir

پیشگفتار چاپ اول

سر آغاز نوشتار با بسم‌الله‌الرحمن‌الرحیم

سرطان یکی از واژه‌هایی است که همه با آن کم و بیش آشنایی داشته و هر فرد با توجه به اطلاعاتی که درباره سرطان دارد، سؤالات بسیاری نیز دارد. تاکنون کتاب‌های بسیاری درباره سرطان بـه رشـته تحریردر آمده و به زینت طبع آراسته شده که اکثراً دربرگیرنده اطلاعات کلی راجع به سرطان، انواع، دسته‌بندی، درمان و پیش‌آگهی آن باشد که قریب به اتفاق، همگی آن کتاب‌ها به زبان انگلیسی است و کتب فارسی در این‌باره شاید انگشت شمار و اکثراً قسمتی و یا فصلی از یک کتاب دربـاره انـدام خاصی باشد که در آن به عملکرد فیزیولوژیک و به تعدادی از بیماری‌هایی شناخته شده درآن انـدام، پرداخته شده است.

این کتاب اولین جلد از سلسله مباحث سرطان‌شناسی است که بر معرفـی و عملکـرد یک صدوده ژن شناخته شده مؤثر در ظهور سرطان (انکـوژن) تمرکـز دارد. و بـه ترتیـب چگونگی فعال شدن انکوژن‌ها، میکونیسم اثر آن بر روی بیولـوژی سـلول، سـینگال‌هـای سلولی القا شده توسط انکوژن و آسیب‌شناسی انکوژن‌ها بر ایجاد سرطان را مورد بررسی قرار می‌دهد. امید است مجلدهای بعدی به لغت‌نامه سرطان و بیولوژی سرطان اختصاص یابد.

در زمان دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد هماتولوژی، جـای خـالی ایـن کتـاب را بـه شدت احساس می‌نمودم؛ زیرا هرگاه صحبت از بدخیمی‌های خونی پیش می‌آمد حضور یک یا چند انکوژن پررنگ می‌شد و کتاب جامعی را نمی‌یافتم تا پاسـخ سـؤالات خـود را راجـع بـه ساختار و نقش انکوژن مورد بحث در سرطان را بیابم تا در فهم مسائل بدخیمی، یاریم نماید، لذا همیشه نقاط تاریک درباره بدخیمی، برایم وجود داشت. هنگام گذراندن دوره فـوق‌دکتـری در رشته مولکولار هماتولوژی- انکولوژی بود که تصمیم گرفتم با کمک همسرم سرکار خـانم دکتر فاطمه یوسف‌پور (دستیار ارشد جراحی سر و گردن دانشکده پزشکی یاماگوچی ژاپن) که کار تحقیقاتی ایشان نیز روی آدنوکارسینومای سر و گردن بود، نسبت به پر کـردن ایـن جـای خالی اقدام کنیم.

در اوایل جمع‌آوری مقالات جدید و فراهم آوردن تمهیدات لازم برای تدوین کتاب بود که متأسفانه خانم دکتر فاطمه یوسف‌پور به علت ایست قلبی در آذر ماه ۱۳۸٦ از میان ما رخت بربست و به دیار باقی شتافت (روحش شاد و برخوردار از غفران بیکران الهی باد). از این‌رو در ادامه کار تعویقی چند ساله حاصل شد و امروز که مصادف با سالروز فوت ایشان است ۱۳۹٤/۹/۱۸ توانستم این کتاب را به اتمام رسانم. باشد تا فرهیختگان با قرائت حمد و فاتحه‌ای روح آن عزیز را قرین رحمت الهی نموده و بنده را نیز مدیون الطاف خود نمایند.

بدیهی است نگارنده ادعایی مبنی بر کامل و خالی از اشکال بودن کتاب ندارد، از این رو پذیرای پیشنهادهای سازنده و اعلان اشتباهات احتمالی از سوی عزیزان خواننده، به منظور اعمال اصلاحات و غنای بیشتر کتاب در نوبت‌های بعدی چاپ، می‌باشم.

