

# سرطان و مکانیسم متاستاز آن

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## سرطان پستان (Breast)

هر سال ۱۸۶,۰۰۰ مورد جدید در آمریکا تشخیص داده می‌شود این سرطان شایعترین سرطان در میان خانمهاست که احتمال وقوع آن را ۱۰ درصد در زنان برآورده نموده‌اند. این سرطان علیرغم شیوع بالای آن عامل ۴۴,۰۰۰ مورد مرگ سالانه در آمریکا است.

### عوامل خطر

سابقه فامیلی، افزایش سن، آغاز زود هنگام دوره‌های خونریزی ماهیانه، یائسگی دیر هنگام، بچه نداشتن یا انجام اولین زایمان پس از ۳۰ سالگی و مصرف زیاد چربی

### نشانه‌های هشدار دهنده

وجود یک برجستگی در بافت سینه، هر گونه تغییر در شکل، رنگ یا texture پستان یا نوک آن، حساس شدن نوک سینه‌ها (۱)

### سرطان پروستات

دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در مردان به شمار می‌آید در آمریکا هر سال ۳۱۷,۰۰۰ مورد جدید کشف می‌شود و مرگ و میر آن در سال به ۴۱,۰۰۰ مورد می‌رسد.

### عوامل خطر

افزایش سن، مصرف چربی‌ها، سابقه

## سرطانهای شایع و مهلك

سرطان را بعد از بیماریهای قلب و عروق دومین عامل مرگ و میر در جوامع صنعتی به شمار آورده‌اند. شایعترین آنها را سرطانهای ریه، پستان، پروستات و کولورکتال ذکر کرده‌اند که ممکن است در جوامع مختلف ترتیب شیوع آنها تغییر کند هر چند همچنان شایعترین سرطانها به شمار می‌آیند. عوامل خطر (Risk factors) احتمالی برای هر یک از این سرطانها به قرار زیر است:

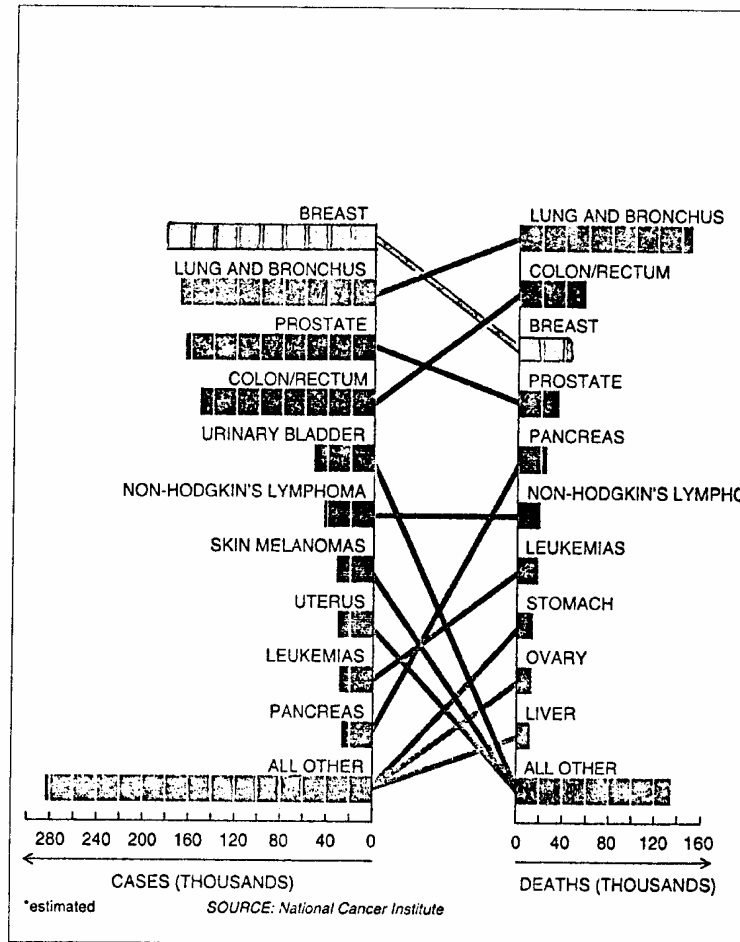
### سرطان ریه

مصرف دخانیات (در ۸۵ تا ۹۰ درصد موارد نقش سیگار قطعی است)، آلودگیهای شغلی (مواجهه با آزبست)، پرتوها، رادون

### نشانه‌های هشدار دهنده

سرفه‌های طولانی، دفع خلط خونی، تنفس صدادار، درد قفسه سینه یا شانه، تورم صورت و گردن، عود پنومونی و برونشیت.

سالانه ۱۷۷,۰۰۰ مورد جدید سرطان ریه در آمریکا تشخیص داده می‌شود و میزان مرگ و میر ناشی از آن در سال به ۱۵۸,۰۰۰ مورد می‌رسد (۱)



میزان وقوع سرطان و مرگ و میر ناشی از انواع آن (در سال ۱۹۹۳ در آمریکا)

توالت، دردناک شدن جریان دفع ادرار، درد در پشت یا لگن (۱)

### سرطان کولو-رکتال

در سال ۱۹۹۵ تعداد موارد جدید این سرطان به ۱۳۳,۵۰۰ رسیده است (۹۴,۵۰۰ مورد کولون

فامیلی، (در مردان سیاه‌پوست ۳۷ درصد بیش از سفیدپوستان رخ می‌دهد).

