ژنتیک ملکولی سرطان کولورکتال

ترجمه از: دکتر پروین مهدی‌پور*

تغییرات ژنتیک که می‌تواند منجر به تکوین سرطان کولورکتال شود تحت سه گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند: انکوژن‌ها که فعالانه و به طور مستقیم در پیشرفت و رشد تومور دخالت دارند، و ژن‌های سرکوبگر تومور که محصول آنها به طور طبیعی از رشد یا پرولیفراسیون جلوگیری می‌کند. فعال شدن انکوژن‌ها یا غیرفعال شدن ژن‌های سرکوبگر تومور می‌تواند منجر به استحاله (Transformation) بدخیمی شود. اخیراً یک ردهٔ جدید از ژن‌ها که باعث ترسیم اشتباهی DNA می‌شوند، شناخته شده است. جهش‌های موجود در این رده از ژن‌ها در استحاله از طریق ناپایداری ژنومیک دخالت دارد که در ضمن تسهیلی است در جهش‌های دیگر ژن‌ها (مثل گیرنده TGFβ نوع II)

سرطان کولورکتال تک‌گیر Sporadic

تواتر وقایع ژنتیک ملکولی که در ایجاد سرطان (سرطانزایی) کولورکتال رخ می‌دهد در شکل یک ارائه شده است. با وجود این، مکانیسم دقیقی که به وسیلهٔ آن این تغییرات ژنتیکی در سرطانزایی کولون مؤثر واقع می‌شوند مشخص نشده است. سرطان‌ها در پی یک روند چندمرحله‌ای به وجود می‌آیند. انباشتی از تغییرات ژنتیکی منجر به سرطان می‌شود. پی‌آمدهای متوالی که در تبدیل مخاط به پولیپ آدنوماتوز و سپس تبدیل آن به تومور بدخیم واضح رخ می‌دهند حاصل این تجمع تغییرات ژنتیکی هستند که تقریباً هماهنگ با آن تغییرات بروز می‌کنند. به هر حال، مطالعات اخیر ارائه‌گر غیرفعال شدن هر دو نسخهٔ ژن APC است که به نظر می‌رسد به عنوان « دروازه‌بان» وقایع برای شروع نئوپلازی کولورکتال باشد، و ظاهراً حذف آللی ژن P53 در سرطان‌های کولون تک‌گیر یک قدم حساس در پیشرفت به سوی سرطان صریح و واضح می‌باشد.

سرطان کولورکتال توارثی
پلی‌پوز آدنوماتوز فامیلی (PAF)[1]

ژن APC که در FAP جهش یافته است بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵ (5(q21 قرار گرفته است. ژن APC رمزبندی پروتئین بزرگی واجد ۲۸۴۳ اسید آمینه را به عهده دارد که در چسبندگی سلولی و احتمالاً در اعمال سیتواسکلتی درگیر است.

[1] - Familial Adenomatous Polyposis (FAP)

این ژن متشکل از ۱۵ اگزون [2] است. اگزون‌های ۱ - ۱۴ کوتاه هستند، در صورتی که اگزون ۱۵ طویل است و $\frac{۲}{۳}$ جهش‌های مسبب بیماری در قطعهٔ ۵' (پروکسیمال) این اگزون پیدا می‌شود (شکل ۲). در حدود ۸۰٪ خانواده‌های دارای FAP واجد جهش‌های مختلف و مشخص ژن APC هستند، اگرچه تقریباً همهٔ جهش‌های مسبب بیماری که تا به حال شناخته شده‌اند به صورت غیرفعال شدن این ژن بوده، که منجر به نقص پروتئین APC شده است بعضی ارتباطات بین جایگاه جهش‌ها در ژن APC و فنوتیپ [3] مشاهده شده است. برای مثال پولیپ‌های روده‌ای با تعداد زیاد ظاهراً در نتیجه جهش‌های نزدیک به پروتئین مرکزی ژن APC (اگزون ۱۵) ایجاد می‌شود. حالات کم‌شدت پلی‌پوز زکولن با کمتر از ۱۰۰ پولیپ، که اغلب رشدی سطحی دارند و بیشتر تمایل به خوشه‌ای شدن نشان می‌دهند و تمایل به تجمع در قسمت پروکسیمال روده را دارند، حاصل جهش‌هایی در منتهای ۵' بخش انتهائی ژن APC [4] است. همچنین گزارش شده است که جهش‌هایی در منطقه پایین سوی اگزون ۹ با ضایعات چشمی (هیپرتروفی مادرزادی اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای شبکیه) ارتباط دارند. بدیهی است بررسی‌های بیشتری جهت روشن شدن این موضوع که چرا در برخی خانواده‌ها تومور رشد بیش از اندازه دارد، ضروری است.

