

فهرست

پیشگفتار.....	۷
فصل ۱: سرطان معده.....	۹
اپیدمیولوژی سرطان معده.....	۱۰
انواع و طبقه‌بندی سرطان معده.....	۱۳
ویژگی‌های بالینی، تشخیص، غربالگری و درمان سرطان معده.....	۱۶
ریسک فاکتورهای سرطان معده.....	۱۸
جنبه‌های تغذیه‌ای و رژیم غذایی.....	۱۹
استعداد ژنتیکی و موتاسیون‌های پراکنده.....	۲۰
عفونت هلیکوباکتر پیلوری.....	۲۱
سایر فاکتورهای خطر.....	۲۳
پاسخ التهابی در مقابل عفونت هلیکوباکتر پیلوری.....	۲۴
پاتوژن سرطان معده.....	۲۵
متاستاز در سرطان.....	۲۷
ماتریکس متالوپروتئینازها.....	۲۷
سیستم فعال سازی پلاسمینوژن.....	۲۸
فصل ۲: مطالعه بیان ژن.....	۳۱
روش‌های مطالعه بیان ژن در سطح ترنسکرپتوم.....	۳۴
فصل ۳: مطالعه بیان ژن با روش هیبریدیزاسیون تفریقی.....	۵۱
مطالعه بیان ژن با روش هیبریدیزاسیون تفریقی سرکوبگر (SSH).....	۵۳
واکنش زنجیره‌ای پلیمرز سرکوبگر در روش SSH.....	۵۶
سخن آخر.....	۵۸
منابع.....	۶۱
واژه‌یاب.....	۷۱
اطلس رنگی.....	۷۲

پیشگفتار

سرطان یکی از معضلات بزرگ سلامت در دنیا محسوب می‌شود. ایجاد سرطان، یک فرایند چند مرحله‌ای بوده و شامل مجموع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی است که سبب القای تغییر در بیان ژن‌ها شده، در نهایت منجر به تکثیر کنترل نشده‌ی سلول‌ها، تغییر شکل سلولی و تشکیل تومور می‌شود. تاکنون تلاش‌های بیشماری در زمینه‌ی تعیین ریسک فاکتورها و اتیولوژی سرطان به منظور دستیابی به پارامترهایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان این بیماری صورت گرفته است ولی پیچیدگی و ماهیت چند علتی بودن این گروه از بیماری‌ها، این دستیابی را به امری مشکل مبدل ساخته است. بنابراین شناخت سرطان در زمره‌ی یکی از مباحث اصلی در جوامع علمی طبقه‌بندی می‌گردد. در این میان، برخی از انواع سرطان به علت میزان شیوع و مرگ و میر بالاتر، تاثیر بیشتری بر سلامت عمومی دارند که سرطان معده در این دسته قرار می‌گیرد. متأسفانه به دلیل آن که سرطان معده در مراحل ابتدائی دارای علائم کمی است، تنها هنگامی که بیماری به مرحله‌ی پیشرفته می‌رسد، تشخیص امکانپذیر می‌گردد. تاکنون بیومارکرها و تست‌های تشخیصی مناسبی برای تشخیص زود هنگام این بیماری مهیا نشده است. تشخیص و درمان بموقع سرطان‌ها در گرو یافتن ژن‌های اصلی و اختصاصی آن‌ها می‌باشد. با توجه به مشکلات مطرح شده و مسیرهای مولکولی متعددی که در سرطان معده دخیلند، واضح است که آگاهی کامل از تغییرات بیان ژن در سرطان معده، می‌تواند منجر به شناخت بهتر از انواع مختلف سرطان معده و به دنبال آن، یافتن ژن‌هایی شود که به عنوان اهداف دارویی برای تشخیص زودهنگام، پیشگیری و درمان اختصاصی مورد استفاده قرار گیرند.