### علائم هشدار دهنده

ضعیف شدن جریان ادرار، قطع شدن جریان ادرار یا دشواری کنترل آن، مراجعه مکرر به



و ۳۹,۰۰۰ مورد رکتوم)، مرگ و میر آن در سال به ۵۵,۰۰۰ مورد می‌رسد.

### عوامل خطر

سابقه فامیلی، سابقه پولیپ یا بیماری التهابی کولون (IBD)، زندگی در مناطق صنعتی آلوده، عدم فعالیت فیزیکی (ورزش و تحرک بدنی)، مصرف زیاد چربی و استفاده از رژیمهای غذایی کم فیبر (۱).

\* \* \*

صرفنظر از نوع سرطان در اکثر موارد خطر عمده سرطان نه در تومور اولیه که در تومورهای ثانویه ناشی از متاستاز سلولهای تومور است.

ماهیت شوم متاستاز به خوبی شناخته شده است، یکی از مهمترین یافته‌ها در این مورد آن است که متاستاز یک فرآیند فعال و نه یک پیامد اتفاقی رشد تومور به شمار می‌آید.

روشن شدن مراحل متاستاز می‌تواند راهنمای مناسبی برای استراتژیهای درمانی باشد که بر متوقف ساختن تومور قبل از وقوع متاستاز مبتنی هستند. تولید نشانگرهای مطمئن و اختصاصی در حال گسترش است که می‌توان به کمک آنها متاستازهای کوچک را (در مرحله‌ای که فاقد هر گونه نشانه قابل ردیابی می‌باشند) شناسائی کرد (۲).

واژه متاستاز برای اولین بار توسط پزشک فرانسوی کلودرکامید در ۱۸۲۹ به کار رفت او اولین کسی بود که شواهد آناتومیک کافی بدست

آورد مبنی بر اینکه متاستازها به وسیله سلولهای سرطانی که وارد خون می‌شوند و بوسیله آن به نقاط دور دست بدن می‌رسند، ایجاد می‌گردد (۳).

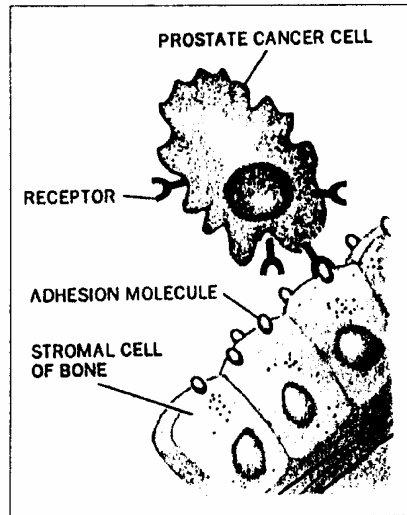
خوشبختانه باید خاطرنشان نمود که حتی وقتی سلول سرطانی به خون راه پیدا می‌کند، تشکیل تومور ثانویه قطعیت ندارد، این سلول باید از موانع عبیده‌ای بگذرد، به لایه درون یک مویرگ بچسبد، از آن لایه به شیوه‌ای خاص بگذرد، در این محل جدید در غشاء پایه ناحیه زیر اندوتلیال نفوذ کند و آنگاه به بافتهای اطراف تهاجم نماید و شروع به تکثیر کند. حدس می‌زنند که تنها یکی از ۱۰,۰۰۰ سلول سرطانی که به جریان عمومی خون می‌رسد، آنقدر زنده می‌ماند تا جای مناسبی در نقاطی دورتر از ناحیه تومور اولیه پیدا کند و در آنجا تومور متاستاتیک را تشکیل دهد (۲).

●● حدس می‌زنند که تنها یکی از ده‌هزار سلول سرطانی که به جریان عمومی خون می‌رسد، آنقدر زنده می‌ماند تا جای مناسبی در نقاطی دورتر از ناحیه تومور اولیه پیدا کند و در آنجا تومور متاستاتیک را تشکیل دهد. ●●

تومورها جریان خون خاص خودشان را با ترغیب ساخت عروق تازه (آنژیوژنز) القاء می‌کنند تا توده سلولی سریعاً رشد یابنده خود را تغذیه کنند. هر شاخه‌ای از درخت عروقی اطراف



بذر سلولهای سرطانی در بدن بیمار پراکنده شود (متاستاز بدهد)، تشخیص می‌تواند با استفاده از درمان مناسب به درمان قطعی منجر



شکل (۱): اتصال گیرنده‌های سلول سرطانی پروستات با ملکولهای مستقر در بافت استخوانی که منجر به تشکیل متاستاز در استخوان می‌شود.

شود. متاستاز در مورد بسیاری از انواع سرطان امکان تشخیص زود هنگام، فعلاً در دسترس نیست. البته در مورد سرطان پستان که شایعترین سرطان جنس مونث است می‌توان با انجام ماموگرافی هر ساله (برای گروههای پُرخطر) متوجه برجستگی‌های مشکوک شد. اگر بیمار خانمی ۵۵ ساله یا بالاتر باشد یک پاتولوژیست می‌تواند با نمونه برداری از بافت مشکوک که به کمک آسپیره کردن توسط

تومور جایگاهی بالقوه برای گریز سلولهای سرطانی به داخل جریان عمومی خون می‌تواند تلقی شود، عروق لنفاوی نیز محل خروج سلولهای بدخیم به حساب می‌آیند. در بیشتر موارد یک سلول سرطانی از قلب عبور می‌کند پیش از آنکه استراحتگاهی برای خود پیدا کند. ریه جایگاهی معمولی برای متاستاز بسیاری از سرطانهاست زیرا خون پمپ شده توسط قلب از مویرگ آن عبور می‌کند (۳). معمولاً سرطانهای پوست (ملانوما) به ریه متاستاز می‌دهند و سرطانهای روده (کولو-رکتال) از آنجا که جریان خونشان را به کبد می‌فرستند، معمولاً در آنجا نیز تشکیل متاستاز می‌دهند.