سرطان کولورکتال غیرپلی‌پوزی توارثی (HNPCC)

علائم بالینی HNPCC و سرطان کولورکتال تک‌گیر در جدول ۱ مقایسه شده است. جهش‌هایی که در خلال همانندسازی DNA مثل ناجوری بازی [5] یا اشتباه رشته‌ای [6] اتصال [7] و حذف [8] توسط ژن‌های تعمیر رخ می‌دهد سبب ناجوری تعمیر می‌شود. بسیاری از این محصولات ژن تعمیر ناجور DNA تشکیل ترکیبی مثل MHS2 و MLFH1 می‌دهند که تشخیص‌دهنده و تعیین‌کننده

[2] - Exon : ردیفی از کُدها را در یک ژن اگزون می‌نامند.

[3] - Phenotype

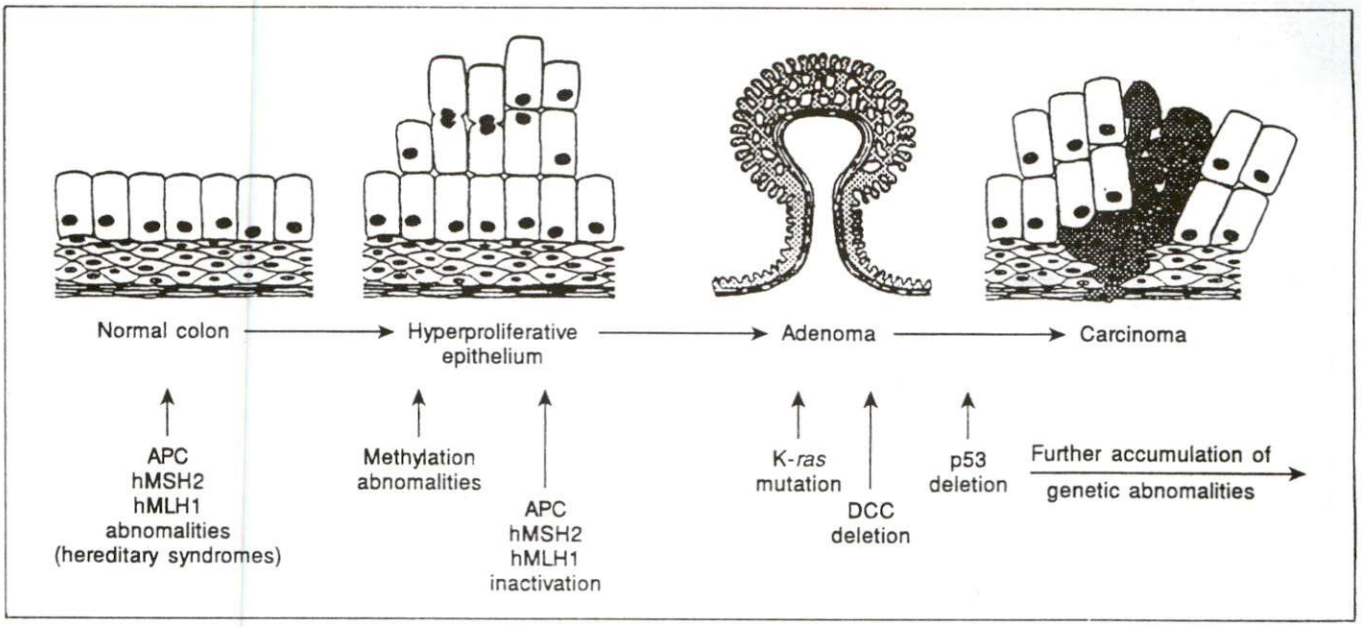
[4] - Extreme 5' end of the APC gene

[5] - Base mismatch

[6] - Strand slippage

[7] - Insertion

[8] - Deletion



شکل ۱ - طرح توالی‌های وقایع ژنتیک ملکولی در سرطانزائی کولورکتال

جهش‌ها هستند و می‌توانند نوکلئوتید صحیح را منتقل و در جای خود قرار دهند. اگر یکی از این ژن‌ها غیرفعال شود، جهش‌ها در مسیر ژنوم تجمع پیدا می‌کند که شامل جهش‌هائی در ژن‌هائی است که منجر به سرطان می‌شوند. ظاهراً جهش‌های زایشی در ژن‌های تعمیر ناجور در اکثر موارد HNPCC بروز می‌کند. اقلاً ۴ ژن تعمیر ناجور وجود دارد که در شکل جهش‌یافته در HNPCC به ارث می‌رسد که شامل hMSH2 ، hMLH1 ، hPMS1 و hPMS2 است. دو ژن اصلی، به هر حال، به نظر می‌رسد MSH2 و MLH1 باشد که در نزدیک به ۸۰٪ شجره‌های HNPCC مطرح است.

