

## گره‌گشایی ریشه‌های سرطان

ترجمه: دکتر محمود بهزاد: انجمن داروسازان کیلان

اخيراً مدارکی به دست آمدند که تغیرات های مربوط به چکوتکی بدخیم شدن سلول ها را، که مدت ها مورد قبول بوده اند، به چالش می طلبند و راههای جدیدی برای متوقف ساختن تومورها پیش از گسترش آرایه می دهند.

مجموعه‌ای از عوامل زیان‌بار و رویدادهایی باشد که سلول‌های معمولی تن انسان تندرنست را بدخیم سازد، یعنی دارای رشدی چون علف‌های هرز شوند و در نقاطی غیرطبیعی بدن برویند. علت سرطان در این تراز کاملاً مرموز نیست. حقیقت این است که مخصوصان علم ژنتیک مطمئن بودند که علم پاسخ نهایی را یافته است: سرطان نتیجه جهش‌هایی انباشتی است که جایگاه‌های خاصی از DNA سلول را تغییر می‌دهند و پروتئین‌های گُد شده را به وسیله ژن‌های مرتبط با سرطان در آن جایگاه‌ها عوض

چه چیز سرطان به وجود می‌آورد؟ بیشتر مردم خواهند گفت دود توتون. احتمال دارد که از مصرف زیاد الکل، نور آفتاب یا گوشت کباب شده، عفونت ویروسی گردن رحم و یا پنبه نسوز هم نام ببرند. مسلماً همه آن‌ها رابطه‌ای تنگاتنگ با سرطان دارند ولی علت ریشه‌ای نیستند. بسیار کسان در معرض این سرطان‌ها قرار دارند، با وجود این فقط اقلیتی گرفتار تومورهای خطرناک می‌شوند. تعریف علت، آن است که همیشه باعث معلول می‌شود. علت بی‌واسطه سرطان باید قاعده‌ای

توموری مهاجم، مخالفت می‌کنند. چالشگرها با این نظریه در حال بحث می‌باشند که بیماری حاصل یک حالت معین ژنتیکی است و اظهار می‌دارند که بهتر است سرطان را نتیجه فرآیندهای درهم و برهم و همچنین آمیزهای از قانون مورفی و قانون داروین به حساب آوریم: هر چیز که بتواند در یک محیط رقابتی به راه غلط برود، آن که بهتر سازگار شده است باقی می‌ماند و به زندگی ادامه می‌دهد.

تئوری‌های جدید با وجود آن که اصل مشترک دارند، درباره انواع درمان‌های موثر، پیشگویی‌های متفاوت می‌کنند. بعضی کسان خاطرنشان می‌سازند که بسیاری از سرطان‌ها را می‌توان با غربالگری بهتر و تغییر نحوه تغذیه و داروهای جدید یا حتی با داروهای قدیمی مثل آسپرین، پیشگیری کرد. دیگر تئوری‌ها به این امیدها با دیده تردید می‌نگرند.

### تشان‌های بدخیمی

یک تئوری عملی سرطان باید بتواند توضیح دهد که چرا سرطان عمدتاً بیماری سالخوردگی است و چرا باعث مرگ همه نمی‌شود. یک فرد ۷۰ ساله تقریباً ۱۰۰ برابر فردی ۱۹ ساله احتمال ابتلا به بدخیمی دارد. با وجود این بیشتر مردم در سالخوردگی دچار بدخیمی می‌شوند بدون آن که سرطان گرفته باشند.

زیست شناسان برآورده می‌کنند که بیش از ده میلیون میلیارد ( $10^{15}$ ) سلول باید در مدت ۸۰ ساله زندگی همکاری کنند تا آدمی را تدرست نگه دارد. اگر هر یک از آن سلول‌های پُرشمار بتواند توموری به وجود آورد، چرا کمتر از نیمی از جمعیت سلول‌های سرطانی باید جمع شوند تا

می‌کنند. دو نوع جهش بر روی ژن‌های سرطان اثر می‌کنند. یک نوع آن بازدارندهای تومور می‌باشند و تقسیم سلولی را محدود می‌کنند و ژن‌ها را پیوسته ناتوان می‌سازند. نوع دوم که به سرطان زا معروفند، رشد - به سخن دیگر تقسیم سلولی - را تحریک می‌کنند. جهش‌ها، سرطان‌زاها را در یک حالت فعل از کار باز می‌دارند. بعضی از پژوهشگران آن را هنوز مسلم می‌پنداشند که این گونه تغییرات پیشرفت رشد، که بر روی تعداد کمی از ژن‌های سرطان رخ می‌دهد، نخستین رویداد و علت ریشه‌ای هر سرطان انسانی است.

