بیوشیمی سرطان

نگارنده

دکتر عبدالامیر علامه

استاد بیوشیمی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

۱۳۹۹

سرشناسه: علامه، عبدالامیر، ۱۳۳۸-

عنوان و نام پدیدآور: بیوشیمی سرطان/نگارنده عبدالامیر علامه.

مشخصات نشر: تهران: دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۹۹.

مشخصات ظاهری: ۲۳۱ص.: مصور، جدول، نمودار.

شابک: 978-622-703414-1

وضعیت فهرست نویسی: فیپا

یادداشت: کتابنامه.

موضوع: سرطان

موضوع: Cancer

موضوع: سرطان‌زایی

موضوع: Carcinogenesis

موضوع: زیست‌شیمی

موضوع: Biochemistry

شناسه افزوده: دانشگاه تربیت مدرس

شناسه افزوده: Tarbiat Modares University

رده بندی کنگره: RC۲۶۱

رده بندی دیویی: ۶۱۶/۹۹۴

شماره کتابشناسی ملی: ۷۳۷۰۳۰۶

وضعیت رکورد: فیپا

مقدمه‌ای بر بیوشیمی سرطان

نگارنده: دکتر عبدالامیر علامه

ویراستار ادبی و فنی: مصطفی فیض بخش

طراح جلد: ترنج

صفحه‌آرایی: سمیه زهانی

شماره انتشار: ۲۶۷

شماره پیاپی: ۴۱۱

تاریخ انتشار: ۱۳۹۹

شمارگان: ۵۰۰

شابک: ۱-۱۴-۷۰۳۴-۶۲۲-۹۷۸ **شابک الکترونیکی:** ۶-۰۶-۸۳۷۶-۶۲۲-۹۷۸

ناشر: انتشارات دانشگاه تربیت مدرس

نوبت چاپ: اول

کارشناس اجرایی: فاطمه طالبی

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: ۳۱۸-۱۴۱۱۵

تلفن: ۸۲۸۸۳۰۹۶

دورنگار: ۸۲۸۸۳۰۳۲

آدرس اینترنتی فروش: pub.Modares.ac.ir

مسئولیت صحت مطالب کتاب برعهدهٔ نگارنده است.

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

تقدیم به:

همسرم و دختران عزیزم که همواره در طول زندگی متحمل زحماتم بودند و وجودشان

مایه دلگرمی من است.

فهرست مطالب

پیشگفتار ۵

۱ مقدمه‌ای بر سرطان و نشانه‌های سلول سرطانی ۱

۱-۱ منشأ سلولی انواع سرطان‌ها ۳

۱-۲ سرطان‌های سیستم خون‌ساز و غدد لنفاوی ٦

۱-۳ نشانه‌های سلول‌های سرطانی ۱۱

۱-٤ تغییرات بیوشیمیایی در سلول‌های سرطانی ۱۲

۱-۵ تغییرات سلولی در سرطان بافت جامد ۱۳

۱-٦ تمایز سلولی ۱۵

۲ عوامل سرطان‌زا و مراحل مختلف فرایند سرطان‌زایی ۱۹

۲-۱ تاریخچه شناسایی عوامل سرطان‌زا ۱۹

۲-۲ طبقه‌بندی عوامل سرطان‌زا ۲۰

۳ ژن‌های دخیل در فرایند سرطان‌زایی ۳۷

۳-۱ بیان ژن‌های حساس به سرطان ۳۸

۳-۱-۱ محصول انکوژن‌ها ۳۸

۳-۱-۲ محصول ژن‌های سرکوبگر سرطان ۳۹

۳-۲ ژن‌هایی که به‌طور غیرمستقیم در مرحله آغاز و گسترش سرطان نقش دارند ۳۹

۳-۲-۱ اهمیت پلی مورفیسم ژنی[1] در بروز سرطان ٤۱

۳-۳ محصول پروتئینی ژن‌هایی که در متاستاز شرکت دارند ٤۳

۳-٤ ژن‌هایی که در آپوپتوز نقش دارند ٤٤

۳-۵ ترتیب تغییرات مولکولی در برخی سرطان‌های انسانی ٤٤

۳-۵-۱ تغییرات در سرطان راست‌روده ٤۵

۳-۵-۲ تغییرات مولکولی در سرطان پستان ۵۰
۳-۵-۳ تغییرات در سرطان مری ۵۱
۳-۵-۴ تغییرات در سرطان پروستات ۵۳