دل گرچه در این بادیه بسیار شتافت　　یک موی ندانست و بسی موی شکافت
گرچه زدلم هزارخورشید بتافت　　آخر به کمال ذره ای راه نیافت

(ابن سینا)

در پایان بر خود لازم می‌دانم تا از مسئولان و کارکنان مرکز نشر دانشگاه تربیت مدرس که با راهنمایی و پیشنهادهای خود موجب اصلاح ویراستاری کتاب شده و همچنین زحمت نشر آن را تقبل فرموده‌اند، قدردانی و تشکر نمایم.

با آرزوی توفیق‌الهی عزیزان
سعید آبرون
پاییز ۱۳۹٤

مقدمه

سرطان یکی از واژه‌هایی است که سؤالات بسیار زیادی را در پی دارد و بسیاری وقوع آن را برابر با فرا رسیدن مرگ دانسته و از این رو شنیدن واژه سرطان را بسیار ناخوشایند می‌دانند. نگاهی گذرا به تاریخ سرطان، نشان می‌هد که سرطان از ابتدا با انسان بوده و با جرأت می‌توان گفت که تاریخ سرطان منطبق بر تاریخ حضور انسان است.

– در سال ۱۹۳۲ قدیمی‌ترین تومور بدخیم در جمجمه انسان به نام AusTralophecus، که چهار میلیون سال قبل می‌زیسته، شناسایی شد.

– نشانی‌هایی از سرطان، در استخوان مومیایی‌های یافته شده در مصر و پرو، کشف شده که متعلق به ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح بوده است.

– در جمجمه یک زن متعلق به دوره برنز (۱۵۰۰ تا ۱۹۰۰ سال قبل از میلاد) تومور سرطانی دیده شده است.

– ۱۶۰۰ سال قبل از میلاد، مردم خدایان را عامل ایجاد سرطان می‌دانستند.

– ۲۵۰ سال قبل از میلاد، اولین شرح حال بالینی سرطان پستان، شامل پیشرفت بیماری به متاستاز و مرگ بیمار در یک پیگیری ۱۰ ساله، گزارش شده است.

– پاپیروس‌هایی از قدیمی‌ترین منابع مکتوب مصر باستان به‌دست آمده که هشت علت را برای تومورها یا زخم‌های پستان شرح می‌دهد که با سوزاندن (Cauterization) درمان می‌شده است.

– سقراط، پدر علم پزشکی اولین کسی است که اختلاف بین تومورهای بدخیم و خوش‌خیم را تشخیص داده است.

انکوژن‌ها و سرطان

در حال حاضر، تغییر الگوی زندگی، ذوب شدن در جوامع صنعتی و دور ماندن از طبیعت پاک و همچنین افزایش جمعیت، توسعه شبکه‌های بهداشتی و درمانی، دسترسی آسان به پزشک، همگی باعث افزایش تعداد مراجعه‌کننده به مراکز درمانی گردیده، در نتیجه بیمار و نوع بیماری سریع‌تر مورد شناسایی قرار می‌گیرد. با کمک پیشرفت‌های عظیم و روزافزونی که در علم پزشکی و در تجهیزات تشخیصی و کمک تشخیصی به وجود آمده، امکان تشخیص قطعی نوع بیماری و احتمال درمان قطعی آن نیز افزایش محسوسی یافته است. سرطان نیز یکی از این بیماری‌هایی است که به‌علت عوامل ذکر شده، شاهد افزایش تعداد بیماران مبتلا به آن می باشیم.

با وجود پیشرفت در زمینه تشخیص و درمان بیماری، هنوز شنیدن واژه سرطان برای بشر واژه نامانوس و ناخوشایند است چه رسد به قبول ابتلا به آن. متأسفانه برخلاف بسیاری از بیماری‌ها، در اکثر موارد ابتلا به سرطان مشکل فردی نیست بلکه برای خانواده و وابستگان درگیری شدید فکری ایجاد نموده و علاوه‌بر گرفتاری‌های مادی به‌علت هزینه‌های سرسام‌آور مراحل مختلف درمان، فشار روحی سنگینی بر بیمار و وابستگان وی تحمیل می‌نماید. در مواردی عدم همکاری و یا عدم قبول ادامه درمان از سوی بیمار مشاهده شده است، بنابراین وجود یک روانپزشک و یا روانشناس برای پذیرش بیمار به ادامه درمان، در تیم پزشکی درمان‌کننده، الزامی می‌باشد.

براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، تعداد بیماران مبتلا به سرطان رو به افزایش است، به‌طوری که در سال ۲۰۱۲، حدود ١٤ میلیون بیمار مبتلا به سرطان شناسایی شده و انتظار می‌رود این تعداد در بیست سال آینده به ۲۲ میلیون و در سال ۲۰۳۵ به ٢٤ میلیون نفر برسد. در حال حاضر در سراسر دنیا، پس از نارسایی‌های قلبی عروقی سرطان بیشترین آمار مرگ را به خود اختصاص داده است. سالانه تقریباً ۸/۲ میلیون نفر(روزانه ٢٢٤٦٥ نفر) در اثر سرطان جان خود را از دست می‌دهند و این آمار در سال ۲۰۳۵ به ٣٥٦١٦ نفر در روز خواهد رسید. براساس یافته‌های آماری اعلام شده، سرطان را فاجعه انسانی (Human Disaster) نام نهاده‌اند.

هر چند چنانچه سرطان در مراحل ابتدایی آن تشخیص داده شود، ضریب موفقیت در درمان افزایش می‌یابد ولی هنوز با درمان قطعی و بدون بازگشت آن فاصله داریم.

روزی همکار گرانقدر و عزیزی از من پرسید، «**آیا بشر روزی را خواهد دید، که با تعجب اینچنین سؤال کند: یعنی تا چند وقت پیش مردم از سرطان هلاک می شدند؟**» این سؤال همانند سؤالی است که ما اکنون در باره بیماری‌هایی نظیر دیفتری، سل، آنفلوانزا و دیگر بیماری‌هایی که قبلاً جان بسیاری را گرفته اما در حال حاضر نه تنها قابل درمان بلکه آسان درمان نیز می‌باشند، داریم. همه ما امید آن را داریم که انشاالله هر چه زودتر به آن روز برسیم.

هر چند وجود سرطان شاید بسیار وحشتناک باشد ولی بد نیست این نکته را نیز مورد توجه قرار دهیم که به‌واسطه شناخت و تلاش برای درمان سرطان، بشر تا حدی موفق به شناخت عوامل ایجادکننده ویا مستعدکننده سرطان شده و در کنار آن بسیاری از پدیده‌های فیزیولوژیک سلولی را کشف و گزارش نموده است. این گزارش‌ها تحولات بزرگی در پیشرفت علوم بیولوژی سلولی مولکولی و علوم وابسته رقم زده و چنین آشکار گشته است که: بسیاری از ژن‌ها، پروتئین‌ها و یا مولکول‌هایی که در ایجاد سرطان سهم دارند همگی حضور و فعالیتشان در روند طبیعی حیات سلول و یا حیات فرد الزامی است ولی با یک تفاوت، چنانچه این فعالیت از کنترل خارج گردد ممکن است سلول را به سمت سرطانی شدن هدایت نماید. از سوی دیگر دانشمندان علم تکامل اعتقاد دارند که مرگ بیمار سرطانی یعنی حذف ژن معیوب و عدم توارث احتمالی به نسل بعد خواهد بود بدین ترتیب ژنوم انسانی در پی مراحل تکاملی سلامت خود را حفظ خواهد نمود. همکاران جنین‌شناس نیز اعتقاد دارند مرگ جنین در هفته‌های اول بارداری بیشتر به‌علت اختلالات ژنتیکی شدید می‌باشد و با مرگ جنین این اختلالات ژنتیکی از جمعیت حذف خواهد شد و سلامتی ژنوم جمعیت پابرجا خواهد ماند. با توجه به توضیحاتی که آورده شد می‌توان دو رویداد مذکور را نوعی انتخاب طبیعی دانست و آن را رد طبیعی نام نهاد.