ولی دیگر پژوهشگران، از جمله محدودی از تومورشناسان برجسته آن تئوری را به چالش طلبیده‌اند. کسی در این شک نمی‌کند که سرطان یک بیماری DNA است. ولی وقتی زیست‌شناسان تومورها را تا ریشه‌های آن‌ها ردیابی کردند، کشف نمودند که بسیاری از دیگر ناهنجاری‌ها در درون هسته‌های سلول‌هایی می‌باشد که هنوز سرطانی نشده‌اند. کروموزوم‌های کامل که هر یک ۱۰۰۰ ژن یا بیشتر دارند، غالباً ناپدید می‌گردند یا به طور کامل دو برابر می‌شوند. قطعاتی از کروموزوم‌ها غالباً درهم و برهم می‌شوند، کوتاه یا به هم متصل می‌گردند. مواد اضافی شیمیابی به DNA یا به پروتئین‌های هیستون که دور آن می‌پیچد، به نحوی ژن‌های اصلی را، با فرآیندی کاملاً عکس جهش، سرکوب می‌کنند.

مدارک جمع‌آوری شده باعث پیدایش سه فرضیه شده‌اند که، با اعتقاد درباره این که چه تغییراتی ابتدا ظاهر می‌شوند و چه ناهنجاری‌هایی در طول چند دهه تبدیل سلول بافتی متعارف به یک سلول و اعقاب آن به

سرطانی چنان سخت به وجود آورند که توجه پزشک را جلب نماید؟

یک توضیح این است که یک سلول باید چند مهارت خارق العاده برای بدخیم شدن کسب کند. به گفته رابرت ا. و این برگ از انجمن وايت‌هد، انستیتوی تکنولوژی ماساچوست «پنج یا شش سیستم تنظیم کننده متفاوت باید مختل شوند تا سلولی معمولی سرطانی شود». در یک مقاله مروری که در نوامبر گذشته به وسیله اوو ویلیام سی. هاهن از انجمن دانا-فاربر انستیتوی سرطان در بوستون ارایه شده بود، خاطرنشان شد که تمامی سرطان‌های کشنده دست کم شش قابلیت خاص نشان می‌دهند. مثلًا سلول‌های سرطانی در موقعیت‌هایی که سلول‌های معمولی انتظار پیامی شیمیایی را می‌کشند - مثل یک همسایه آسیب دیده - هم‌چنان به تقسیم ادامه می‌دهند و این پیام‌های رشد را به نحوی جعل می‌کنند. سلول‌های تومور، به عکس، باید از دستورهای «متوقف ساختن تقسیم» که بر اثر فشار آوردن به بافت‌های مجاور و مکانیسم‌های داخلی سالخوردگی می‌رسند، غافل باشند.

تمامی سلول‌های سرطانی با DNA خود به نوعی مشکل جدی دارند و وقتی بارها تکثیر می‌یابند بسیاری از سلول‌های کلی آن‌ها از رگ‌های خونی که بدان‌ها اکسیژن و غذا می‌رسانند بیرون می‌روند. این گونه استرس‌ها سبب بروز مکانیسم خودتخریب در سلول‌های سالم می‌شوند.

سلول‌های تومور برای اجتناب از این خودکشی، راهی پیدا می‌کنند بدین شکل که سلول‌های مجاور رگ‌های خونی را به تدارک زیرساختی که برای رشد نیاز دارند، وادر می‌سازند.

پنجمین قدرت عظیمی که تقریباً همه سرطان‌ها کسب می‌کنند، فناوری پذیری است. تقسیم شدن سلول‌های معمولی آدمی وقتی کشت داده می‌شوند، بعد از ۵۰ تا ۷۰ نسل متوقف می‌گردند. این بیش از تکثیری است که یک فرد حتی در ۱۰۰ سال زندگی سالم انجام می‌دهد. ولی اکثریت قریب به اتفاق سلول‌های تومور به علت نقص ژنتیکی به سرعت می‌میرند. بنابراین آن‌ها که زنده می‌مانند باید به صورتی نامحدود تکثیر یابند تا تومور بتواند رشد کند. سلول‌هایی که باقی می‌مانند، با دستکاری تلومرهاخود (مجتمع‌هایی از DNA که فاقد ژن و پروتئینی هستند و دو انتهای هر کروموزوم را حفظ می‌کنند) این عمل را انجام می‌دهند. تومورهای دارای این پنج قدرت، مزاحم‌اند ولی کشنده نیستند. ششمين خصوصیت این است که توان تجاوز به بافت‌های مجاور را دارند و سپس به بخش‌های دور بدن متاستاز می‌کنند و این عمل است که به سرطان خصوصیت مرگ‌زاوی می‌دهد.

**اگر به تومورهای سفت افراد بالغ  
بنگرید، بیشتر آن‌ها چنان به نظر  
می‌رسند که گویند کسی بمی‌در  
همسته آن‌ها قرار داده است.  
(ویلیام سی. هاهن انستیتوی  
دانافاربر سرطان)**

تجاوز موضعی را می‌توان با جراحی برداشت ولی باید خاطرنشان ساخت که از هر ۱۰ مورد مرگ به علت سرطان ۹ مورد نتیجه متاستازها می‌باشد.