البته مسیر جریان خون تنها عامل متاستاز نیست مثلاً سرطان پروستات معمولاً به استخوان متاستاز می‌دهد این تمایل ممکن است نتیجه تمایل میان گیرنده‌های سلول سرطانی پروستات با ملکولهای در بافت استخوانی باشد (شکل - ۱) (۲).

این که سلولهای سرطانی در اندامهای دیگری غیر از آنچه که ذکر شد جایگزین می‌شوند علت آن است که در آن ناحیه شرایط مناسبی برای بقا و رشد خود پیدا می‌کنند. این شرایط می‌تواند حضور هورمون‌ها یا فاکتورهای ترغیب کننده رشد باشد که به گونه‌ای انتخابی تکثیر سلول را تحریک می‌کنند (۳).

باید توجه داشت که سرطان برخلاف تصور عامه مردم قابل علاج است مشروط بر آنکه به موقع تشخیص داده شود. در واقع قبل از آنکه



سوزن‌نهایی ظریف (Fine Needle Aspiration) انجام می‌شود، گستره‌ای تهیه و به کمک میکروسکوپ وجود سلول‌های بدخیم را تشخیص دهد اما پیش‌بینی سرنوشت بیمار - در صوت تایید بدخیمی - کار ساده‌ای نیست و به حوادثی سلولی بستگی دارد که مستقیماً قابل مشاهده نمی‌باشند: وقوع متاستاز و پراکنده شدن سلول‌های بدخیم می‌تواند موجب ایجاد تومورهای ثانویه بشود (۳). هنگامیکه درمان سرطان شکست می‌خورد اصلی‌ترین عامل متاستاز سلول‌های سرطانی هستند. پیش‌آگهی (پروگنوز) و انتخاب درمان برای بیشتر بیماران سرطانی بر اساس مرحله (Stage) بیماری آنها و متاستاز بالقوه سرطان تعیین می‌شود.

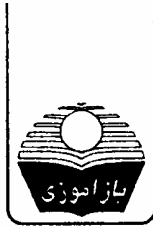
### 99 قبل از رها شدن سلول از تومور اولیه، بایستی پیوستگی سلول به توده کاهش پیدا کند. 66

در مورد ۷۰ درصد خانم‌های مبتلا به سرطان پستان، توده سلول سرطانی محدود به خود پستان بوده گره‌های لنفی آلوده نیستند (Node - negative). بخش عمده‌ای از این بیماران با برداشتن تومور اولیه بهبود پیدا می‌کنند. مطالعات رایج هیستوپاتولوژی نمی‌تواند آینده (Outcome) بیماری را در افراد «گره منفی» پیش‌بینی نماید اما پیشرفت آگاهی ما از پاتوژنز متاستاز می‌تواند ابزارهای نوینی فراهم کند که بوسیله آنها این مهم انجام شود. رگ‌زایی

(Angiogenesis) تومور به طور عام و تراکم رگ‌های موئین درون تومور به طور خاص، مثال خوبی از این ابزارها است.

تومور اولیه اگر بخواهد ابعادی فراتر از ۲-۱ میلی‌متر مکعب پیدا کند بایستی بتواند خون کافی برای تغذیه و رشد سلول‌های سرطانی فراهم نماید، به پدیده اخیر آنژیوژنز می‌گویند. این پدیده بوسیله ملکول‌های خاصی که از سلول‌های تومور و نیز سلول‌های میزبان رها شده‌اند القا می‌شود، افزایش شبکه عروقی اجازه رشد سریع تومور را می‌دهد در عین حال که احتمال ورود سلول‌های سرطانی را به جریان خون افزایش داده شرایط وقوع متاستاز را فراهم می‌نماید.

متاستاز که در آن سلول‌های سرطانی به اندام‌های دور از محل اولیه تشکیل تومور می‌رسند و در آنجا کانون جدید سرطانی را برپا می‌دارند یک فرآیند چند مرحله است که در شکل (۲) ملاحظه خواهید فرمود: ابتدا سلول سرطانی از توده توموری جدا شده و در داخل بستر عروقی اطراف تومور جاری می‌شود (مرحله a) به جریان عمومی خون می‌رسد و به سیر خود ادامه می‌دهد تا زمانیکه به یک بستر مویرگی رسیده متوقف شود. سلول‌هایی که در جریان این جابجائی زنده می‌مانند ممکن است به داخل دیواره عروق ناحیه استقرار نفوذ نمایند و موجب تهاجم به بافت‌های اطراف عروق شوند و آنگاه تکثیر خود را آغاز کنند (مرحله b). توده توموری جدید می‌تواند القاء