تاکنون مطالعاتی در زمینه‌ی تغییرات بیان ژن در سرطان معده صورت گرفته است ولی اطلاعات به دست آمده از این مطالعات برای روشن شدن کامل پاتوژنز مولکولی این سرطان کافی نیست. با توجه به شیوع بالای سرطان معده در کشور، میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن و عدم امکان تشخیص زودهنگام این بیماری و اهمیت بررسی ژن‌های دخیل در پاتوژنز این نوع سرطان و به منظور فراهم نمودن اطلاعات بیشتر در زمینه‌ی ژن‌های تغییر یافته در سرطان معده که با مکانیسم‌های مولکولی ایجاد کننده‌ی این سرطان در ارتباطند، بررسی تغییرات بیان ژنی در سرطان معده بخصوص با استفاده از روشهای با توان عملیاتی بالا^۱،

نسبت به سایر روش‌های مطالعه‌ی بیان ژن، ضروری است. در این کتاب ابتدا به ارائه اطلاعات کلی از سرطان معده شامل اپیدمیولوژی، انواع، ویژگی‌های بالینی، غربالگری و تشخیص، درمان، ریسک فاکتورها و پاتوژنز سرطان معده پرداخته، سپس پیرامون روشهای مورد استفاده در مطالعه بیان ژنها اطلاعات کاملی ارائه شده است و در نهایت به معرفی روش هیبریدیزاسیون تفریقی سرکوبگر پرداخته شده است.

مؤلف

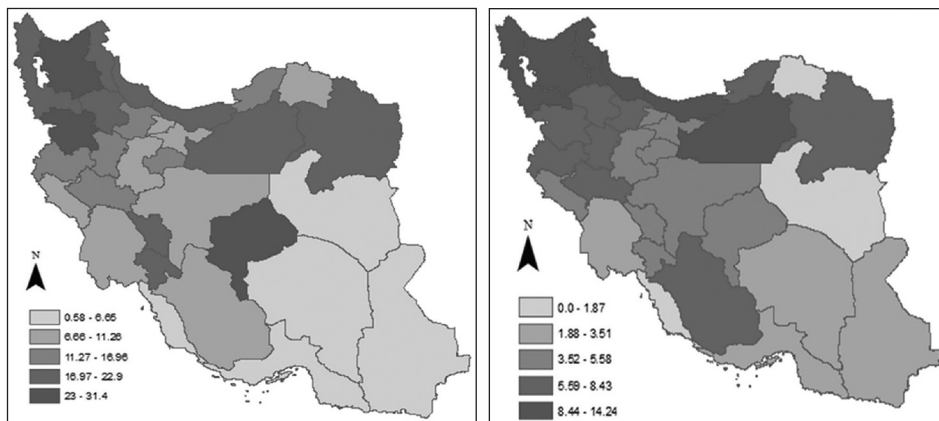


فصل

سرطان معده

اپیدمیولوژی سرطان معده

سرطان معده به عنوان چهارمین سرطان شایع و دومین علت مرگ ناشی از سرطان، در دنیا محسوب می‌گردد. سالیانه در دنیا یک میلیون مورد جدید ایجاد می‌شود و این تعداد، با ۸۵۰۰۰۰ مرگ ناشی از این بیماری همراه است که ۱۲ درصد از موارد مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها را به خود اختصاص می‌دهد. هرچند شیوع سرطان معده در نقاط مختلف جهان متفاوت است، اما نقاطی از جهان دارای بالاترین میزان شیوع می‌باشند. میزان بروز سرطان معده در کشورهای پیشرفته طی ۵۰ سال اخیر روند رو به کاهشی را طی نموده، در حالی که در کشورهای در حال توسعه، روز به روز در حال افزایش است. تقریباً ۷۰ درصد از موارد سرطان معده مربوط به کشورهای در حال توسعه بوده و در بین کشورهای خاورمیانه، بالاترین میزان شیوع این سرطان مربوط به کشور ایران می‌باشد. بر اساس آمار وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ایران، شایع‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در ایران، مربوط به سرطان معده بوده و در این میان کشور ایران در رتبه‌ی نخست جهانی مرگ و میرهای ناشی از انواع سرطان قرار دارد. بر مبنای آخرین آمار مرکز تحقیقات سرطان کشور، سرطان معده شایع‌ترین سرطان مردان در کشور و دومین سرطان شایع در میان زنان ایرانی (پس از سرطان سینه) است. بیش‌ترین میزان بروز سرطان معده در ایران، مربوط به استان اردبیل می‌باشد. به تفکیک جنسیت، بیشترین میزان شیوع سرطان معده در ایران در آقایان مربوط به استانهای اردبیل، آذربایجان غربی، خراسان رضوی، گیلان، آذربایجان شرقی، کردستان، چهارمحال و بختیاری، کهگیلویه و بویراحمر، مازندران، گلستان، قم و سیستان و بلوچستان بوده و در خانمها در اردبیل بیشترین میزان شیوع را دارد. همچنین، مرگ و میر ناشی از این سرطان در نیمه‌ی شمالی کشور به ویژه در آذربایجان غربی بیش از نیمه‌ی جنوبی است (۱-۴).