فقط محدودی از سلول‌های تومور ظاهر آین قدرت را کسب می‌کنند که از توده اولیه جدا شوند و با جریان خون پراکنده گردند و کلنی جدیدی در عضوی دیگر، جدا از عضو خود، به وجود آورند. متأسفانه زمانی که بیماری کشف می‌شود بسیاری از سرطان‌ها متاستاز داده‌اند به عنوان مثال در ایالات متحده ۷۲ درصد سرطان‌های ریه و ۵۷ درصد سرطان‌های قولون و راست روده و ۳۴ درصد پستان، پس از آن پیش آگهی غالباً آندوهباراند.

### ترتیب آشتفتگی

پزشکان زمانی می‌توانند زودتر متوجه وجود تومور شوند که دانشمندان بتوانند پس از نخستین حمله سرطان‌زاها یا بعضی از رویدادهای بد ریست شیمیابی به ردیابی مراحلی توفیق یابند که سلول‌ها در سرایشی سقوط به سرطان طی می‌کنند. پژوهشگران عمده‌ای بر سرویژگی‌های سلول‌های بیمار شده‌ای توافق دارند که سرطانی می‌شوند ولی آنچه سخت مورد بحث است نیروی پیش برند و ترتیب آشتفتگی‌ها است.

بیست و پنج سال نظر غالب این بود که تومورها بر اثر وقوع جهش‌ها و گسترش آن‌ها به وجود می‌آیند. آسیب ژنتیکی یک سلول، یا ژن بازدارنده تومور را حذف یا متابلشی می‌کند (APC و p53، Rb1) شناخته‌ترین آن‌ها هستند) بدین شکل از ساخته شدن پروتئینی جلوگیری می‌نماید که معمولاً یکپارچگی ژنوم و فرآیند تقسیم سلولی را تامین می‌کند. یا این که جهشی فعالیت یک سرطان‌زا را افزایش می‌دهد (مثل C-fos، BRAF یا C-erbB2) که پروتئین‌های آن‌ها تکثیر سلول را تحریک می‌کنند.

۱۴ / رازی. سال پانزدهم، شماره ۱، بهمن ۸۲

تغییراتی که به ژن‌های سرطان دست می‌دهند، سلول را صاحب یک یا چند قدرت خارق‌العاده می‌کنند و بدان توان ترکیب با همسایگان را می‌دهند. سلول با این عمل ناهنجاری‌های توالی DNA را به اععقاب خود، که به نوعی ارتش کلون شده تبدیل می‌گردد و با حداقل ظرفیت خود رشد می‌کند، انتقال می‌دهد. سرانجام یک جهش تصادفی دیگر حاصل در یک ژن سرطان، مانع دیگری را از پیش پا بر می‌دارد و رشد انفارجاري دیگری را باعث می‌شود.

سلول‌ها معمولاً دو نسخه از هر کروموزوم دارند یکی از پدر و دیگری از مادر، در نتیجه صاحب دو عدد از هر ژن (یا ال) می‌باشند اما مرد استثنائی یک کروموزوم X و یک کروموزوم Y دارد. پیدایش یک جهش فقط در یک ال کافی است که یک سرطان‌زا را برای همیشه فعال سازد. ولی به هر دو ال یک ژن بازدارنده جهش دست می‌دهد. ۴-۱۰ جهش در ژن‌های مناسب هر سلول را تبدیل می‌کند. یا همان‌گونه، این برداشت تئوری است.

مدل ژن جهش یافته مورد قبول همگان قرار گرفته است زیرا آنچه را که دانشمندان در آزمایش‌های مهندسی ژنتیک خود روی موش و سلول‌های کشت شده انسان دیده‌اند را به خوبی توضیح می‌دهد. ولی تکنولوژی‌های جدید به سلول‌های سرطانی و پیش از ابتلا به سرطان را مستقیماً از مردم به دست آورند. بسیاری از مشاهدات جدید ظاهرآ علیه این نظریه گواهی کرده‌اند که پیدایش جهش‌ها در محدودی از ژن‌های مخصوص، ریشه همه سرطان‌ها است.

### پدیده‌هایی که توضیح داده نشده‌اند

محمد الحاجی و همکاران از دانشگاه میشیگان در Ann Arbor در ماه آوریل گزارش داده‌اند که نشان‌های مشخصی از دسته کوچکی از سلول از سرطان‌های پستان یافته‌اند که می‌توانند تومورهای جدید به وجود آورند. تعداد محدودی مثلاً ۱۰۰ تا این نوع سلول را وقتی به موش فاقد سیستم ایمنی تزریق کردند، به سرعت بیماری را بدان انتقال دادند. ده‌ها هزار سلول دیگر که از بدخیمی همان پستان به دست آورده بودند ولی فاقد آن نشان‌ها بودند، نتوانستند بیماری را انتقال دهند. جان ای. دیک زیست شناس دانشگاه تورنتو که سلول‌های مشابهی برای لوسمی شناخته بود می‌گوید: «این نخستین سلول تومورسازی است که از این نوع سرطان به دست آمده است.»