در حال حاضر ده شاخص برای سلول‌های سرطانی شناخته شده که عبارتند از:

فرار از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی)؛ فرار از عوامل مهارکننده رشد سلولی؛ فرار از سیستم ایمنی؛ سیگنال‌دهی مداوم جهت تکثیر سلول؛ نامیرایی؛ ناپایداری در ژنوم؛ رگ‌زایی؛ متاستاز؛ تغییر در متابولیسم سلولی و حداقل مصرف انرژی به نفع خود و ایجاد اتوفاژی در شرایط سخت محیطی؛ القا التهاب در سلول های توموری.

انکوژن‌ها و سرطان

سلول‌های سرطانی با داشتن قابلیت فوق شرایط مساعدی برای رشد، تکثیر و تهاجم خود ایجاد نموده که در مقایسه با سلول‌های طبیعی، سرعت رشد آنها سریع‌تر و بیشتر از سلول طبیعی خواهد بود. سلول‌های سرطانی، شرایط ریز محیط زندگی خود را به نفع خود تغییر داده طوری‌که گاهی این محیط برای سلول طبیعی غیرقابل تحمل بوده و از بین می‌رود و در این زمان فضای مناسب برای رشد بیشتر و گستردگی وسیع‌تر سلول سرطانی مهیا می‌گردد.

یکی از عواملی که در ظهور سرطان نقش مستقیم دارد، فعالیت انکوژن‌هاست. انکوژن‌ها ایجادکننده سرطان و در بسیاری از فعالیت‌های سلول سرطانی مانند فرار از سیستم مرگ سلولی، متاستاز، نامیرایی و دیگر فعالیت‌های حیاتی سلول سرطانی مؤثر می‌باشند.

قبل از ورود به بحث اصلی، ذکر نکاتی چند، ضروری است: ژن انسانی، به‌طور استاندارد، با سه حرف بزرگ و ایتالیک مشخص می‌شود، مانند *AKT* ؛ پروتئین آن را نیز مانند ژن نشان می‌دهند، با این تفاوت که پروتئین را غیرایتالیک نوشته، مانند AKT. درباره ژن موش یا رت، ژن را سه حرفی و ایتالیک نوشته، ولی فقط حرف اول را بزرگ و بقیه را کوچک می‌آورند. درباره پروتئین موشی نیز دو الگو وجود دارد، یا همانند پروتئین انسانی همه حروف بزرگ و غیرایتالیک است، ولی نام موشی را در دنباله آن می‌آورند و یا از الگوی سه حرف کوچک و غیرایتالیک استفاده می‌نمایند. برخی از انکوژن‌ها منشأ ویروسی و یا سلولی (سیتوپلاسمی) دارند، برای تفکیک آنها، کلمه **c** ایتالیک که نشان‌دهنده منشأ سلولی یا سیتوپلاسمی و کلمه **v** ایتالیک که نشانگر منشأ ویروسی است، را به‌عنوان پیشوند بر سر کلمه ژن می‌افزایند. در این کتاب تلاش شده تا استاندارد فوق (جدول ۱) رعایت شود.

جدول ۱ استاندارد نوشتاری در معرفی ژن یا پروتئین

گونه یا منشأ / ماده	انسان	موش	سلولی	ویروسی
ژن	*MYC*	*Myc*	*c-Myc*	*v-myc*
پروتئین	MYC	MYC موشی/ myc	-	-

در این کتاب از واژگانی نظیر انکوژن، انکوپروتئین و پروتوانکوژن بسیار استفاده شده؛ از این رو ارائه توضیحی مختصر درباره این واژگان ضروری است.

پروتو انکوژن: به ژن‌هایی طبیعی اطلاق می‌گردد که کدکننده پروتئین‌هایی می‌باشند که این پروتئین‌ها کنترل‌کننده رشد، تمایز، تکثیر و فعالیت‌های بیولوژیکی طبیعی سلول بوده و عملکرد طبیعی آنها برای حیات سلول الزامی است.