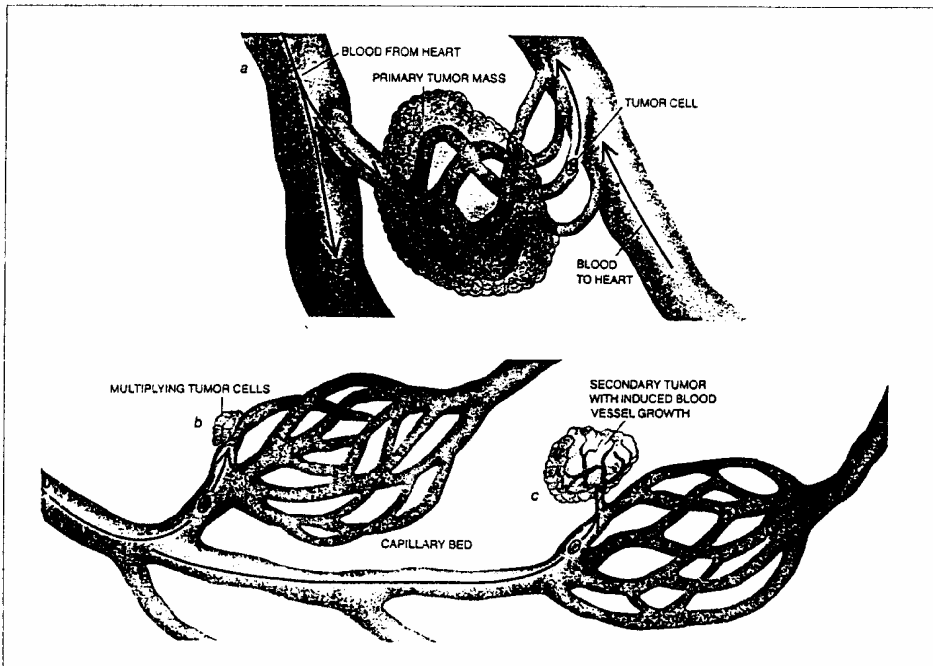
رشد درونی سلولهای اندوتلیال عروق یا مویرگهای پیشین است. در شکل (۲) چگونگی شکل‌گیری عروق تازه نشان داده شده است که می‌توان آنرا پیامد رها شدن تعداد زیادی «پپتاید‌های سازنده رگ» دانست. این پپتاید‌ها ممکن است به وسیله سلولهای توموری و یا سلولهای التهابی میزبان آزاد شوند.

ارتشاح (Infiltration) توده توموری به عروق جدید که نسبت به عروق معمولی نشت‌پذیری بیشتری دارند موجب ایجاد محرکی برای رشد

کننده رشد شبکه جدیدی از رگها برای تغذیه سلولهای در حال تکثیر شوند (۳).

### گسترش شبکه‌های جدید عروقی و رگ‌سازی

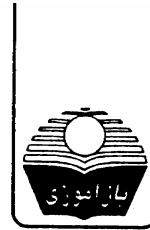
رشد توده توموری بیش از ۲ میلی‌متر مکعب (که از نظر بالینی غیرقابل ردیابی و تشخیص است) بوسیله انتشار غیرفعال (Passive) مواد مغذی قابل حصول نیست بلکه به شکل‌گیری عروق خونی جدید نیاز دارد. این امر مستلزم



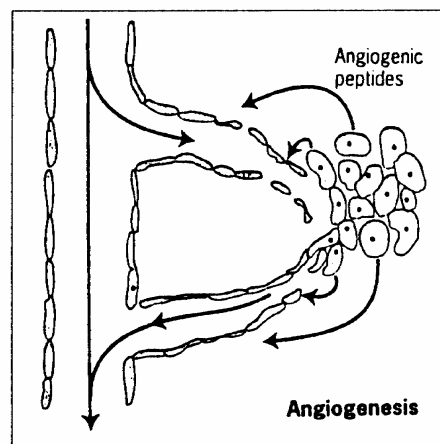
شکل ۲: a - حرکت یک سلول سرطانی از یک تومور اولیه بوسیله جریان خون

b - استقرار سلول در یک شبکه ظریف عروقی

c - تشکیل شبکه عروقی و تولید تومور ثانویه در محل جدید



تومور و دستیابی آسان سلولهای سرطانی به جریان خون خواهد شد. در تعدادی از برخی‌های Solid، رابطه مستقیمی میان رگهای میکروسکوپی حاشیه تومورهای اولیه با متاستاز بعدی و پیش‌آگهی بیماری وجود دارد.



شکل ۳- طناب تازه‌ای از سلولهای اندوتلیال بوسیله پپتیدهای رگ‌ساز به سمت توده توموری جذب می‌شوند. آناستاموز این حلقه‌های عروقی و مرتبط شدن آنها بهم موجب برقراری جریان خون تغذیه‌کننده سلولهای سرطانی می‌شوند.

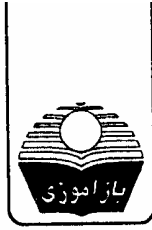
درمانی که با هدف جلوگیری از گسترش شبکه تازه عروق و یا تخریب عروق خونی تومور صورت بگیرد می‌تواند از جهت محدود کردن رشد سرطان امید آفرین باشد (۵).