۴ انکوژن‌ها و ژن‌های مهارکننده سرطان ۵۵

۴-۱ انکوژن‌ها ۵۵
۴-۲ دسته‌بندی انکوژن‌ها ۵۸
۴-۲-۱ فاکتورهای رشد ۶۱
۴-۲-۲ گیرنده‌های فاکتور رشد بر روی غشای سلولی ۶۱
۴-۲-۳ انکوژن‌ها در مسیر پیام‌رسانی سلولی ۶۲
۴-۲-۴ انکوپروتئین‌های هسته‌ای ۶۲
۴-۳ مکانیزم عمل انکوژن‌ها ۶۳
۴-۳-۱ نحوه تبدیل پروتوانکوژن‌ها به انکوژن‌ها ۶۶
۴-۴ ژن‌های مهارکننده سرطان ۶۷
۴-۴-۱ ژن P53 ..... ۶۸
۴-۴-۲ رتینوبلاستوما (RB) ۷۲
۴-۴-۳ ژن *APC* ۷۳
۴-۴-۴ ژن DCC ۷۵
۴-۴-۵ MSH2 ..... ۷۵
۴-۴-۶ ژن‌های سرکوبگر تومور *BRCA2* و *BRCA1* ۷۶
۴-۵ همکاری انکوژن‌ها و ژن‌های مهارکننده تومور در بروز سرطان ۷۹

۵ چرخه سلولی و سرطان ۸۳

۵-۱ مروری بر فرایند طبیعی چرخه سلولی ۸۳
۵-۲ ارتباط چرخه سلولی با سرطان‌زایی ۸۵
۵-۳ عوامل کنترل‌کننده و تنظیمی در چرخه سلولی ۸۸
۵-۴ نقش سایکلین‌ها در بروز بدخیمی‌ها ۹۰
۵-۵ تأثیر ژن‌های مهارکننده سرطان بر چرخه سلولی ۹۱

٦ مسیرهای پیام‌رسانی سلولی ۹۷
٦-١ عوامل مؤثر در مسیرهای پیام‌رسانی سلولی ۹۷
٦-٢ مسیرهای پیام‌رسان سلولی که به‌طور مستقیم با سرطان ارتباط دارند ۱۰۰
٦-٢-١ مسیر MAP kinase (Mitogen activated protein kinase) ۱۰۰
٦-٢-٢ مسیر پیام‌رسان پروتئین کیناز ۱۰۱
٦-٢-٣ شبکه پیام‌رسان سلولی فسفولیپاز در سرطان ۱۰۳
٦-٢-٤ مسیر پیام‌رسان سلولی وابسته به اینتگرین ۱۰٤
٦-٣ نقش مسیرهای پیام‌رسان در فرایند سرطانی شدن سلول‌ها ۱۰۵
٦-٣-١ تأثیر جهش‌های مرتبط با سرطان بر مسیرهای پیام‌رسانی سلولی ۱۰٦
٦-٤ واکنش سلولی به فعال شدن مسیرهای پیام‌رسان در سلول‌های سرطانی ۱۰۸
٦-٤-١ تقسیم و تکثیر سلولی ۱۰۸
٦-٤-٢ نقش مسیرهای پیام‌رسان درآپوپتوز و بقای سلول ۱۱۰
٦-٤-٣ تأثیر مسیرهای پیام رسان سلولی بر متابولیسم سلولی ۱۱۱
٦-٤-٤ تأثیر مسیرهای پیام‌رسان سلولی بر تمایز سلولی و سرنوشت سلول ۱۱۳
٦-٤-٥ تأثیر مسیرهای پیام‌رسان سلولی بر ناپایداری ژنتیکی ۱۱۳

٧ آنژیوژنز و متاستاز ۱۱۵
٧-١ آنژیوژنز ۱۱۵
٧-١-١ عوامل مؤثر بر آنژیوژنز ۱۱۸
٧-١-٢ تأثیر مهار آنژیوژنز بر کاهش گسترش سرطان و متاستاز ۱۲۰
٧-٢ متاستاز ۱۲۱
٧-٢-١ مراحل بروز متاستاز ۱۲۱
٧-٢-٢ نقش کموکاین‌ها و گیرنده آنها در متاستاز و گسترش سرطان ۱۲۲
٧-٣ پدیده EMT ۱۲۳
٧-٣-١ نقش EMT در سرطان ۱۲٤
٧-٣-٢ نقش مولکول‌های اتصالی در متاستاز ۱۲٦
٧-٤ اهداف مولکولی برای کنترل آنژیوژنز در تومور ۱۲۹