انکوژن: دانشمندان مؤسسه ملی سرطان آمریکا، برای اولین بار واژه انکوژن را در سال ۱۹٦۹ به‌کار بردند. انکوژن، به ژنی گفته شد که توانایی القا سرطان را داشته باشد. یک سال بعد، ***Src*** اولین ژنی بود که ملقب به نام انکوژن گردید. در سال ۱۹۷٦ بیشپ[1] و هارولد[2] انکوژن‌ها را محصول پروتوانکوژن‌ها دانستند و بعد از این اظهار نظر، «**تئوری انکوژن**» شکل گرفت و دو دانشمند مذکور در سال ۱۹۸۹، مفتخر به دریافت جایزه نوبل در پزشکی شدند.

در واقع پروتوانکوژن‌ها در اثر موتاسیون و یا افزایش بیان، تغییر ماهیت داده و به انکوژن تبدیل می‌شوند. پروتوانکوژن‌ها اغلب در مسیرهای القای پیام[3] و القای میتوز، درگیر می‌باشند.

انکوپروتئین: سلول در روند طبیعی حیات خود دائم به سمت نهایت تمایز، پیش می‌رود که همان مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) است. در اصطلاح نهایت تمایز سلولی، مرگ سلولی است.

انکوژن‌ها، کدکننده انکوپروتئین‌هاست. انکوپروتئین‌ها اکثراً موجب مقاومت سلول برابر آپوپتوز می‌شوند و نه تنها به سلول قابلیت ادامه حیات بخشیده و از تمایز سلولی جلوگیری می‌نماید؛ بلکه توانایی تکثیر و حتی توانایی نامیرایی و در برخی موارد توانایی تهاجم را نیز به سلول می‌دهند و بدین‌وسیله انکوپروتئین‌ها می‌توانند سرطانی شدن سلول را القا نمایند.

در چگونگی تبدیل پروتوانکوژن به انکوژن هنوز جای سؤال می‌باشد، ولی به‌طور کلی سه الگو برای آن پیشنهاد شده است:

---

1. Bishop
2. Harold
3. Signal Transduction

۱- ایجاد موتاسیون در خود ساختار پروتوانکوژن و یا در قسمت کنترل‌کننده ژن، مانند پروموتور آن، که نتیجه این موتاسیون می‌تواند به‌صورت زیر نقش‌آفرینی نماید.

- موتاسیون در قسمت پروموتور که عامل حساسیت کمتر نسبت به مهار کننده‌های رونویسی‌کننده است.
- موتاسیون در خود ژن، که بتواند باعث افزایش فعالیت و یا فعالیت مستمر پروتئین کد شده گردد، که این حالت به‌خصوص در زمانی‌که پروتئین خاصیت آنزیمی داشته باشد، مشهود است.

۲- افزایش میزان پروتئین (افزایش غلظت)

- افزایش رونویسی از پروتوانکوژن مسئول (افزایش بیان) و در پی آن افزایش کد شدن پروتئین
- افزایش پایداری mRNA
- حضور کپی‌های متعدد از پروتوانکوژن مسئول

۳- ترانسلوکیشن‌های کروموزومی

- دو نوع ترانسلوکیشن می‌تواند روی دهد

• جابه‌جایی پروتوانکوژن از جایگاه خود روی کروموزوم دیگر که در این جایگاه جدید دارای افزایش بیان خواهد بود.

• جابه‌جایی که باعث اتصال دو ژن (پروتوانکوژن با ژن دیگر) می‌گردد و این اتصال باعث افزایش رونویسی و افزایش بیان پروتوانکوژن و تبدیل آن به انکوژن و بیان انکوپروتئین شود.

دسته‌بندی انکوژن‌ها

دسته‌بندی‌های متفاوتی برای انکوژن‌ها معرفی شده، ولی متأسفانه تاکنون هیچ کدام به‌عنوان استاندارد پذیرفته نشده است.