### از دست رفتن پیوستگی و اتصال سلول به توده سرطانی

قبل از رها شدن سلول از تومور اولیه (از طریق ارتشاح به بافت‌های احاطه‌کننده تومور یا به داخل جریان خونی / لنفی) بایستی پیوستگی سلول به توده کاهش پیدا کند. این اتصال سلولی به واسطه یک ملکول سلول چسبان همسان یا CAM (Cell Adhesion Molecules) انجام می‌گیرد که مهمترین این ملکول‌ها یک گلیکوپروتئین میان‌غشائی به نام Cadherin می‌باشد که یک توانائی وابسته کلسیم برای وساطت تجمع سلولی دارند. کادرین‌های مختلف از نظر ساختمانی شباهتهائی با هم دارند. کادرین اپتیلیالی (EC) مهمترین CAM ظهور یافته توسط کارسینوما می‌باشد. مطالعه بر روی انواعی از تومورها نشان داده که از بین رفتن تجلی EC و از دست رفتن افتراق با توان تهاجم و متاستاز ملازمت دارند. اخیراً پی برده‌اند که کمبود یا نبود ظهور EC با کاهش بر زیستی (Survival) بیماران مبتلا به سرطانهای پروستات، کولورکتال و سر و گردن همراه بوده است. اگر در بررسی‌های بعدی این یافته‌ها تایید شوند، آزمایش‌های معمول بافت‌شناسی در مورد تجلی EC موجب تهیه اطلاعات سودمندی در مورد پیش‌آگهی بیماری خواهد بود (۵).

### تعامل (تداخل) سلولهای ایمنی با سلولهای تومور

از مدتها قبل روشن بود که متاستاز مسئول



اتصال سلول به ماتریکس خارج سلولی (شکل ۶).  
(بخش فوقانی تصویر).

● پس از استقرار سلول‌های سرطانی در مسیر مویرگ‌های اندام‌های دور بایستی آنها بتوانند به بیرون رگ راه پیدا کنند. ●

اگر یک سلول نتواند به سایر سلول‌های مجاور خود متصل شود، ممکن است حالت مهاجمی بیشتری داشته به درون ماتریکس فرو رود (قسمت میانی تصویر). اگر سلول نتواند خود را به ماتریکس برون سلولی بچسباند احتمال دارد که از جایگاه اصلی خود جدا شود در این صورت اگر اشتباهاً به ماتریکس متفاوتی وصل شود، در فرآیند apoptosis (خودکشی سلولی) از بین خواهد رفت (۲).

تهاجم و دست اندازی سلول سرطانی فرآیندی پیچیده است که اجازه گریز سلول سرطانی را از جریان خون و تثبیت مهاجم و متاستاز آنرا به بافت‌های مجاور فراهم می‌نماید. در بدو امر سلول سرطانی، سلول‌های اندوتلیال را (که پوشاننده بستر عروقی هستند) وادار به واکنش از طریق آشکار کردن پروتئین‌های ماتریکسی با نام غشاء پایه (Basement Membrane) می‌کند (a).

آنگاه سلول سرطانی از طریق ملکول‌های خاص خود را به غشاء پایه زیر اندوتلیال متصل می‌نماید (مرحله b). پس از این مرحله سلول سرطانی با ترشح

تعدیل پاسخ‌های ایمنی می‌باشد امری که با عبور سلول‌های منفرد از جریان خون بر اثر تداخل با سلول‌های افکتور ایمنی پدید می‌آید. نقش گیرنده‌های متعدد سطحی در پاسخ سیستم ایمنی به سلول‌های تومور (شکل ۴) نه تنها منجر به حدس چگونگی اجتناب از پراکنده شدن سلول‌های سرطانی یا برانداختن این پاسخ ایمنی گردید بلکه چهار چوبی ضروری برای پروتکل‌های نوین ایمونوتراپی تهیه کرد.

بنابراین فقدان آنتی‌ژن‌های دسته اول (MHC - I) یا لیگندهای CAM - I روی سلول‌های سرطانی می‌تواند به اندازه فقدان آنتی‌ژن‌های تومور در نظارت ایمنی کار ساز باشد اعاده تجلی این ملکولها در سطح سلولی تومور ممکن است این مکانیسم گریز را بی‌نتیجه بگذارد (۵).