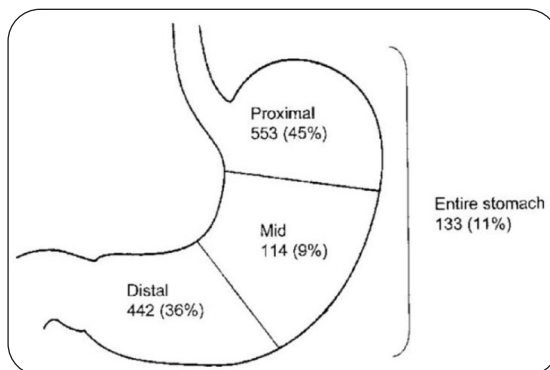
شکل ۱- توزیع جغرافیایی سرطان معده در ایران بر اساس جنسیت (۵)

Province	Males			Rank	Females			Rank		
	Fre	CR	ASR		Percentage	Fre	CR		ASR	Percentage
East Azerbaijan	405	21.93	26.97	17.92	1	147	8.39	12.06	9.27	3
	192	8.74	11.21	7.95	5	104	4.99	7.29	4.53	5
Fars	511	17.37	22.9	16.67	1	141	5.05	7.33	5.64	5
Khorasan Razavi	192	8.14	10.58	7.94	5	86	3.84	5.39	4.26	5
Isfahan	211	17.3	22.74	17.34	1	95	8.21	11.75	10.27	4
Gilan	107	11.15	14.85	11.97	2	48	5.27	7.61	6.46	4
Kermanshah	236	16.15	20.95	17.37	1	89	6.42	9.92	9.07	4
West Azerbaijan	47	15.57	19.92	16.85	2	22	7.68	11.39	11.34	4
Semnan	145	19.6	25.52	21.2	1	37	5.27	7.89	8.31	4
Kordestan	29	5.27	7.2	6.37	6	17	3.53	5.21	4.03	6
Yazd	69	15.27	19.45	17.29	1	16	3.84	5.39	6.56	6
Chaharmahal and Bakhtiari	91	10.45	13.51	11.94	3	37	4.48	6.97	6.95	4
Hamadan	73	12.58	16.25	14.87	2	24	4.36	6.86	6.65	3
Ghazvi	85	17.32	21.76	20.29	2	28	6.01	8.43	11.52	3
Zanjan	23	8.24	11.26	9.87	3	8	3.02	4.31	5.71	5
Ilam	52	16.05	22.1	19.48	1	12	3.9	5.68	7.36	5
Kohgiluyeh and Boyer-Ahmad	226	15.2	19.27	19.15	1	119	8.43	11.7	11.46	2
Mazandaran	564	8.25	10.81	10.77	3	221	3.41	5.07	4.75	4
Tehran	104	11.94	15.99	15.98	2	44	5.33	8.12	8.7	3
Lorestan	131	6.02	8.06	8.38	2	48	2.32	3.51	3.51	3
Khuzestan	63	9.07	11.23	12.45	2	22	3.34	4.82	5.38	4
Markazi	112	13.56	16.96	19.34	1	43	5.49	7.69	8.65	5
Golestan	59	11.03	14.36	15.9	1	17	3.35	4.79	5.7	5
Qom	115	18.3	22.79	28.47	1	54	9.06	14.24	17.76	1
Ardabil	70	5.24	6.65	8.36	4	29	2.29	3.04	3.99	6
Kerman	34	8.2	10.65	14.11	3	6	1.52	1.87	3.64	6
North Khorasan	18	3.91	6.72	4.73	4	5	1.14	1.76	1.82	10
Bushehr	25	3.58	4.45	8.74	4	11	1.66	2.44	4.06	8
Hormozgan	36	2.93	3.85	10.43	1	20	1.71	2.36	6.33	5
Sistan and Baluchestan	12	4.19	5.53	8.16	4	6	2.21	3.53	4.96	5
South Khorasan	4484	12.46	15.93	12.95	2	1735	5.08	7.38	6.33	4