دیک می‌گوید: «مسئله ناراحت‌کننده این است که فقط محدودی از سلول‌های تومور مسؤول رشد و متاستاز بوده و بیماری و مرگ بیمار را باعث می‌شوند. اگر در مورد آدمی و موش اثبات شود، تئوری ژن جهش یافته سرطان با مشکل رو به رو می‌شود بدین معنی که اگر جهش‌ها که عیناً از سلولی به اعقاب آن می‌رسند و بدانها قدرت می‌بخشند در این امر مداخله دارند آیا همه کلون شده‌ها نباید قدرت برابر داشته باشند؟

حقیقت این است که بیشتر تومورها مجموعه‌ای از کلون‌های نظری نیستند. بلکه به عکس، بررسی‌های دقیق بلوغ ژنتیکی شگفت‌انگیزی را در سلول‌های آن‌ها نشان داده‌اند و بعضی از آن‌ها چنان با سلول‌های متعارف آدمی و همچنین با یکدیگر تقاضوت دارند که می‌توان آن‌ها را به درستی انواع جدید خواند.

ظاهرآ محدودی از ژن‌های مربوط با سرطان مثل p53 در اغلب تومورها جهش می‌یابند. ولی بسیاری دیگر از ژن‌های سرطان فقط در بخش کوچکی از اقسام سرطان، در اقلیتی از بیماران یا تعداد کمی از سلول‌های درون تومور تغییر می‌کنند. Davioli Sidransky و همکاران از دانشگاه جان هاپکینز دانشکده پزشکی، DNA ۴۷۶ تومور گوناگون را مورد آزمایش قرار دادند و در ماه آوریل گزارش دادند که سرطان زای BRAF در دو سوم سرطان‌های پاپیلاری تیرویید تغییر یافته بودند. ولی در هیچ یک از چند نوع سرطان دیگر تیرویید BRAF جهش نیافته بود. از این گذشته بعضی از ژن‌های سرطان که عموماً تغییر یافته بودند، اثراشان به ندرت بی‌ثبات بود. گروه Bert E. Vogelstein در جان هاپکینز، کشف کردند که C-fos و C-erbB3 که بهتر از دیگر سرطان‌زاها بررسی شده‌اند در تومورها کمتر از بافت‌های معمولی نزدیک فعال‌اند. ژن بازدارنده تومور RB، اخیراً نشان داده شده که در بعضی از سرطان‌های قولون بیشتر فعالیت دارد یا در واقع دچار عدم توانایی نیست و از بخت بد آن تومورها را از مکانیسم‌های تخریب خود به خود محافظت می‌کند.

فرضیه «دو ضربه‌ای» یعنی این که هر دو آلل یک ژن بازدارنده تومور باید از کار بیفتند، با کشف پدیده‌ای به نام «کفایت هاپلوبیتدی» م ردود شد. در بعضی از موارد دیده شده است که بازدارنده‌های تومور اساساً جهش نیافته‌اند. فقط بازده آن‌ها کاهش یافته است و ظاهرآ همین کافی است که آن‌ها را به سوی بدخیمی سوق دهد. این اثر اکنون در بیش از ده ژن بازدارنده

در برگیرنده کروموزوم‌های کوتاه شده، دارای قطعات اضافی و یا معاوپه شده، به کار رفته است. این تعریف جامع‌تر در اینجا به کار ماند.

Theodor Boveri زیست‌شناس آلمانی

حدود صد سال پیش متوجه نابرابری عجیب سلول‌های سرطانی از نظر تعداد کروموزوم‌های پدری و مادری شده بود. حتی نظر داده بود که سلول‌های دارای «مضرب کروموزوم‌های هاپلوبید» ممکن است علت سرطان باشند. اما دانشمندان نتوانستند الگوی بازگشت به آشفتگی‌های کروموزومی را بیابند. حقیقت این است که ژنوم یک نوع مخصوص سلول سرطانی منحصرأ «مضرب کروموزوم‌های هاپلوبید» نیست بلکه ناپایدار بوده و طی چند نسل تغییر می‌یابد. در نتیجه نظریه بیوری پس از به بار نشستن جستجوی تومورها، باطل شد و مشخص گردید «مضرب کروموزوم‌های هاپلوبید» بودن و ناپایداری چشمگیر ژنوم درون سلول‌های تومور شرط لازم نبود بلکه از عوارض جانبی می‌باشد.

اما فرضیه ژن بازدارنده «تومورزا / تومور» با وجود دو دهه تلاش برای شناخت مجموعه مخصوصی از جهش‌های ژن، که در همه موارد شایع‌ترین و مهلكترین سرطان آدمی را موجب می‌شود، نیز با شکست روبرو شده است. تعداد جهش‌های مربوط به سرطان به بیش از ۱۰۰ سرطان‌زا و ۱۵ ژن بازدارنده تومور رسیده است. و این برگ و Hahn در مقاله ماه نوامبر خود اظهار تاسف کرده‌اند که: «نسبتی که این نشانگرهای مولکولی با آن شناخته شده‌اند به سرعت در حال افزایش است. در نتیجه این امکان

تومور مشاهده شده است و پژوهشگران انتظار دارند تعداد بیشتری از آن‌ها را بیابند. فقط در جستجوی بودن یا نبودن پروتئین یک ژن، ساده‌انگاری محض است چرا که مقدار آن بسیار مهم‌تر می‌باشد.