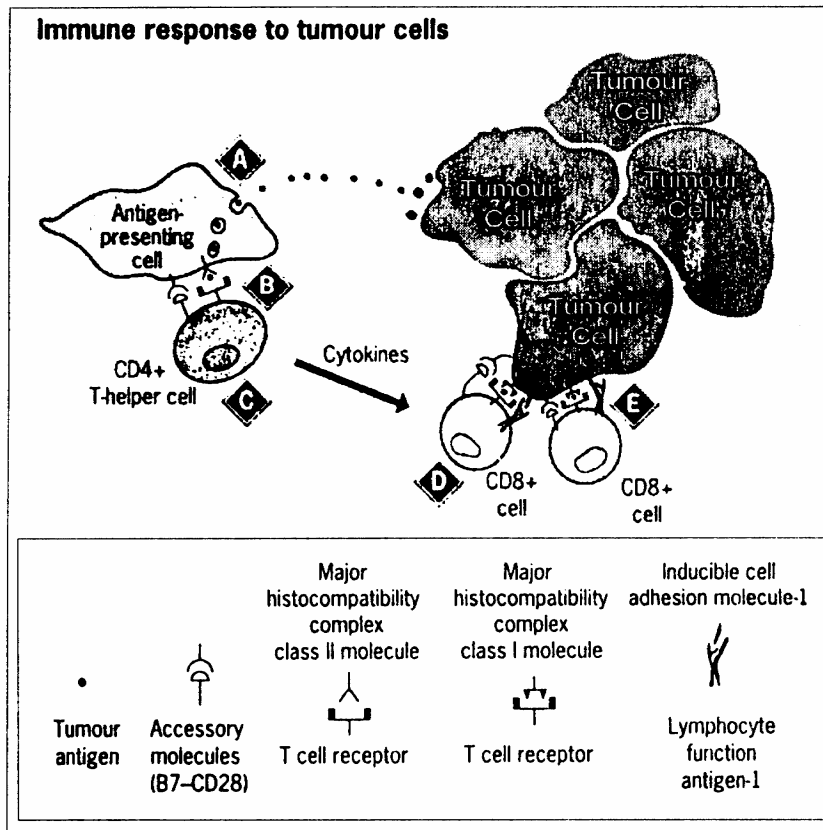
### تعامل سلول اندوتلیال و سلول تومور

پس از استقرار سلول‌های سرطانی در بستر مویرگ‌های اندام‌های دور بایستی آنها بتوانند به بیرون رگ راه پیدا کنند. این فرآیند شبیه انتشار لکوسیتها از مکان‌های التهابی است و گیرنده‌های چسبان (چسباننده) نقش مهمی در تعیین رفتار سلول‌های متاستازی تومور ایفا می‌کنند.

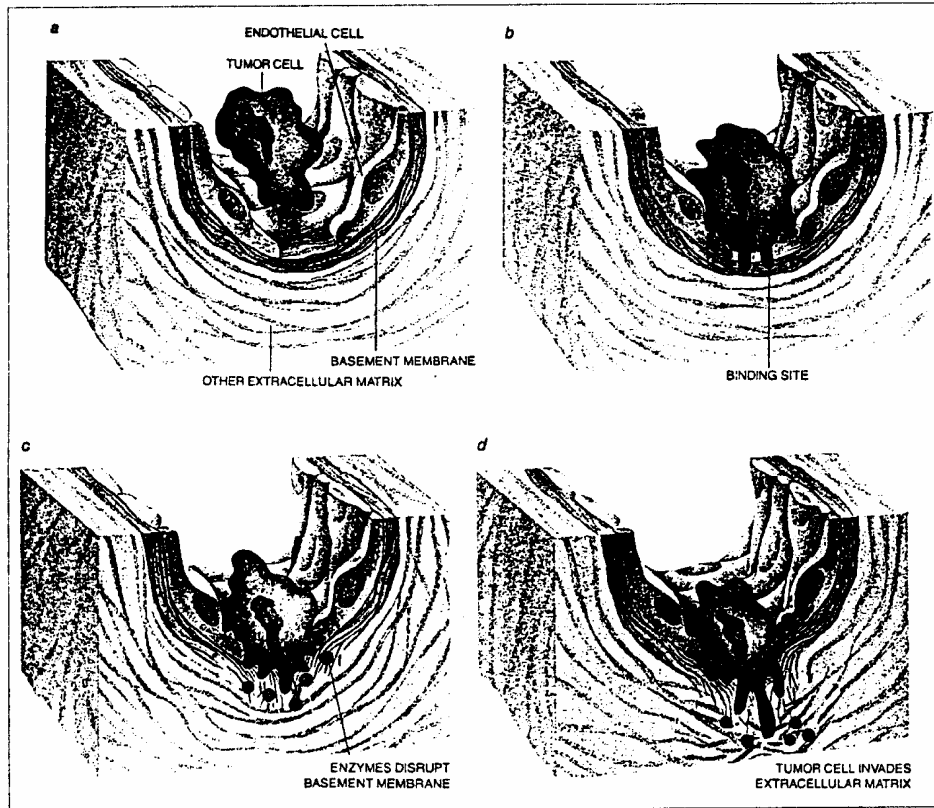
### چسبیدن و اتصال سلولها

چسبیدن سلولی یک ترمز حیاتی برای مهاجرت سلول‌های نرمال است. این چسبیدن به دو صورت است، چسبیدن سلول به سلول و





- A- آنتی ژن محلول که از سلولهای در حال مرگ تومور آزاد می شود توسط سلولهای ارائه کننده آنتی ژن برداشت می شود.
- B- آنتی ژن پیش گفته به سلولهای هلیپر- T در نوع  $CD_4+$  و از طریق ملکولهای MHC - II (Major Histocompatibility Complex) عرضه می شود.
- C- سلولهای  $CD_4+$  فعال شده و سایتوکین ها را آزاد می سازند.
- D- سایتوکین های آزاد شده موجب تکثیر سلولهای T از نوع  $CD_8+$  می شوند که بوسیله تشخیص پپتیدهای آنتی ژنیک، سنتز شده به طریق اندوژن، فعال شده بودند. آنتی ژن های فوق توسط مولکولهای MHC - I عرضه شده بود.
- E- سلولهای  $CD_8+$  کنترل کننده بقا سلولهای توموری انتشار یافته هستند.
- شکل ۴: پاسخ سیستم ایمنی به سلولهای توموری