تأثیر دیگر این جهش‌ها عبارت از معرفی جهش‌های اضافی یا خطاهای همانندسازی در خلال دورهٔ همانندسازی DNA است که باعث تغییرات قابل ردیابی در تعدادی از بازها می‌شود. این تغییر به آسانی با استفاده از مناطق تکراری دی نوکلئوتید یا تری‌نوکلئودید ریزماهواره‌ای (میکروساتلیت[1]) که در بسیاری از جایگاه‌های میکروساتلیت یافت می‌شود قابل ردیابی است. جهش‌های تصحیح نشده در آلل‌های میکروساتلیت منجر به تغییرات قابل ردیابی در اندازهٔ این آلل‌ها در تومورها می‌شود. این امر اساسی ردیابی اشتباهات همانندسازی یا RER[2] را تشکیل می‌دهد. حدود ۹۰٪ سرطان‌های روده‌ای در فامیل‌های HNPCC از نظر RER مثبت هستند (یعنی RER^+). به طور غیرقابل انتظاری، ۱۵ تا ۲۰٪ موارد سرطان روده‌ای غیرفامیلی تک‌گیر مشابها RER^+ هستند. سرطان‌های روده‌ای پروکسیمال تک‌گیر بیشتر RER^+ هستند تا موارد دیستال. همچنین سرطان روده پروکسیمال RER^+ دارای پیش‌آگهی بهتری است. این که آیا تومورهای تک‌گیر RER^+ ارائه‌گر موارد توارثی یا جهش‌های اکتسابی ژن‌های تعمیر ناجور هستند یا نه؟ ناشناخته باقی‌مانده است.

اخیراً دریافته‌اند که سلول‌های سرطان روده‌ای RER^+ واجد جهش‌هائی در گیرندهٔ TGF β نوع II هستند. TGF β به طور طبیعی باعث توقف رشد در مرز GI/S می‌شود و باعث تمایز نهائی سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده می‌گردد و همچنین باعث تولید لایه خارج سلولی و ملکول‌های چسبندگی سلول می‌شود. دو نوع اصلی گیرنده وجود دارد که شامل TGF β ۱ و ۲ است. وقتی جهش در گیرنده TGF β II رخ می‌دهد، اتصال TGF به ترکیب گیرنده‌ای دیگر اتفاق نمی‌افتد و سلول از ممانعت رشد و تکثیر آزاد می‌شود و به تقسیم ادامه می‌دهد. بنابراین نقائص ژن تعمیر ناجور و یا نقائص ژن جدید باعث ناپایداری ژنتیکی می‌شود که منجر به جهش‌های بعدی از جمله جهش ژن گیرنده TGF β II که مسبب مقاومت در مقابل سرطان روده است می‌گردد.

آمادگی توارثی به نئوپلاسم‌های (بدخیمی‌های) کولورکتال

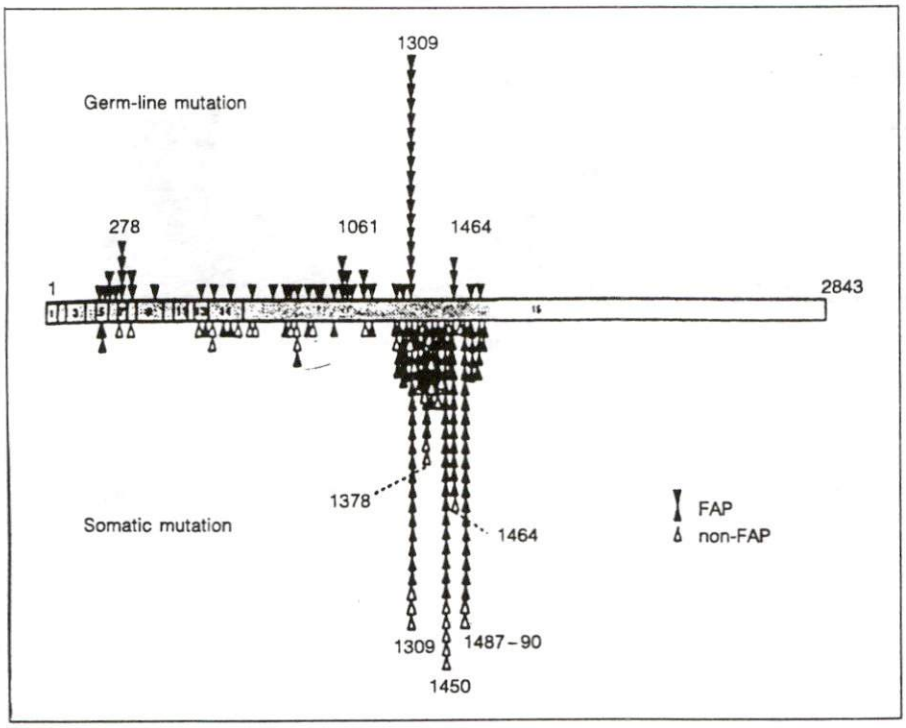
اکثریت موارد سرطان روده از نوع تک‌گیر هستند. مطالعات جمعیتی، به هرحال، به طور ثابت نشانگر ۲ - ۳ برابر افزایش