ASR: Age-standardised incidence rate, CR: Crude rate

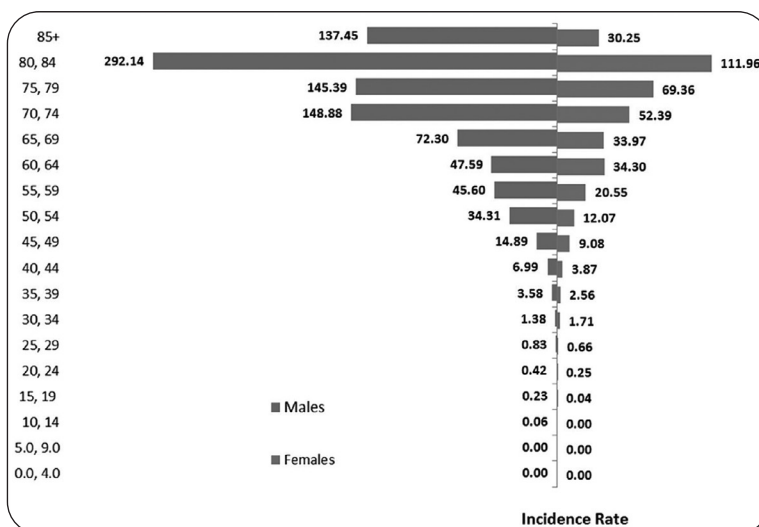
شکل ۲- توزیع شیوع سرطان معده در ایران بر اساس استان ها (۵).

محل کارسینوم نیز در حال تغییر است؛ تومورها به سمت محل اتصال مری به معده و کاردیا حرکت کرده اند. کارسینوم در یک سوم بالایی معده ۴۵ درصد از تومورها را به خود اختصاص می‌دهد، در حالی که پیش از این (حدود ۳۰ سال قبل) این ناحیه تنها مربوط به ۱۷ درصد از تومورها بود. (کارسینوم مری نیز به سمت همین ناحیه حرکت کرده است) (۶).



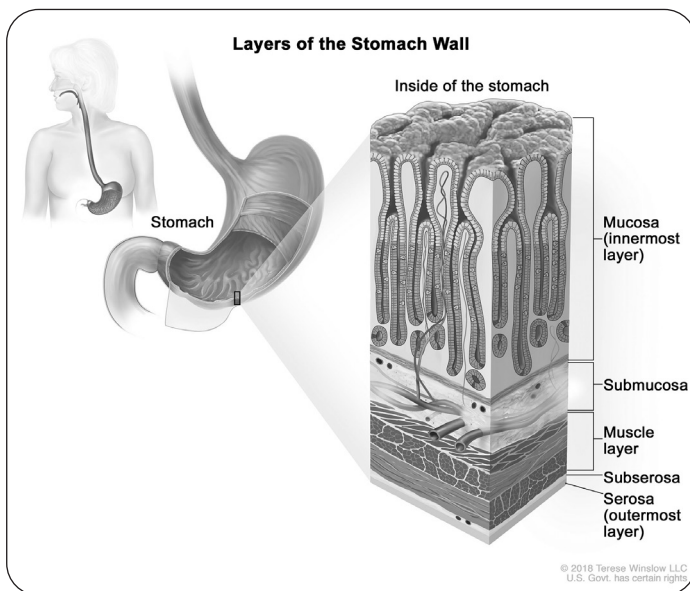
شکل ۳- توزیع سرطان معده در نواحی مختلف معده

میزان بروز سرطان معده با افزایش سن، افزایش می‌یابد، به طوری که بیشتر در سنین بین ۵۰ تا ۷۰ سال و بیشتر در مردان اتفاق می‌افتد (نسبت مرد به زن: ۲ به ۱ در دهه‌ی ششم). علت کاهش میزان بروز سرطان معده در کشورهای غربی ناشناخته است ولی تصور می‌شود که تغییرات محیطی از جمله استفاده از شیوه‌ی سرد کردن برای نگهداری مواد غذایی، به جای استفاده از مواد غذایی نمک سود شده، دودی و ترشیجات و کاهش میزان شیوع هلیکوباکتر پیلوری در این رابطه دخیلند (۶).