۱- دسته‌بندی بر اساس مکان حضور انکوژن درسلول:

- خارج سلولی مانند فاکتورهای رشد و لیگاندها؛
- غشایی مانند گیرنده‌های تیروزین کینازی؛

– درون سیتوپلاسمی مانند تیروزین کینازها وسرین– ترونین کینازهای درون سیتوپلاسمی، تنظیم‌کننده‌های GTPases؛
– درون هسته مانند فاکتورها و کوفکتورهای رونویسی‌کننده.

۲– دسته‌بندی بر مبنای فعالیت و گستردگی حضور انکوژن در سرطان‌های مختلف.
در این نوع دسته‌بندی، ابتدا انکوژن‌هایی که در سرطان‌های مختلف به وفور مشارکت داشته مطالعه شده و به‌ترتیب به بررسی انکوژن‌هایی می‌پردازد که در تعداد کمتری از سرطان‌ها به‌عنوان مسئول القاکنندگی سرطان، شناخته شده‌اند.

۳– دسته‌بندی براساس میزان بدخیمی
در این مورد اساس طبقه‌بندی، پیش‌آگهی درباره فعالیت انکوژن و میزان بقای بیمار ملاک رتبه‌بندی است. ابتدا به انکوژن‌های با پیش‌آگهی بد، به‌همراه بقای کمتر بیمار، پرداخته و سپس به انکوژن‌هایی با بقای بیشتر بیمار، می‌پردازد. این دسته‌بندی مورد قبول برخی از محققان نیست؛ زیرا میزان بقای بیمار به عوامل متعدد دیگری نیز بستگی دارد.

٤– دسته بندی براساس حروف A, B, C, … .

در این کتاب، انکوژن بر اساس تلفیق دسته اول و چهارم تنظیم شده است. حضور آنها از سوی خارج سلول به داخل سیتوپلاسم و هسته در سه فصل مجزا و در هر فصل، انکوژن‌ها براساس حروف A,B,C,… تنظیم و بررسی شده است (به استثنای کاپا و لامبدا که در ابتدا آورده شده‌اند)، برخی از انکوژن‌ها هم در سیتوپلاسم فعالیت دارند و هم در هسته، درباره این نوع انکوژن‌ها نیز در فصل هسته بیشتر توضیح داده شده است.

نکته‌ای قابل اشاره آن است که درباره برخی از انکوژن ها، اطلاعات کمی در دسترس بود و مطالعات گسترده‌ای روی آنان انجام نشده، این مهم مؤید آن است که آن انکوژن، بدون خاصیت القاکنندگی وسیع در سرطان، نسبتاً اهمیت کمی دارد و یا آن انکوژن ممکن است به تازگی شناسایی شده و مطالعات جدید روی آن در حال انجام است و نتایج آن هنوز منتشر نشده و در این کتاب نیز درباره آنان توضیح کمتری آورده شده است. برخلاف دسته اول، در مورد برخی دیگر از انکوژن‌ها، اطلاعات بیشتری در دسترس بود، زیرا روی آنها مطالعات

گسترده‌ای صورت گرفته و این نشان‌دهنده قدرت بالای این انکوژن‌ها در هدایت سلول‌های سالم به سمت سرطانی شدن است، این نوع انکوژن‌ها در ایجاد انواع سرطان‌ها مشارکت وسیعی دارند و در این کتاب نیز توضیح مبسوط درباره آنان آورده شده است.

اصول نگارش در این کتاب بدین گونه است که هر انکوژن از نظر مشخصات مولکولی شامل: نام کامل، نام‌های مترادف، جایگاه کروموزومی، طول ژن، تعداد اگزون، طول mRNA آن، طول و وزن پروتئین به‌طور کامل آورده شده و سپس عملکرد فیزیولوژیک و پاتولوژیک آنها بر اساس آخرین مقالات منتشر شده، تنظیم گردیده است.

در انتهای هر مطلب مأخذ آن ذکر شده است (مانند، XX Y, et al. 2000 که حاوی نام نویسنده اصلی و سال انتشار مقاله است. اگر نویسنده در یک سال بیش از یک مقاله داشته و در تدوین کتاب از آنها استفاده شده، مقالات مذکور با a, b تفکیک داده شده است. XX Y, مانند et al. 2000a).