## فراتر از جهش

پژوهشگران اکنون با دقت بیشتری به دیگر پدیده‌ها، غیر از خطاهای توالی DNA ژن که می‌توانند به صورتی چشمگیر مقدار یک پروتئین را در یک سلول تغییر دهند، رو آورده‌اند. این پدیده‌ها عبارتند از: از دست رفتن یا افزایش یک کروموزوم حاوی ژن‌ها (یا بخشی از آن)، با تغییرات تراکم دیگر پروتئین‌هایی که چگونگی از صورت RNA به صورت DNA درآمدن و تولید پروتئین را تنظیم می‌کنند؛ حتی پدیده‌های موسوم به «اپی‌ژن» که از طریق وسایل برگشت‌یدیر فعالیت ژن را تغییر می‌دهند. تمامی این تغییرات در سرطان‌های دیرینه تقریباً رایج‌اند.

Hahn می‌گوید: «اگر شما بیشتر تومورهای سفت را در افراد بالغ مشاهده کنید، چنین به نظر می‌رسد که کسی بمبی در هسته آن‌ها انداخته است. در بیشتر سلول‌ها قطعات بزرگی از کروموزوم‌ها با هم دیده می‌شوند و مضاعف می‌گردند و یا کروموزوم‌های کامل را از دست می‌دهند.

دانشمندان باید برای پدیده ناهنجاری‌های کروموزومی که در سرطان دیده شده‌اند اصطلاحی وضع کنند. واژه aneuploidy (مضرب کروموزوم‌های هاپلوبید) زمانی به ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها اختصاص داده شده بود ولی اخیراً به مفهومی وسیع‌تر که

۱۰،۰۰۰ تا ۱۰۰،۰۰۰ در هر سلول رخ می‌دهد!! و می‌افزاید مدرک موید تئوری همچنان ناچیز است. شمارش جهش‌های تصادفی دشوار است؛ دانشمندان باید ژنوم‌های تک سلول‌هارا حرف به حرف مقایسه کنند. پیشرفت تکنولوژی فقط در این اوآخر این کار را آسان ساخته است. پس حکم تغییر یافته به داستان مدت‌ها پذیرفته شده زندگی سرطان، سرآغازی می‌افزاید. ولی مهم‌ترین نکته‌ها در آن داستان همچنان جهش‌هایی هستند که به ژن‌ها دست می‌دهند و به کار افزایش توفیق تکثیر سلول‌ها می‌آیند. کروموزوم‌های تکه شده و همواره در حال تغییر، از فرآورده‌های شناسی می‌باشند.

### ناپایداری از آغاز

Vogelstein و Cristopher Lengauer از دانشگاه جان هاپکینز، که هر دو متخصصین معروف سرطان قولون‌اند، تئوری دیگری عنوان کردند که در آن بی‌ثباتی کروموزومی می‌تواند به صورتی زودرس بروز یافته سپس نیروهایش را با انتخاب طبیعی بیامیزد تا تومور خوش خیمی به وجود آورد که بعداً به یک بدخیمی مهاجم و متأسیازهای بدنفرجام تبدیل شود.

در فرضیه آن‌ها چند ژن «اصلی» وجود دارند که کنش آن‌ها برای آن که سلول به درستی تکثیر یابد مهم است. اگر معدودی از این ژن‌ها، مثلًاً یکی از آن‌ها، در اثر جهش یا از نوساخته شدن، فلک گردد. سلول هر بار اشتیاه می‌کند و در طرح دقیق فرآیند تقسیم سلولی، بعضی از کروموزوم‌ها را به حالت «مسضر» کروموزوم‌های هاپلویید در می‌آورد. یکی از نتایج حاصل عبارت است از افزایش ۱۰۰،۰۰۰

باقی می‌ماند که هر توموری، در الگوی آشفتگی ژنتیکی خود منحصر به فرد است.»

Hahn در ماه ژانویه در دفتر کار خویش در بوستون به این امکان می‌اندیشید و با واین برگ، پیشگام ساختار تومورهای مصنوعی با استفاده از ژن‌های جهش یافته سرطان شد. ولی اعلام کرد که این همه داستان نیست و افزود: پرسش این است که کدام یک ابتدا رخ می‌دهد، جهش‌های یا «مضرب کروموزوم‌های هاپلویید؟»

دست کم سه پاسخ متضاد برای این پرسش وجود دارد. آن‌هارا حکم تغییر یافته، تئوری ناپایداری از آغاز و تئوری «مضرب کروموزوم‌های هاپلویید» می‌نامیم. مایه دلگرمی است که سه تئوری، وقتی گرایش به سازگاری با نتایج آزمایش‌های جدید پیدا می‌کنند، ظاهراً همگرا می‌شوند.