---

[1] - di and trinucleotide (microsattelite)

[2] - RER (Replication Tumor Assay)

خطر سرطان کولورکتال در منسوبین درجه یک فرد مبتلا به سرطان رودهٔ تک‌گیر است. مطالعات شجره‌نامه‌ای متعدد نشان می‌دهد که این خطر فامیلی که متداولاً مشاهده می‌شود بیشتر در نتیجه نفوذ نسبی (Partially) آمادگی توارثی به آدنوم و سرطان روده است. به هر حال، سرطان روده در این فامیل‌ها نشان داده است که پیوستگی به ژن‌های سرطان روده شناخته شده ندارد. عوامل توارثی می‌تواند تعیین‌کننده آمادگی فردی به انواع آدنوم و سرطان روده‌ای باشد، در صورتی که در معرض قرار گرفتن در مقابل عوامل محیطی تعیین‌کننده این نکته است که در افراد واجد آمادگی عملاً آدنوم کوچک، بزرگ و بالاخره سرطان کولورکتال تکوین می‌یابد. به هر حال، ژن‌های درگیر، در مورد سرطان معمولی و ارثی کولورکتال، هنوز تعیین نشده‌اند.



شکل ۲ - ارائه‌ای از ساختمان ژن APC که نشانگر مناطقی است که در آن جهش‌های زایشی و بدنی (سوماتیک) رخ می‌دهد. (اقتباس از Miyaki و همکاران

آزمایش ژنتیک مولکولی

FAP می‌تواند به وسیله آزمایش ژنتیکی تشخیص داده شود، که با مارکرهای ژنتیکی در بین فامیل (با ۹۹٪ دقت) یا به وسیله ردیابی اجزاء پروتئین APC ناقص (با ۸۷٪ دقت) عملی است. HNPCCS با استفاده از سنجش پروتئین ناقص یا تعیین توالی MSH1 و MLH2 (۸۰٪ مثبت است) در مرحله تشخیص است. فنوتیپ RER (پایداری میکروساتلیت) تومورها می‌توانند تعیین‌کننده فنوتیپ ایجاد جهش تومورها باشد. حذف‌هائی در کروموزوم 17p (P50) و 18q (DCC) در بافت‌های سرطان روده تومورهای تک‌گیر با پخش و گسترش متاستازهائی که در فاصله دورتری قرار دارند ارتباط دارد. وقتی فقدان آللی 18q در مرحله II بیماری یافت شود، مدت عمر (Survival) مشابه Stage III است. جهش‌های K-ras در مدفوع بعضی افراد مبتلا به سرطان روده یافت می‌شود که احتمال تشخیص جهشی را ممکن می‌سازد.

نتیجه‌گیری کلی

خلاصه دریافت‌های جاری ما در مورد شرکت و درگیری ژنتیک مولکولی در سرطان کولورکتال این است که FAP در کمتر از ۱٪ مطرح است. در صورتی که HNPCC در حدود ۵٪ کلیه موارد مطرح می‌باشد. یک ۵٪ دیگری از فامیل‌ها هستند که به نظر می‌رسد واجد ژن‌هائی با نفوذ بالا باشند که این هیچگونه وابستگی با ژن‌های HNPCC یا FAP ندارد. به نظر می‌رسد که ۴۵٪ دیگر سرطان‌های کولورکتال درگیری ژن‌های با قدرت نفوذ پائین مطرح باشد. بالاخره، ۵۰٪ موارد سرطان کولورکتال واقعاً تک‌گیر است و در آنها جهش‌های اکتسابی مطرح است.

پیشرفت‌های بعدی در دانش ژنتیک این نوید را می‌تواند به همراه داشته باشد که بتوان افراد حساس و واجد آمادگی ژنتیکی را شناسائی و ضایعات بدخیم را بهتر تشخیص داد و بالاخره از راهکارهای درمانی نوینی سود جست که بتواند با تصحیح تغییرات ژنتیکی در سلول‌های نئوپلاستیک بیماران را درمان کند.

* - عضو هیئت علمی گروه ژنتیک انسانی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مأخذ:

Kim Y.S. "Molecular genetics of colorectal cancer" Digestion suppl 1 1997; 58: 65- 68