٨ آپوپتوز و سرطان ۱۳۱
٨-١ انواع مرگ سلولی ۱۳۲

۸-۲ اهمیت مرگ سلولی ۱۳٤
۸-۲-۱ نقش آپوپتوز در رشد و نمو ۱۳٤
۸-۲-۲ نقش آپوپتوز در بازیافت و ترمیم بافت‌های آسیب دیده ۱۳٤
۸-۳ مکانیزم‌های ایجاد آپوپتوز ۱۳٦
۸-٤ نقش آپوپتوز در فرایند سرطان‌زایی ۱٤۰
۸-۵ آپوپتوز به‌عنوان هدف داروهای ضد سرطان ۱٤۲
۸-٦ اتوفاژی و سرطان ۱٤٤

۹ بیومارکرهای سرطان و مارکرهای مولکولی ۱٤۵
۹-۱ مارکرهای سیتوژنتیک و سیتوژنتیک مولکولی ۱٤٦
۹-۲ روش‌های ژنتیک مولکولی ۱٤۷
۹-۳ شاخص‌های بیوشیمیایی ۱۵۲
۹-٤ مارکرهای سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) ۱۵۷

۱۰ الگوها و روش‌های تحقیق در سرطان ۱٦۱
۱۰-۱ الگوهای برون‌تنی در تحقیقات سرطان ۱٦۱
۱۰-۲ الگوهای درون‌تنی در تحقیقات سرطان ۱٦٦
۱۰-۲-۱ القای تومور بدخیم سرطانی در حیوانات آزمایشگاهی با استفاده از عامل شیمیایی سرطان‌زا ۱٦۹
۱۰-۲-۳ روش زنوگرافت برای تومورزایی ۱۷۳
۱۰-۲-٤ استفاده از موش‌های تراریخت (knock in gene/ knock out gene) ۱۷٤
۱۰-۳ نمونه‌برداری و آنالیز نمونه‌ها ۱۷٦

منابع ۱۸۱
واژه‌نامه فارسی به انگلیسی ۱۹۹
واژه‌نامه انگلیسی به فارسی ۲۰۵
نمایه ۲۱۱

پیشگفتار

اثر حاضر مجموعه‌ای برگرفته از مطالعات و تجربیات آموزشی و تحقیقاتی نگارنده بر روی سرطان در مدل های حیوانی و بالینی است. نسخه اولیه این مجموعه شامل دست‌نوشته‌ها و یادداشت‌های مؤلف از تدریس درس بیوشیمی و ژنتیک سرطان برای دوره‌های تحصیلات تکمیلی بود که به‌صورت کتاب حاضر در ۱۰ فصل تدوین شده است.

در سال ۱۳۹۸ با لطف و عنایت پروردگار، فرصتی پیش آمد تا با بازنویسی و تکمیل متن، این کتاب برای ارسال به انتشارات دانشگاه آماده شود.

کتاب حاضر شامل ۱۰ فصل است که دارای چند ویژگی است: اول اینکه این کتاب مجموعه کاملی از جنبه‌های مختلف فرایند سرطان و سرطان‌زایی به زبان فارسی است. دوم، در این اثر روش‌ها و مارکرهای تشخیص سرطان با رویکرد عملی و کاربردی معرفی شده‌اند. ویژگی دیگر این کتاب ساده و روان بودن متن آن است. مفاهیم اولیه و اساسی مکانیزم‌های سرطان‌زایی به گونه‌ای در این کتاب تعریف شده است تا علاقه‌مندان و دانشجویان در تخصص‌های مختلف به‌ویژه گروه‌های علوم پایه پزشکی بتوانند از مطالب آن بهره‌مند شوند. تفاوت این اثر با کتاب‌های موجود در این زمینه (به زبان فارسی و انگلیسی) این است که در اثر حاضر به جنبه‌های بیوشیمیایی سرطان توجه بیشتری شده است.

با مطالعه فصل اول، خوانندگان اثر با مفاهیم و برخی اصطلاحات سرطان و همچنین با نشانه‌های سلول سرطانی و تغییراتی که به‌واسطه سرطانی شدن در سلول‌های سرطانی به‌وجود می‌آید، آشنا می‌شوند. فصل دوم اثر به معرفی عوامل خطر در مرحله آغازین و پیشرفت سرطان می‌پردازد. در این فصل همچنین سازوکار ایجاد جهش و نحوه تداخل عوامل سرطان‌زا با DNA شرح داده شده است.