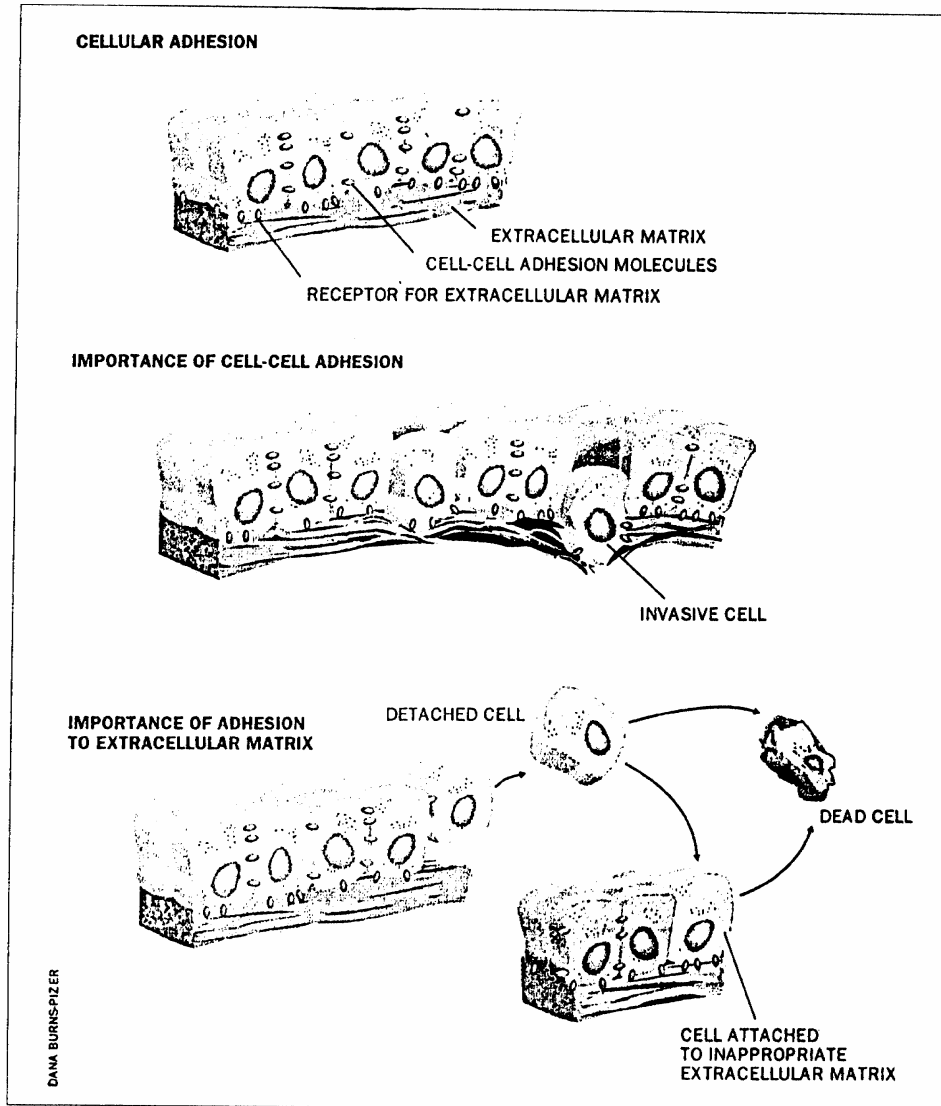
شکل ۵: مراحل مختلف فرایند تهاجم به بافت‌های مجاور توسط سلول سرطانی نشان داده شده است.

سلول سرطانی را به بافت‌های عمقی رقم می‌زند. متالوپروتئینازها آنزیم‌هایی هستند که توسط سلول‌های سرطانی ترشح می‌گردند و نقش اساسی در فرآیند تهاجم ایفا می‌نمایند. این آنزیمها در حال عادی غیرفعال هستند زیرا جایگاه فعال آنها پوشیده است. در هنگام لزوم بخش پوشاننده کنار می‌رود و جایگاه فعال

آنزیم‌هایی پروتئین‌های ماتریکسی رگ را می‌شکافد و سوراخی در آن ایجاد می‌کند (مرحله c) و بالاخره و متعاقب این زمینه چینی‌ها سلول سرطانی به داخل حفرات ایجاد شده نفوذ و شروع به تولید آنزیم‌های بیشتری می‌کند که به نفوذ و رسوخ بیشتر سلول سرطانی در لایه‌های عمقی تر از غشاء پایه می‌انجامد (مرحله d) و ورود

تقسیم می‌کند. در مقابل در بدن ملکولهای بازدارنده بافتی متالوپروتئیناز (TIMPs) وجود

آشکار می‌گردد. در این وضعیت آنزیم به ملکولهای کلاژن متصل شده آن را به قطعاتی



شکل (۶)



حفاظت از تخریب اضافی این بافتها ایفا نمایند. نکته جالب آنکه خود سلولهای تومور نیز قادر به تولید TIMP می‌باشند یعنی سلول بدخیمی که متالو-پروتئیناز تولید می‌کند بازدارنده آنرا نیز تولید می‌نماید. در صورتیکه میزان ملکولهای آنزیم بیش از مهارکننده‌ها باشد مسئله تهاجم به بافتهای مجاور مطرح می‌گردد. علاوه بر آنچه ذکر شد TIMP-2 دارای توانائی بیشتری نیز هست: مهار تشکیل عروق جدید، که برای تغذیه تومور ثانویه ضروری است (۲). اخیر محققین توانستند دریابند که در موشهایی که دارای تومور متاستاز داده بودند یکی از ژنها وجود ندارد یا غیر فعال است. وظیفه این ژن تولید پروتئینی است که در موشهای گرفتار متاستاز وجود نداشت یا کارآرایی لازم را نمی‌توانست نشان دهد در حالیکه در گروه موشهایی که این پروتئین به مقدار زیاد وجود داشت یا فعال بود اثری از متاستاز مشاهده نشد. پروتئین ضد متاستاز را nm23 نامیدند (23: non-metastatic). پیگیری این مسئله توسط مراکز تحقیقاتی متفاوتی نشان داد که پائین بودن میزان nm23 با وقوع متاستاز و کاهش شانس بقا همراه است (شکل ۷).