شکل تغییر یافته حکم استاندارد، نظریه را احیا می‌کند که Lauorece A. Loeb، (که اکنون در دانشگاه واشنگتن است) در سال ۱۹۷۴ پیشنهاد کرده بود. او و دیگر متخصصان علم ژنتیک برآورد کرده‌اند که به‌طور میانگین، یک جهش تصادفی به هر ژن یک سلول بدن در طول زندگی دست می‌دهد به گفته Loeb عواملی مانند یک سرطان‌زا، اکسید کننده‌های فعال، یا شاید یک کژکاری در همانند سازی DNA و ترمیم دستگاه سلولی باید نرخ جهش را بسیار تحریک کند. Hahn با موافقت اظهار می‌دارد: «به نظر من احتمال دارد درست باشد». از جهات دیگر می‌گوید، «سلول‌ها تعداد کافی جهش برای ساختن یک تومور جمع نمی‌کنند». Loeb بر این باور است که در اوایل پیدایش سرطان تعداد بسیار زیادی جهش تصادفی،

برابری نرخ از دست دادن تصادفی یکی از دو ژن آلل. از دست رفتن یک آلل ژن بازدارنده تومور، خواه به علت جهش آلل باقیمانده، خواه به علت کفایت وجود هاپلویدها، ژن را از کار می‌اندازد Vogelstein و Lengauer همچنان براین باورند که بعضی از ژن‌های سرطان باید پیش از ظهور یک بدخیمی، تغییر یابند.

Vogelstein و Lengauer در ماه دسامبر سال ۲۰۰۲ همراه Natalia L. Martin A. Ivowae از «انستیتوی پژوهش پیشرفته» در پرینستون، نیوجرسی، تحلیلی ریاضی به چاپ رسانیدند که این تئوری را در مورد سرطان غیرارثی قولون به کار برده است. بر اساس محاسبه آن‌ها، اگر معدودی ژن اصلی، یا ۵ ماه در ژنوم آدمی موجود باشد، یک ژن اصلی، به احتمال زیاد، پیش از آسیب دیدن یک ژن مخصوص، فلج خواهد شد.

محاسبه‌ها عالی‌اند ولی مدارک آزمایشی فقط قانون کنده‌اند. بعضی از پژوهش‌های اخیر از تئوری «ناپایدار از آغاز» حمایت می‌کنند. آزمایشگاه Lengauer در سال ۲۰۰۰ آدنومای قولون (پولیپ‌های خوش‌حیم که بعداً بدخیم می‌شوند) را مورد بررسی قرار داد و مشاهده کرد که بیش از ۹۰ درصد دارای قطعات اضافی یا کسری یک کروموزوم‌اند. بیش از نیمی، بازوی دراز کروموزوم ۵ را، که جایگاه ژن APC بازدارنده تومور است و مدت‌ها دست‌اندرکار سرطان قولون پنداشته می‌شند فاقد بودند. دیگر پژوهش‌گران ناهمجارتی‌های کروموزومی مشابه را در تومورهای پیش سرطانی معد، مری و پستان مشاهده کردند. با وجود این، تئوری «ناپایدار از آغاز» هنوز

دارای نقاط مبهم است. چگونه سلول دارای تعداد معینی کروموزوم با همتاها باثبات خود رقابت می‌کند؟ به گفته Jarl Breivik این‌منی شناس از دانشگاه اسلو، در شرایط متعارف چنین نمی‌کند. ولی در یک منطقه جنگی که یک سرطان را یا دیگر استرس‌زاها پیوسته به سلول‌ها آسیب می‌رسانند، سلول‌های متعارف وقتی دست از تقسیم می‌کشند که بتوانند DNA‌های خود را مرمت کنند. سلول‌هایی که به طور ژنتیکی ناپایدارند آن راه را انتخاب می‌کنند زیرا سیستم‌های ترمیم DNA آن‌ها قبل از خراب شده است. بنابراین فقط آسیب را نمی‌شناسند و همچنان تکثیر می‌یابند و با این عمل فرضیه‌های Breivik را تایید می‌کنند.

وی آزمایشی را شرح می‌دهد که در آن Lengauer و همکاران نسل‌هایی از سلول‌های انسانی را در معرض ترازن‌های سمی یک سرطان را در گوشت کباب شده قرار داد. فقط معدودی سلول مقاومت کردند و زنده ماندند. تمامی سلول‌ها پیش از قرار داده شدن در معرض سم به طور ژنتیکی ناپایدار بودند.

ولی چه چیزی در درجه اول کروموزوم‌ها را تلنبار می‌کند؟ تاکنون ژن‌هایی به طور قطعی به عنوان ژن‌های اصلی شناخته نشده‌اند، و تنها A. Pihan آلمانی و همکاران از دانشکده پزشکی دانشگاه ماساچوست در پژوهش خود، که در ماه مارس گزارش داده‌اند، سرنخی از ۱۶ تومور پیش از بدخیمی و قبل از هجوم به بافت‌های مجاور گردن رحم و پروستات و پستان یافته‌اند. ۷۲ تا ۳۰ درصد تومورها سانتروزوم‌های معیوب (ساختارهایی که موقع تقسیم سلولی

می شود. Duesberg می افزاید: «هر چه سلولی بیشتر دارای مضرب کروموزوم های هاپلویید باشد، بی ثبات تر خواهد بود و آمیزه های جدیدی از کروموزوم ها به وجود خواهد آورد که در هر جا بتوانند رشد کنند.