در فصل سوم اثر به معرفی ژن‌هایی که در بروز سرطان دخیل هستند، پرداخته شده است. در این فصل با تأکید بر ژن‌ها و محصولات پروتئینی، مشارکت فرایندهای مختلفی را که به‌طور مستقیم و غیرمستقیم بر فرایند سرطان‌زایی تأثیرگذارند را معرفی می‌کند.

به‌دلیل اهمیت نقش ژن‌ها و محصولات پروتئینی آنها در تبدیل سلول‌های سالم به بدخیم، فصل چهارم این اثر به انکوژن‌ها و ژن‌های مهارکننده سرطان (تومور) اختصاص یافته است. در این قسمت همچنین مکانیزم عمل این ژن‌ها در فرایند سرطان‌زایی توضیح داده شده است. فصل ۵ به فرایند چرخه سلولی اختصاص یافته تا خوانندگان با تغییرات تقسیم و تکثیر سلول‌ها ناشی از سرطان آشنا شوند. با مطالعه این مطلب درمورد فرایند چرخه سلولی، درک ما از چگونگی تکثیر و گسترش سرطان بیشتر می‌شود. فصل ٦ این اثر به مسیرهای پیام‌رسانی سلولی[1] اختصاص یافته تا خوانندگان با نحوه انتقال پیام در شرایط سرطانی آشنا شوند. در این بخش همچنین با مولکول‌های شرکت‌کننده در مسیرهای پیام‌رسان سلولی و نحوه تعامل آنها در قالب شبکه پیام‌رسانی سلولی آشنا می‌شویم.

فصل ۷ به دو فرایند مهم سلولی و بافتی یعنی آنژیوژنز و متاستاز می‌پردازد که در گسترش سرطان و همچنین متاستاز نقش مهمی دارند. فصل ۸ به موضوع مرگ سلولی ناشی از آسیب‌های ژنتیکی و به‌طور ویژه به آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) می‌پردازد. در این قسمت مسیرهای ایجاد آپوپوپتوز و فاکتورهای دخیل در این فرایند نیز معرفی شده است.

بیومارکرهای سرطان با تأکید بر مارکرهای بیوشیمیایی و مولکولی در فصل ۹ کتاب معرفی شده‌اند. در این قسمت مزایا و معایب به‌کارگیری این مارکرها در تشخیص و درمان سرطان توضیح داده شده است.

در فصل ۱۰، سیستم‌ها و مدل‌های استاندارد و سیر تحول آنها به اختصار معرفی شده است. همچنین در این بخش علاقه‌مندان با روش‌ها و ابزار آزمایشگاهی که به‌طور رایج از آنها در تحقیقات سرطان استفاده می‌شود، آشنا می‌شوند. به‌علاوه این فصل به مطالب مربوط به تهیه و تجزیه و روش‌های مولکولی کار با نمونه‌های بیولوژیکی، که از بیماران سرطانی قابل تهیه است، می‌پردازد.

وظیفه خود می‌داند تا بدین‌وسیله از زحمات داوران محترم و همه همکاران و دانشجویان گرامی به‌ویژه سرکار خانم سارا نقدی و آقای یوسف الهایی، که در طراحی و تهیه تصاویر کتاب کمک نموده‌اند، و همچنین سرکار خانم عادله سلطانی که در تدوین و تکمیل این کتاب همکاری کرده‌اند، قدردانی نمایم. همچنین از مسئولان و کارشناسان شریف و صدیق انتشارات دانشگاه تربیت مدرس که در مراحل مختلف چاپ همکاری کردند سپاسگزاری نموده و توفیق روزافزون آنان را از درگاه خداوند متعال آرزو نمایم.

---

1. Signaling pathways

در پایان امیدوارم مطالب مندرج در این کتاب سودمند باشد و اینکه بدون شک اثر حاضر دارای اشکالات و نواقصی است که امیدوارم اساتید و دانشجویان گرامی اینجانب را از پیشنهادات و نظریات ارزشمند خود بهره‌مند نمایند.

دکتر عبدالامیر علامه

استاد گروه بیوشیمی بالینی

دانشکده علوم پزشکی- دانشگاه تربیت مدرس

تهران- ۱۳۹۹