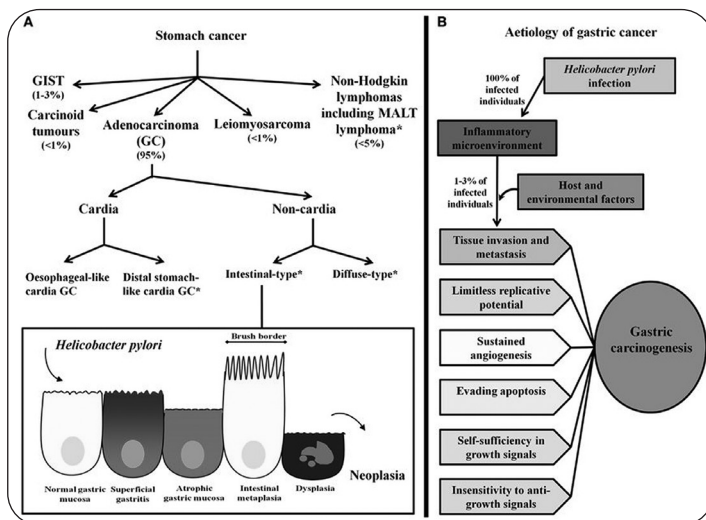
شکل ۴- هرم سن-جنس شیوع سرطان معده در ایران (۵)

انواع و طبقه‌بندی سرطان معده



شکل ۵- لایه‌های معده

بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌های معده، نوع آدنوکارسینوما می‌باشند. منشأ آدنوکارسینوما می‌معده، از مخاط معده (اپیتلیوم غده‌ای) است. مابقی سرطان‌های معده را لنفوماهای غیر هوچکین، لیومیوسارکوماها، تومورهای گوارشی استرومال و تومورهای کارسینوئید تشکیل می‌دهند (۷).



شکل ۶- طبقه‌بندی و اتیولوژی سرطان



شکل ۷- آدنوکارسینومای معده

سیستم‌های طبقه‌بندی متعددی به منظور کمک به توصیف سرطان معده بر اساس ویژگی‌های ماکروسکوپی یا بافت‌شناسی پیشنهاد شده است، که عبارتند از سیستم بورمن^۱، سیستم ژاپنی، سیستم سازمان بهداشت جهانی^۲ و سیستم لارن^۳ (۸، ۹). سیستم طبقه‌بندی لارن پرکاربردترین شیوهی مورد استفاده است که بر اساس الگوی رشد و آرایش میکروسکوپی، تومورها را توصیف می‌کند (۱۰). در سیستم لارن، سرطان معده بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی، به دو نوع روده‌ای^۴ و دیفیوز^۵ تقسیم می‌شود، که این دو نوع، از نظر ویژگی‌های پاتولوژی، اپیدمیولوژی، اتیولوژی و رفتار بیولوژیک با یکدیگر تفاوت‌های قابل توجهی را نشان می‌دهند (۸، ۱۱).

نوع روده‌ای، شایع‌ترین نوع سرطان معده در جهان است. تومورهای نوع روده‌ای معمولاً در بخش پایینی معده (آنتروم) متمرکز می‌شوند و ویژگی اصلی آن‌ها داشتن ساختارهای توبولی کاملاً مشخص، شبیه به ظاهر میکروسکوپی مخاط روده، است. سرطان معده نوع روده‌ای، به دنبال یک توالی مرحله به مرحله از جراحات پیشسازی ایجاد می‌شود که با التهاب سطحی معده آغاز و با التهاب مزمن آتروفیک معده، متاپلازیای روده، دیسپلازی ادامه می‌یابد و در نهایت سرطان معده غالب می‌شود. بنابر عللی ناشناخته، این فرایند چند مرحله‌ای اغلب منجر به نئوپلازی نشده و در یکی از این مراحل متوقف شده و به سمت بازگشت به مرحله‌ی قبل پیش می‌رود. بنابر این مشاهدات، این فرضیه مطرح می‌شود که "یک نقطه بی بازگشت" وجود دارد که فرایند قادر به بازگشت نیست. اتیولوژی سرطان معده نوع روده‌ای به طور عمده با فاکتورهای محیطی همراه بوده و تومور اغلب در سنین بالا (پس از ۵۰ سالگی) ایجاد شده و در آقایان، دو برابر نسبت به خانم‌ها شایع‌تر است (۱۰، ۱۲-۱۷).

1. Borman
2. World Health Organization (WHO) system
3. Laurén
4. Intestinal
5. Diffuse