فرضیه «همه مضرب کروموزوم های هاپلویید» بر خلاف سه تئوری دیگر پیشگویی می کند که ظهور و پیشرفت تومور با آمیزه کروموزوم های درون سلول ها رابطه تنگاتنگ تری دارد تا با جهش های ژن های روی کروموزوم ها. بعضی از مشاهدات ظاهرآ این نظریه را تایید می کنند. مثلًا Duesberg با دانشمندان دانشگاه هایدلبرگ آزمایش هایی را بر روی جتنی های متعارف و دارای «مضرب کروموزوم های هاپلویید» Hamster (جوونده ای بزرگ تر از موش که دو کیسه بزرگ در دو گونه دارد) انجام داده و گزارش داده بود که هر چه سلول ها از نظر تعداد درست کروموزوم ها بیشتر انحراف داشتند ناهنجاری های حاصل در کروموزوم ها بیشتر بود و ناپایداری ژنومی با اندازه «مضرب کروموزوم های هاپلویید» بیشتر می شد.

Thomas Ride رئیس ژنومیک سرطان در استیتوی ملی سرطان، از پژوهش های خود در زمینه سرطان های گردن رحم و راست روده و قولون، مدارکی مؤید مسئله «مضرب کروموزوم های هاپلویید» به دست آورده است و اظهار می دارد «به طور قطع الگوهایی بازگشتی از عدم توازن های ژنومی وجود دارند. مثلاً هر مورد سرطان (غیرارثی) راست روده و قولون کروموزوم ۷ و ۸ و ۱۲ یا ۲۰ به دست آورده یا کروموزوم ۸ را از دست داده است. در

ظاهر می شوند تا به جدا شدن کروموزوم های جدید از کروموزوم های اولیه کمک کنند) داشته اند. چنانکه انتظار می رفت بیشتر آن سلول ها «مضرب کروموزوم های هاپلویید» داشتند. دانشمندان هنوز مشغول پیدا کردن همه ژن هایی هستند که ساخته شدن و کنش سانتروزوم را کنترل می کنند چرا که هر یک از آن ها می توانست یک ژن اساسی باشد.

### «مضرب کروموزوم های هاپلویید» در سراسر مسیر

احتمال بدخیم شدن سلول ها حتی پیش از آن که ژن های اصلی، تومور زاها یا ژن های بازدارنده Peter H. Desberg تومور چesh یابند، موجب شد Ruhong و Li از دانشگاه کالیفرنیا در برگلی تئوری سومی را به این شکل عنوان کنند: تقریباً همه سلول های سرطانی «مضرب کروموزوم هاپلویید» دارند (لوسمی یک مورد آن است زیرا از این راه آغاز می شود). و عوامل گوناگون می توانند عارض تقسیم یک سلول شوند به طوری که یکی از سلول های حاصل از تقسیم، از مکمل متعارف ۴۶ کروموزوم محروم شود و دیگری آن را پاداش بگیرد. به گفته Duesberg، الیاف پنبه نسوز می تواند باعث قطع فرآیند شود.

بیشتر سلول های دارای «مضرب کروموزوم های هاپلویید» می میرند یا رشد آن ها به تاخیر می افتد. ولی در سلول های نادری که رشد می مانند، صد هزار ژن تغییر حاصل می کنند. این رویداد باعث از بین رفتن گروهی از آنزیم ها می شود که DNA را می سازند و یا حفظ می کنند. در نتیجه گسیختگی هایی در مارپیچ مضاعف به وجود می آید و ژنوم را بی ثبات تر

سرطان گردن رحم، «مضرب کروسوزوم هاپلوبید» در آغاز بیماری پیش می شود و سلول ها ظاهراً دارای سریتو انتخابی می باشد. Reid کشف کرد که میانگین تعداد کروموزوم های غیرعادی از ۱۲ در سلول های متناسنگ قبول نتیجت تا ۱۶ در سلول های قبولن تدریجاً افزایش یافته است.

وی می آفراید: بنابراین من بر این باورم که Duesberg درست می گوید که «مضرب کروموزوم های هاپلوبید» عوامل مختلط آشتفتگی ژنتیکی در سلول های سرطانی باشد. ولی این نکته را نیز حافظه ساخته به همچ نیازی به جهش های ذن وجود ندارد و تصور وجود این نیاز درست نیست.»

### متوقف ساختن سرطان از ریشه

حکم استاندارد و تئوری های جدید به آن را به چالش می طلبند. می توانند ریشه های گره خورده ۱۰۰ نوع بیماری را که سرطان سی نامیم به درستی بگشایند و آن ها را به عنوان شفوعات یک اصل توضیح دهند. تئوری ها باید بسط داده شوند و نقش اپسی ژنز (ظاهر تدریجی ساختارهایی را که می تواند بیماری باشد و لی هم چنان اسرارآمیز است) را در آن توضیح دهند. تعیین این که کدام یک از نظریه ها درست تراز دیگران است اهمیت دارد زیرا هر یک درباره اقسام درمان علیه شایع ترین و کشنده ترین سرطان ها، پیشگویی های متفاوت می کنند. تومورها، باید متعارف، در واقع به پروتئین های انسان ار تومور را معملاً معتقدند و به وسیله پروتئین های بازدارنده تومور مسموم شده اند. بنابراین داروها باید چنان طرح شوند که اعتیاد

را از بین ببرند یا اسم فراهم کنند این راهکار در واقع به کمک بعضی از داروهای جدیدتر، مثل Gleevec (برای اقسام نادر لوسمی و سرطان معده) و Herceptin (برای نوعی از سرطان پیشرفته پستان) کشف شده است. ولی تنسی درمان های موجود، از جمله Gleevec و Herceptin در بعضی از بیماران بی اثر است ریزا تومورهای آن ها به دودمان های سفاوم تبدیل شده اند. Loeb از این بیم دارد که راه آسانی برای حل این مشکله وجود نداشته باشد وی می آفراید: «اگر درست می گوییم، پس درون هر توموری، که تقریباً ۱۰۵ سیلیون سلول دارد، سلول هایی وجود خواهد داشت که جهش های قصادری آن ها را در برابر هر درمانی که می توانید به تصور آورید حفظ می کنند. بنابراین آنچه که می توانید انتظار داشت باشد به تاخیر انداختن رشد تومور است نه درسان آن.»

برای سالخوردها که فربانی های اصلی سرطان می باشند یک تاخیر کافی می تواند مانند درمان موثر باشد و در واقع به تاخیر انداختن تشکیل تومور بهتر از به تاخیر انداختن تشکیل تومور بهتر از به تاخیر انداختن رشد آن می باشد. اگر Lengauer و دیگر طرفداران تئوری «ناپایداری از آغاز» به شناختن ژن های اصلی توفیق یابند، فراهم ساختن دارو برای حمایت یا احیای کنش آن ها امکان پذیر خواهد بود. به گفته Lengauer گروه همکار او، دودمان هایی از سلول را به صفت داروسازی معرفی کرده اند تا در غربالگری دارو به کار ببرند. نوع دیگری از غربالگری رویکردی بهتر خواهد بود به شرطی که تئوری همه «مضرب کروسوزوم های هاپلوبید» درست باشد. تا به

باعث سرطان می‌شود؟ را خواهد یافت. آن پاسخ احتمالاً بسیار پیچیده خواهد بود و مجبورمان خواهد کرد که امیدمان را از داروهای درمان کننده بیماری به داروهای پیشگیری کننده معطوف سازیم. حتی بدون آن که به وضوح بدانیم، پزشکان کشف کرده‌اند که مصرف روزانه آسپرین به مقداری که برای کودک تجویز می‌شون، از «آدنومای قولون» در بعضی افراد بالغ پیشگیری می‌کند. شاید اثر این دارو کم باشد ولی مرحله‌ای از شیمی درمانی است به سوی یک چاره جدید: پیشگیری شیمیابی.

امروز وسیله‌ای برای کشتن انتخابی سلول‌هایی که کروموزوم‌های غیرعادی دارند، شناخته نشده است، ولی یک بیوپسی، که نشان دهد تعداد زیادی سلول «مضرب کروموزوم‌های هاپلویید» دارد می‌تواند کنترل دقیق یا حتی جراحی پیشگیری کننده را در بعضی موارد تضمین کند. Duesberg خاطرنشان می‌سازد که غذاها، داروها و مواد شیمیابی باید برای تشخیص ترکیباتی آزمایش شوند که باعث «مضرب کروموزوم‌های هاپلویید» می‌گردند. علم روزی پاسخ قطعی پرسش «چه عاملی

### نظری اجمالی به چگونگی پیدایش سرطان

نظریه را با چالش رو به رو ساخته است. بر اساس یکی از آن‌ها اختلال در مضاعف شدن DNA یا ترمیم آن به هزارها جهش تصادفی در سلول‌ها می‌انجامد. بر اساس تئوری دیگر، آسیب وارد به ژن‌های «اصلی» کروموزوم‌ها را تکه پاره می‌کند که بعداً خطرناک می‌شوند. چالش سوم نظر می‌دهد که تعداد غیرمتعارف کروموزوم‌ها در یک سلول نخستین کیلومترشمار جاده سرطان می‌تواند باشد.

■ سرطان یک بیماری ژنتیکی است. تغییرات حاصل در DNA داخل سلول‌ها، بدانها قدرت زیاد ایجاد بیماری، مثل توان رشد در هر جا و ادامه تکثیر نامحدود می‌دهد.

■ بیشتر پژوهش‌گران مدت‌ها، جهش‌های گروه کوچکی از ژن‌های مربوط به سرطان را رویدادهای قطعی تبدیل سلول‌های سالم به تومورهای بدخیم می‌پنداشتند.

■ اخیراً تئوری‌های دیگری عنوان شده‌اند که این

### منبع

Wagt Gibbs W. Untangling the roots of cancer. Scientific American. July 2003.