یکی از مزیت‌های این کتاب استفاده از ۱٤۰ سایت علمی اینترنتی و ۱۱۷۸مقاله انتشار یافته است و سعی بر آن بوده تا از مراجع جدید، بیشتر بهره برده شود. بیش از شصت درصد مراجع متعلق به سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۵ است، هرچند در مواردی کمتر به واسطه اعتبار مقاله از مراجع قدیمی نیز استفاده شده است. جدول زیر فراوانی تعداد و درصد مراجع استفاده شده را به طور خلاصه بیان می دارد.

جدول ۲ فراوانی مراجع مورد استفاده بر حسب سال انتشار

	<1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	Total
تعداد	14	54	121	240	300	278	171	1178
درصد	1.18	4.58	10.28	20.38	25.47	23.59	14.52	100

در ساختار کتاب، سعی شده است مطالب بسیار ساده نگارش و در ترجمه برخی از کلمات از ترجمه مأنوس آن استفاده شود، مانند پرولیفراسیون که برای آن تکثیر در نظر گرفته شده است. در مورد برخی از کلمات که ترجمه‌ای برای آن نیست، ازهمان کلمه اصلی استفاده شده است، از این گروه می‌توان به کلمه کیناز اشاره نمود. در مورد برخی کلمات هر چند ترجمه آن

در دسترس است، ولی چون ترجمه آن، معنی واقعی کلمه مورد نظر را نمی‌رساند،از همان واژه اصلی استفاده شده است. به‌طور مثال در مورد کلمه ترانسلوکیشن کروموزمی، ترجمه آن جابه‌جایی کروموزومی است، ولی در ترانسلوکیشن اغلب منظور جابه‌جایی یک قطعه از کروموزوم است؛ ولی جابه‌جایی کروموزمی، جابه‌جایی کامل کروموزوم را نیز تداعی می‌نماید. از این رو در متن از همان کلمه ترانسلوکیشن استفاده شده است

در این کتاب برخی از سیگنال‌های سلولی که توسط انکوژن‌ها فعال می‌گردند و در سرنوشت سلول نقش اساسی دارند شرح کامل آورده شده است. برای درک بهتر مطالب، از ترسیم اشکال شماتیک بسیار بهره برده شده و در آوردن برخی از اشکال از مراجع به‌علت وضوح کم و قدرت تفکیک پایین، اشکال ابتدا کپی‌برداری و مجدد با وضوح بالاتر ترسیم شده که مأخذ آن نیز ذکر شده است. تعداد اندکی از اشکال به‌صورت کپی از منبع اصلی آورده شده و برخی دیگر از اشکال بر اساس تلفیق اشکال مختلف، دانسته‌های قبلی و تجسم ذهنی، توسط نویسنده طراحی شده است.

علاوه بر اشکال ترسیم شده برای هر ژن، جدول ترانسلوکیشن‌های کروموزومی آن انکوژن نیز آورده شده که جدول جایگاه ترانسلوکیشن کروموزومی، تشکیل ژن یا پروتئین نوترکیب و سرطان‌های شناخته شده دارای آن ترانسلوکیشن را با ذکر مأخذ نشان می‌دهد.

در بخش دوم، اختصارات به‌کار رفته در این کتاب براساس حروف A, B, C, ... به‌طور کامل آورده شده است.

در بخش سوم، اسامی مترادف انکوژن‌ها را همراه شناسنامه آن (جایگاه کروموزومی و شماره اختصاص یافته به ژن) را معرفی می‌نماید؛ زیرا اکثر انکوژن‌ها چندین نام دارند و در این کتاب در بخش انکوژن‌ها، نام اصلی آن آمده است، هرچند ممکن است انکوژن مورد بحث، به نام دیگری نیز معروف باشد که این اسامی بر اساس حروف A, B, C, ... تنظیم شده است.

در بخش چهارم، ترانسکولیشن‌های کروموزومی مؤثر بر بیان و عملکرد انکوژن‌ها به تفکیک کروموزوم آمده است.

منابع استفاده شده در این کتاب نیز بر اساس حروف، A,B,C, تنظیم گردیده است.