به طوری که در شکل (۷) نشان داده شده محور عمودی درصد شانس بقا مبتلایان به سرطان پستان و در محور افقی زمان (سال) ذکر گردیده است. برای بیمارانی که سطح nm23 در سلولهای توموری آنها بالا باشد احتمال زندگی بالا می‌رود. این بیماران متاستازهای محدودی

دارد که بوسیله سلولهای تضعیف کننده تهاجم ترشح شده و با مهار آنزیم مانع تخریب کلاژن می‌گردند (۲).

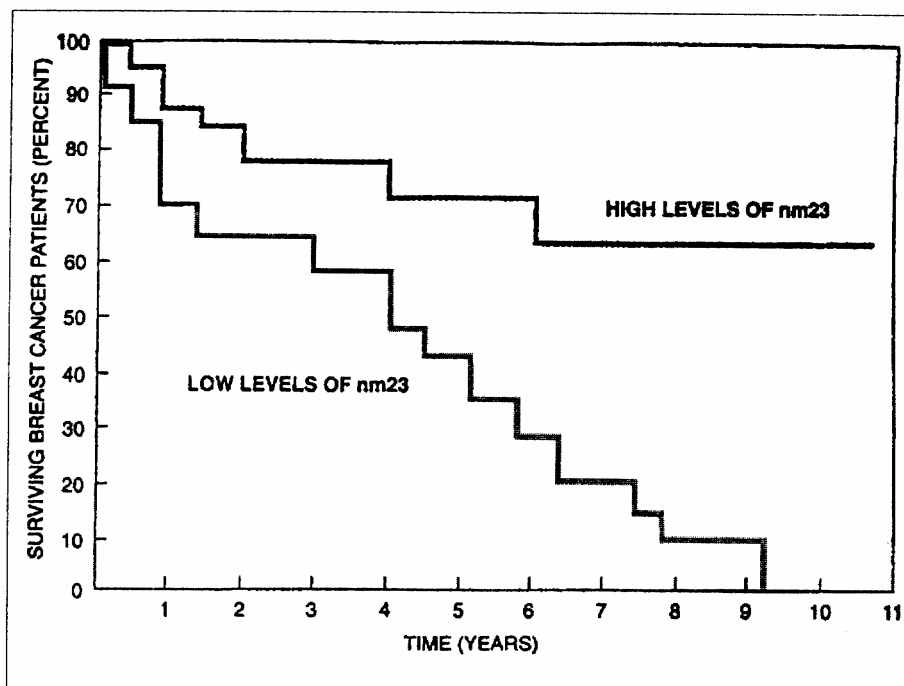
مراحل سه گانه تهاجم سلول سرطانی که شامل اتصال، تغییرات آنزیمی و بالآخره مهاجرت است به بیانی دیگر سلول مهاجم سرطانی بایستی به صورتی هماهنگ یک تونل حفر کند، به دیواره‌های آن چنگ بزند و به عمق آن بخزد. در مقابل چنین وضعیتی ژنهای وجوددارند که محصول فعال شدن آنها کمک به فرآیند متاستاز است. آنزیمهای پروتئین شکافی مثل متالوپروتئینازها (که بالا رفتن میزان آنها در تومورها مرتبط است با گسترش تهاجم سرطان به بافتهای دیگر و نیز متاستاز) را که تاکنون ۸ نوع آن شناخته شده است: می‌توان به وسیله آنتی‌بادی‌هایی که به طور انتخابی توان توقف فعالیت انواع به خصوصی از این آنزیمها را دارند، از کار انداخت و عمل متاستاز را به توقف کشانید.

یک ملکول متالو-پروتئیناز هنگامی فعال می‌شود که شکل فضائی ملکول آن به گونه‌ای مطلوب تغییر یابد از این رو می‌توان ملکولی ارائه نمود که با ممانعت از این تغییر شکل قادر به انسداد و مهار فعالیت آنزیم مذکور باشند از این بازدارنده‌ها با اسم عمومی «بازدارنده‌های بافتی متالو-پروتئیناز» یا TIMPs\* یاد می‌کنند. تاکنون ۲ بازدارنده TIMP - 1 و TIMP - 2 شناخته شده‌اند. TIMPs تولید شده در بافتهای نرمال مثل غضروف و استخوان ممکن است نقش مهمی در



میزان nm23 می‌تواند یک شاخص مهم برای درمان سرطان به شمار آید و از آن مهمتر از وجود متاستازهای مخفی و بدون علامت خبر دهد (۳).

دارند و پیش‌آگهی آنها خوب است. در مقابل اگر محتوی nm23 سلول توموری پائین باشد وقوع مرگ و میر بیشتر و سریعتر است که دلیل آن وجود متاستازهای بسیار می‌باشد. از این رو



شکل (۷)

منابع:

1. Rencic & Rusting R. Twelve Major Cancers  
Sci. Am. Sep. 96: 92 - 94
2. Ruoslahti E. How cancer spread  
Sci. Am. Sep. 96: 42 - 46
3. Liotta LA. Cancer cell Invasion and Metastasis  
Sci. Am. Feb. 92: 34 - 41
4. Ellis LM. & Fidler IJ. Angiogenesis and breast cancer metastasis. The Lancet Aug. 12 95: 388 - 9
5. Hart IR. Mechanisms of Metastasis.  
Medicine 95: 414 - 416

زیرنویس:

\* Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMPs)