جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله مروری

مجله سلول و بافت (علمی - پژوهشی)
جلد ۲، شماره ٤، زمستان ۱۳۹۰، ۳۷٦-۳٦٥

اساس سلولی و مولکولی سرطان در انسان

ناصر پارسا *

– علوم ژنتیک پزشکی، مؤسسه ملی بهداشت، وزارت بهداشت، آمریکا
* پست الکترونیک نویسنده مسئول: nzparsa@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۷/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۲/۲۲

چکیده

در سی سال گذشته، پژوهشگران پیشرفت‌های قابل توجه‌ای در شناخت علل بیولوژیکی (ویروس‌ها و باکتری‌ها)، بیوشیمیایی (مواد شیمیایی)، بیوفیزیکی (اشعه‌های یونی و غیریونی) سرطان‌های انسان نموده‌اند. واژه «سرطان» به بیش از ۲۷۷ نوع بیمارهای سرطانی اطلاق می‌گردد. دانشمندان مراحل تولید سرطان‌ها را تعیین کرده که چندین ژن موتاسیون‌دار در آن دخالت دارند. این تغییرات ژنتیکی باعث از هم گسیخته شدن نظم طبیعی تقسیم و تمایز سلول‌ها می‌شود. اختلالات ژنتیکی از طریق وراثتی و غیروراثتی موجب تحولات جدیدی در کنترل رشد سلولی می‌شود. چهار گروه از ژن‌ها که بطور مکرر ناهنجاری پیدا می‌کنند نقش به سزایی در تولید سلول سرطان بازی می‌کنند: ۱- آنکوژن‌ها که ازدیاد فعالیت آنها باعث رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها می‌شود، ۲- ژن‌های مهار کننده تومور، ۳- ژن‌های ترمیم کننده DNA، ۴- ژن های آپوپتوتیک در سلولهای سوماتیک بدن انسان میلیون‌ها ژن وجود دارد. بعد از اتمام پروژه ژنتیک انسانی در۲۰۰۳ مشاهده کردیم که فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال وجود دارد که ۴۰۰۰۰۰ نوع پروتئین‌های مختلف را می‌سازند. ۹۹/۹ درصد ژن‌ها در همه انسان‌ها یکسان هستند و فقط ۰/۱درصد ژن‌های انسان ها با همدیگر فرق دارد که باعث تنوع‌های ظاهری انسان‌ها می‌شود. در حدود ۹۳ درصد سرطان‌ها نتیجه تاثیرات عوامل محیطی است و فقط ۷ درصد آنها جنبه وراثتی دارد. به کمک پیشرفت‌های تکنولوژی در بیوانفورماتیک و تکنیک‌های مولکولی، اطلاعات زیادی بدست آمده که در شناخت زودرس بیماری سرطان کمک خواهد کرد و همچنین غربالگری به موقع برای بعضی از سرطان ها کمک موثری در تشخیص زودرس آن می نماید. اثرات داروها را روی بیماری‌های سرطان می‌توان مدیریت و حتی عوارض جوانبی آنها را پیش‌بینی کرد. در سال‌های اخیر مطالعات ژنتیک مولکولی اساس مکانیسم تولید سرطان‌ها را توجیح کرده است. نتیجه کل این مطالعات مولکولی منجر به این شد که سرطان‌ها جز بیماری‌های ژنتیکی هستند.

واژگان کلیدی: کارسینوژن‌های بیولوژیکی، سرطان‌های انسان

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

بدن انسان بیش از یک صد تریلیون سلول دارد. بجز گلبول‌های قرمز خون، همه سلول‌های بدن هسته دارند که حاوی ماده ژنتیکی یا وراثتی است. در هر سلول سوماتیک بدن ۴۶ کروموزوم که ناقل میلیون‌ها ژن هستند وجود دارد. در سال ۲۰۰۳ توسط پروژه ژنوم انسانی، تمام ژن‌های انسان ردیف شناسی شدند که برای اولین بار مشخص شد که فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال در هسته هر سلول سوماتیک است. این ژن‌های فعال در حدود ۴۰۰۰۰۰ نوع پروتئین را برای بدن می‌سازند که بصورت پروتئین، آنزیم، هورمون، سیتوکین و مولکول‌های گیرنده در بدن وجود دارند. این تنوعات مولکولی باعث تغییرات در ظاهر و داخل بدن انسان می‌شود. سرطان یک بیماری ژنتیکی است که ۲۷۷ نوع بیماری را شامل می‌گردد. همچنین در محیط زیستی ما بیش از یک صد هزار نوع مواد شیمیایی وجود د ارد که فقط ۳۵.۰۰۰ از آن آنالیز شده و حدود ۳۰۰ عدد از آنها تولید سرطان می‌کنند. هنوز ۶۵۰۰۰ مواد شیمیایی باقیمانده در طبیعت آزمایش نشده است (۳-۱) (جدول ۱).

سرطان در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها بوجود می آید که اثرات عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی است. چهار دسته از ژن‌های کلیدی که در هدایت سلول‌های سرطانی نقش دارند شامل آنکوژن‌ها، ژن‌ها مهار کننده توموری، ژن‌های ترمیم کننده DNA و ژن‌های مرگ برنامه‌ریزی شده هستند. چنانچه یک موتاسیون ژنتیکی در سلول تولید شود، سلول‌های طبیعی از مسیر خود خارج شده و تحت تاثیر فرمانده‌های جدید قرار می‌گیرند که به سوی سلول‌های سرطانی شدن پیشرفت می‌کنند.

علاوه بر مواد شیمیایی، اشعه‌های آفتاب، امواج کوتاه، ویروس‌ها و باکتری‌ها هم در تولید سرطان‌ها نقش مهمی را دارند. سرطان ها از بدو پیدایش بشر وجود داشته اند ولی در چند دهه اخیر، پیشرفت‌هایی در علوم پزشکی مولکولی کامپیوتر توانسته‌ایم که نه فقط علل و مکانیسم‌های این بیماری مهلک را مطالعه نماییم بلکه در تشخیص زودرس و معالجه آن عملکرد بهتری داشته باشیم. در حال حاضر بیش از ۵۰ درصد بیماری‌های سرطانی را معالجه می‌نماییم مخصوصا اگر این بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شوند. بیماری‌های سرطانی از چند طریق: جراحی، شیمی درمانی، اشعه درمانی، ایمنودرمانی، ژن درمانی و یا تلفیقی از آنها معالجه می‌شوند (۱۰-۴).

جدول ۱: فاکتورهای محیطی مرتبط با سرطان‌های انسان.

Carcinogens	Cancer sites	Occupational Sources
1. Arsenic	Lungs, Skin	Electricians, Smeltors, Medications.
2. Asbestos	Mesothelioma, Lungs	Roof and floor tiles.
3. Benzene	Blood and lymph nodes	Petroleum, painting, detergent, rubber.
4. Beryllium	Lungs	Missile fuel, Nuclear reactor.
5. Cadmium	Prostate	Battery, painting and coating, phosphors.
6. Chromium	Lung	Preservatives, pigments, paints.
7. Ethylene oxide	Blood	Ripening agent for fruits, Rocket gases.
8. Nickel	Nose, Lungs	Battery, Ceramics, Ferrous alloys.
9. Radon	Lung	Uranium decay, Mines, Cellars.
10. Vinyl chloride	Liver	Refrigerator, glues.
11. Smoke	Lungs, Colon	air pollution.
12. Gasoline	Lung, Blood	Oil petroleum.
13. Formaldehyde	Nose, Pharynx	Hospital/laboratory workers.
14. Hair dyes	Bladder	Hairdresser and barber.
15. Soot	Skin	Chimney cleaners.
16. Ionizing radiation	Bone marrow	Radiology technician.
17. Hepatic virus- B,C	Liver	Hospital workers, drug users.
18. HPV/Herpes viruses	Cervix, skin, head/neck	Multiple sexual partners.
19. Burkitt's virus	Lymph node	Black people in South Africa.
20. Helicobacteria pylori	Stomach	People with chronic bacteria infection.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

جدول۲: کشف‌های ژنوم و بیماری‌های ژنتیکی انسان

Year of discovery	Scientist	Scientific contribution/observation
1859	Darwin	Random variations and natural selection
1865	Mendel	Laws of segregation! Quantitative traits
1866	Down	Down syndrome was discovered
1872	Huntington	Huntington disease was discovered
1877	Fleming	Chromosomes were identified
1900	De V ries and others	Rediscovery of Mendel's laws
1911	Morgan	Chromosome mapping in fruit fly
1927	Muller	Radiation increases the mutation rate
1930	McClintock	Genetic transposition
1937	Haldane	Color blindness and Hemophilia on X
1940	Beadle/Tatum	One gene, One protein concept
1942	Ford	Genetic polymorphism
1949	BaIT and Bartram	Barr body
1949	Pauling	Sickle cell anemia
1953	Watson and Crick	Structure of DNA
1956	Tjio and Levan	Human has 46 chromosomes
1959	Nowell/Hungerford	First genetic link to human cancer
1959	Lejeune	Trisomy 21 in Down syndrome
1959	Ford	45,OX= Turner syndrome
1959	Jacobs	47,XXY= Klinefelter syndrome
1966	Khorana/Nirenberg	First Genetic code
1969	Linnl ArberlSmith	Restriction Enzymes
1970	Bal timore/T emin/Dulbecco	Reverse Transcriptase enzyme
1971	Casperson	Q-banding of human chromosome
1975	Southern	Southern blotting for single gene
1976	Sanger/Gilbert	First DNA sequencing
1983	Leder and others	First Oncogene to link to cancer
1984	Bishop and others	Oncogene amplification in cancer
1984	Greider/Blackburn	Telomerase activity
1986	Mullis	PCR was discovered
1986-88	Parsa and others	Met! Akt!Cystic Fibrosis genes
1990	Watson and others	Human genomic project(HGP)
1995	Brown and others	Microarray technology
1996	Wilmut	Cloning mammalian animals
2003	Venter and Collins	Completion of HGP
2005-10	TCGA center and others	Proteomics analysis

بحث

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که درنهایت زاییده اثرات عوامل محیطی است. در سال ۲۰۱۰ بیش از ۱۴.۰۰۰.۰۰۰ نفر به سرطان مبتلا و در حدود ۷.۰۰۰.۰۰۰ یعنی ۵۰ درصد از آنها دچار مرگ شدند. از سال گذشته سرطان از نظر مرگ و میر رتبه اول جهانی را داشته است. در حالی که تابحال بیماری های قلب و عروق مقام اول را به خود اختصاص می‌داد. بالاترین درصد سرطان‌ها به ترتیب عبارت از سرطان شش، سرطان معده، سرطان روده، سرطان کبد، سرطان سینه در خانم‌ها و سرطان پروستات در آقایان می‌باشد. بالاترین درصد سرطان در بچه‌ها شامل خون، مغز و غدد لنفاوی است (۱). بالاترین عامل خطر سرطان ازدیاد سن است. هر چه سن بالاتر رود، خطر بیشتری وجود دارد که دچار سرطان بشویم. مثلا در حدود ۷۵ درصد مردان در سن ۸۰ سالگی به سرطان پروستات مبتلا می‌شوند.

۹۳ درصد سرطان‌ها زاییده محیط زیست است، ۳۰ درصد از دود سیگار، ۳۵ درصد از رژیم غذایی، ۲۵ درصد از بیماری‌های عفونتی و ۱۰ درصد از اشعه‌های یونی و غیریونی (۲و۶). سرطان‌ها توسط یک سری جهش های متوالی در ژن‌های انسان اتفاق می‌افتد و هر موتاسیون هم تا حدی تغییرات جدیدی را در سلول بوجود می‌آورد. مواد شیمیایی باعث ایجاد سلول‌های سرطانی به نام کارسینوژن می شوند. دود سیگار در حدود ۴۰ ماده شیمیایی کارسنیوژنیک دارد که اغلب تولید سرطان شش می‌کنند. در طبیعت بیش از ۱۰۰۰۰۰ نوع مواد شیمیایی وجود دارد که بطور مستقیم یا غیرمستقیم اثرات و صدمات خود را در ستیوپلاسم و هسته سلول‌ها وارد می‌کنند و منجر به اختلالات ژنتیکی می‌شوند و سرانجام جهش ها را بوجود می‌آورند. ویروس‌ها و باکتری‌ها و اشعه‌های مختلف هم به نوبه خود تولید سرطان‌های وراثتی می‌کنند که تعداد آنها در حدود ۷ درصد کل

سرطان‌ها است (۷) (جدول۴).

جدول ۳: نمونه‌هایی از آنکوژن‌ها و ژن‌های مهار کننده تومور

Genes	Function	Type of cancer produced
آنکوژن ها:		
1. MDM2	Codes for an antagonist of p53	Sarcomas
2. Bcl-2	Codes for a protein that blocks cell suicide mechanism	B cell lymphomas
3. C-myc	Activate other growth-promoting genes	leukemia, breast, stomach and lung
4. Ki-ras	Involved in stimulatory signaling pathways	Lung, Ovarian, colon and pancreatic
ژن های مهار کننده تومور:		
1. p53	Can stop cell division and induce abnormal cells to commit suicide.	Involved in 60% of all cancers
2. erb-B2	Codes for the receptor for epidermal growth factor	Breast and ovarian
3. RB	Master brake for the cell cycle.	Retinoblastoma, bladder, lung, breast
4. APC	Codes for proteins in the cytoplasm to suppress the cell growth	Colon and stomach

بافت‌های سرطانی به ۶ گروه تقسیم می‌شوند: خون، غددلنفاوی، سارکوما، کارسینوما، سلول‌های جنینی، سلول‌های جنسی. سرطان یک بیماری است که روابط و نظم بین سلولی را مختل می‌کند و باعث نافرمانی ژن‌های حیاتی و کلیدی می‌باشد. این بی‌نظمی‌های مولکولی در سیکل تقسیم سلولی اثر دارد و منجر به عدم تمایز یافتن سلول‌ها می‌شود (۱، ۱۷-۱۱). ژن‌های کلیدی که معیوب می‌شوند و عملکرد آن ها تغییر می کنند به چهار گروه تقسیم می‌شوند.

۱- آنکوژن ها:

پروتوانکوژن‌ها در حالت طبیعی مسئول تنظیم تقسیم و رشد سلول‌ها است. هنگامی که موتاسیون ژنتیکی پیدا می‌کنند آنکوژن نامیده می‌شوند که بیان ژنی آنها خیلی بالاست. تا بحال بیش از یکصد نوع انکوژن شناسایی شده است. تغییرات ژنتیکی که باعث تولید آنکوژن‌ها و اختلالات ژنتیکی می‌شود عبارتند از:

۱- Chomosomal Translocation مانند ژن Bcr و انکوژن Abl در سرطان مزمن خون

۲- Point mutation مانند ژن Ras در سرطان روده بزرگ

۳- Deletion مانند ژن Erb-B در سرطان سینه خانم‌ها

۴- Amplification مانند ژن N-myc در سرطان سلول‌های عصبی کودکان

۵- Insertional activation مانند ژن C-myc در سرطان حاد خون

سرطان مزمن خون اغلب در سنین بالا اتفاق می افتد و شامل تعویض ماده ژنتیکی دو کروموزوم ۹ و ۲۲ می‌باشد. این حالت منجر به تولید یک بیومارکر بنام (ph1) که در ۹۵ درصد این بیماران دیده می‌شود که به تشخیص صحیح نوع بیماری کمک موثری می‌نماید. اتصال ژن Bcr به آنکوژن Abl باعث بوجود آمدن ترکیب جدید ژنی می‌شود که پروتئین حاصل و ساخته شده از آن، خاصیت protein kinase دارد. در سال ۱۹۹۰ شکل فضایی و سه بعدی این آنزیم مشخص و دارو Gleevec توسط سازمان FDA آمریکا تصویب شد. این دارو Gleevec یا Imatinib نام دارد که از ماده شیمیایی 2-phenyl- Amino- pyrimidine ساخته شده است. مکانیسم عمل این دارو به این نحو است که به محل های فعال آنزیم مزبور می چسبد و باعث جلوگیری از فعالیت این آنزیم می شود که نهایتا منجر به عدم رشد سلول سرطانی می گردد. این اولین داروی ضد سرطانی است که منحصرا آنزیم سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهد. این دارو همچنین روی تومورهای دستگاه گوارش و دستگاه تولید مثل هم موثر بوده است و آنزیم‌های تولید شده توسط ژن‌های Erb-B و Kit و EGFR را هدف قرار می‌دهد(۲۴-۱۸).

جدول ۴: لیست سندروم‌های سرطان‌های وراثتی

Syndrome	Cloned Gene	Function	Chromosomal Location	Tumor Types
Li-Fraumeni Syndrome	P53 = tumor suppressor	cell cycle regulation, apoptosis	17p13	brain tumors, sarcomas, leukemia, breast cancer
Familial Retinoblastoma	RB1 = tumor suppressor	cell cycle regulation	13q14	retinoblastoma, osteogenic sarcoma
Wilms Tumor	WT1 = tumor suppressor	transcriptional regulation	11p13	pediatric kidney cancer
Neurofibromatosis Type 1	NF1 = tumor suppressor protein = neurofibromin 1	catalysis of RAS inactivation	17q11	neurofibromas, sarcomas, gliomas
Neurofibromatosis Type 2	NF2 = merlin, also called neurofibromin 2	linkage of cell membrane to cytoskeleton	22q12	Schwann cell tumors, astrocytomas, meningiomas, ependynomas
Familial Adenomatous Polyposis	APC = tumor suppressor	signaling through adhesion molecules to nucleus	5q21	colon cancer
Tuberous sclerosis 1	TSC1= tumor suppressor protein = hamartin	forms complex with TSC2 protein, inhibits signaling to downstream effectors of mTOR	9q34	seizures, mental retardation, facial angiofibromas
Tuberous sclerosis 2	TSC2 = tumor suppressor protein = tuberin	see TSC1 above	16p13	benign growths (hamartomas) in many tissues, astrocytomas, rhabdomyosarcomas
Deleted in Pancreatic Carcinoma 4	DPC4 = tumor suppressor also known as SMAD4	regulation of TGF-β/BMP signal transduction	18q21	pancreatic carcinoma, colon cancer
Deleted in Colorectal Carcinoma	DCC = tumor suppressor	transmembrane receptor involved in axonal guidance via netrins	18q21	colorectal cancer
Familial Breast Cancer	BRCA1	functions in transcription, DNA binding, transcription coupled DNA repair, chromosomal stability.	17q21	breast and ovarian cancer
Familial Breast Cancer	BRCA2	transcriptional regulation of genes involved in DNA repair and homologous recombination	13q14	breast and ovarian cancer
Peutz-Jeghers Syndrome (PJS)	STK11 = serine-threonine kinase 11	phosphorylates and activates AMP-activated kinase (AMPK), AMPK involved in stress responses	19p13	hyperpigmentation, multiple hamartomatous polyps, colorectal, breast and ovarian cancers
Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Type 1: HNPCC1; (Lynch Syndrome)	MSH2 = tumor suppressor	DNA mismatch repair	2p22	colorectal cancer
Type 2: HNPCC2	MLH1 = tumor suppressor	DNA mismatch repair	3p21	colorectal cancer
von Hippel-Lindau Syndrome	VHL = tumor suppressor	regulation of transcription elongation	3p26	renal cancers, hemangioblastomas, pheochromocytoma
Familial Melanoma	CDKN2A = CDKI, 2 proteins: p16INK4 and p14ARF	p16INK4 inhibits cell-cycle kinases CDK4 and CDK6; p14ARF binds the p53 stabilizing protein MDM2	9p21	melanoma, pancreatic cancer, others

Gorlin Syndrome: Nevoid basal cell carcinoma syndrome	PTCH = tumor suppressor protein = patched	transmembrane receptor for sonic hedgehog in early development	9q22	basal cell skin cancer
Multiple Endocrine Neoplasia Type 1	MEN1 = tumor suppressor	intrastrand DNA crosslink repair	11q13	parathyroid and pituitary adenomas, carcinoid
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2	MEN2, also known as RET	transmembrane receptor tyrosine kinase for glial-neurotrophic factor	10q11	medullary thyroid cancer, type 2A pheochromocytoma, mucosal hartoma
Beckwith-Wiedemann Syndrome	BWS caused by changes in a 1 megabase region with at least 15 genes: CDKN1C is responsible for the cancers	CDKN1C is a cyclin-dependent kinase inhibitor, cell cycle regulator	11p15	genomic imprinting disorder resulting in Wilms tumor, adrenocortical cancer, hepatoblastoma
Hereditary papillary renal cancer (HPRC)	MET	transmembrane receptor for hepatocyte growth factor	7q31	renal papillary cancer
Cowden syndrome	PTEN = phosphatase and tensin homolog	phosphoinositide 3-phosphatase, protein tyrosine phosphatase	10q23	breast cancer, thyroid cancer, head and neck squamous carcinomas
Hereditary prostate cancer	PRCA1, RNaseL maps to this locus	RNaseL involved in mRNA degradation	1q24	prostate cancer
Ataxia telangiectasia	ATM	gene product encodes a kinase	11q22	lymphoma, cerebellar ataxia, immunodeficiency
Bloom syndrome	BLM	DNA helicase RecQ protein	15q26	solid tumors, immunodeficiency
Xeroderma pigmentosum	(XPV)	DNA repair helicases, nucleotide excision repair	XPA = 9q22 XPC = 3p25 XPD=19q13 XPE=11p12 XPF=16p13	skin cancer
Fanconi anemia	FANCD1 = BRCA2 FANCN = PALB2 which is a nuclear binding partner for BRCA2	components of DNA repair machinery	FANCA=16q24.3 FANCC=9q22.3 FANCD2=3p25.3 FANCE=11p15	acute myeloid leukemia , pancytopenia, chromosomal instability

جدول ۵: اندازه ژنوم و فعالیت ارگانیسم

Organism	Genome size (base pairs)	# of active genes
Human	3,200, 000, 000	23,500
Mouse	2,600, 000, 000	23,500
Weed	100, 000, 000	23,500
Roundworm	97, 000, 000	19,000
Fruit fly	137, 000, 000	13,000
Yeast	12, 000, 000	6,000
Bacteria	4, 600, 000	3,200
Virus	9, 700	9

۲- ژن‌های ترمیم کننده:

ژن‌های ترمیم کننده بطور طبیعی پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی را می‌سازند که خاصیت ترمیم کننده ژن‌های صدمه دیده را دارند. هنگامی که خودشان موتاسیون‌دار شوند آن موقع نمی‌توانند نواقص ژن‌های دیگر را بازسازی کنند. همه ژن‌های سلول بطور طبیعی تحت حملات عوامل محیطی و متابولیکی قرار می‌گیرند که نتیجه صدمات متوالی به این ژن‌ها نیاز مبرمی نسبت به پروتئین‌های ترمیم کننده پیدا می کنند. تا بحال بیش از ۳۰ نوع پروتئین‌های ترمیم کننده شناسایی شده‌اند که همگی در تصحیح نواقص ژنتیکی سلول‌ها نقش به سزایی دارند. بیش از یک میلیون صدمات ژنتیکی در روز به ژن‌های هر سلول زده می‌شود که اگر این نواقص ترمیم نگردد سلول یا سالخورده می‌شود، یا خودکشی می کند و یا به سرطان تبدیل می‌شود. بهترین مثال ژن ترمیم کننده ژن BRCA-1 است که بر روی کروموزوم 17q21 قرار دارد. این ژن پروتئینی می سازد که چندین خاصیت دارد که یکی از این خواص قدرت تصحیح ژن‌های معیوب است. این پروتئین حاوی مولکول Zinc finger است که بیان ژن‌های وابسته را کنترل می‌کند. پروتئین‌های BRCA-1 و RDA-1 می‌توانند شکستگی‌های دو رشته DNA را تعمیر نماید. ژن BRCA-1 در هنگام موتاسیون داشتن به تولید و رشد سلول‌های سرطان در سینه خانم‌ها بصورت وراثتی نقش موثری دارد. ژن BRCA-2 هم که روی کروموزوم 13q14 است پروتئینی می‌سازد که همانند پروتئین BRCA-1 عمل می‌کند. تا به حال بیش از یک هزار موتاسیون ژنتیکی در ژن BRCA-2 وBRCA-1 شناسایی شده است. ژن BRCA-1 در سال ۱۹۹۰ توسط Dr. king کشف و در سال ۱۹۹۴ کلون شد (۳۰-۲۵).

۳- مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوزیس):

آخرین راه فرار از سرطانی شدن سلول‌ها انتخاب مرگ یا خودکشی برنامه ریزی شده (Apoptosis) است. تخریب غشای هسته و سیتوپلاسم سلول و ارگانل‌ها منجر به قطعه قطعه شدن سلول می‌شود که سریعا توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و از محیط ربوده می‌شوند. در یک انسان بطور میانگین هر روز ۶۰ بیلیون سلول با مرگ برنامه ریزی شده می‌میرند. ازدیاد عمل در این مرگ باعث تحلیل بافت‌ها می‌شود و فقدان عمل موجب تولید سلول‌های سرطانی می‌گردد. عوامل بسیاری سبب تولید این خودکشی سلولی می‌شود که از آن جمله می‌توان به توکسین‌ها، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها، اشعه ها، حرارت، عفونت ویروسی، کمبود اکسیژن، محرومیت غذایی، ازدیاد غلظت کلسیم داخل سلول و نیتریک اکسیدها اشاره نمود.

چندین ژن در تولید آپوپتوزیس نقش مهمی را ایفا می کنند، از جمله Bcl-2, P53, Bcl-XL, Bax, Bak, Bad, Bim و Mcl-1، ژنBcl-2 روی کروموزوم 18q21 قرار دارد که وزن مولکولی پروتئین آن ۲۵ کیلو دالتون و طولش ۲۳۹ اسیدآمینه است. این پروتئین فعالیت آنزیم‌های کاسپاز را تنظیم می‌کند. این پروتئین Bcl-2 باعث رهایی سیتوکروم C از میتوکندری‌ها شده که منجر به فعال شدن کاسپاز ۹ و سپس کاسپاز ۳ می‌شود و در نهایت به خودکشی سلول ختم می‌گردد. پروتئین Bcl-2 می‌تواند هم در ایجاد و هم ممانعت از آپوپتوزیس نقش بازی کند. همکاری پروتئین هایMcl-1 وBcl-2 وBcl-XL عمل ضد آپوپتوزیس دارند. در حالی که دیگر پروتئین‌های Bax, Bak, Bad, Bim در ایجاد آپوپتوزیس نقش موثری را بازی می‌کنند. برای جلوگیری از آپوپتوزیس بایستی از عمل Fas و Bcl-2 جلوگیری کرد و غلظت IAPS را بالا برد. همچنین پروتئین AKt-kinase باعث بقاء زندگی سلول‌ها می‌شود که از این طریق صورت می‌گیرد. فسفوریلاسیون ژن Akt باعث جلوگیری از عمل Bax شده و پروتئین Akt باعث فعال شدن مولکول IKKA می‌گردد که این امر باعث فعالیت مولکول NF-KB شده و در نهایت منجر به بیان ژن‌هایی می‌شود که ضد آپوپتوزیس هستند مانند ژن-Bcl (۳۶-۳۱).

۴- ژن های مهار کننده توموری:

فقدان ژن‌های مهار کننده توموری باعث تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌های سرطانی می‌شود. ژن مهار کننده p53 روی کروموزوم 17P13.1 قرار دارد. طول این ژن 20000 bps است که پروتئین به طول ۳۹۳ اسید آمینه می سازد. ژن P53 که در سال ۱۹۹۳ بنام مولکول سال و ژن نگهبان شناخته شد بطور طبیعی تقسیم و رشد سلول را تحت نظر کامل دارد. هنگامی که این ژن موتاسیون پیدا می‌کند باعث تولید یک پروتئین غیر معمولی می‌شود که نه فقط به اعمال طبیعی خود جامه عمل نمی‌پوشاند بلکه همه ژن‌هایی که تحت فرمانده این پروتئین انجام وظیفه می‌کردند طغیان خواهند کرد و یک سری از روابط مولکولی و بیولوژیکی تقسیم سلولی از مسیر طبیعی خود خارج می‌شود و سلول به سوی سرطانی شدن پیشروی می‌کند. روی این اصل

موتاسیون ژن P53 در بیش از ۶۰ درصد بافت‌های سرطانی دیده می‌شود. بیش از ۳۵ نوع ژن‌های مهار کننده تا بحال شناسایی و گزارش شده‌اند.

وظایف پروتئین P53 در حال طبیعی تنظیم تقسیم سلول‌ها- خودکشی سلول‌ها، مسن شدن سلول‌ها، عروق سازی، تمایز یافتن سلول‌ها و متابولیسم DNA است. بیش از ۲۶۰۰۰ موتاسیون ژنتیکی در ژن p53 گزارش شده است. بیشتر این موتاسیون‌ها در ناحیه DNA-binding اتفاق می‌افتد که باعث می‌شود ژن‌های تحت کنترل p53 نتوانند نسخه برداری نمایند. همکاری پروتئین p53 با دو پروتئین CDK1-P2 و CDC2، سلول‌های سرطانی را در مراحل G1و G2 تقسیم سلولی نگه می‌دارد. پروتئین p53 هم مهار کننده و هم ارتقا دهنده سلول‌های سرطانی است. پروتئین p53 پس از صدمات ژن‌های دیگر به DNA متصل می‌شود و باعث تحریک ژن WAF1 می‌گردد. این ژن، پروتئین P21 را می‌سازد و به پروتئین CDK2 می‌چسبد و اجازه ورود P21 به مرحله بعدی تقسیم سلولی را نمی‌دهد. پروتئین p53 یک ترکیبی از شبکه حوادث مولکولی است که در تولید سلول‌های سرطانی نقش مهمی را بازی می‌کند. پروتئین p53 فعال از طرف ترمینال N از دو طریق فسفوریلاسیون می‌شود. از طریق MAPK پروتئین و از طریق ATM و ATR و LHK پروتئین. وقتیکه p53 فسفوریلاسیون می‌شود خاصیت چسبیدن به MDM2 را از دست می‌دهد. پروتئین pint باعث تغییر شکل در ساختمان p53 می‌شود و به عدم اتصالp53 به MDM2 کمک می نماید. وقتی که ژن p53 فاقد ضربات محیطی است، مقدار p53 پائین می‌رود. پروتئین MDM2 به p53 می‌چسبد و از عملش جلوگیری می‌کند و آنرا به سیتوپلاسم سلول انتقال می‌دهد. عمل ضد سرطانp53 از سه مسیر انجام پذیر است.

۱- پروتئین p53 باعث تحریک پروتئین‌های ترمیم کننده DNAr می‌شوند که به صدمات زده شده به ژن‌ها رسیدگی شود.
۲- پروتئین p53 باعث تحریک مرگ برنامه ریزی شده می‌شود (وقتی که سلول های صدمه دیده غیرقابل بازسازی باشند).
۳- پروتئین p53 تقسیم سلولی را در مرحله G1/S نگه می‌دارد تا فرصتی برای تعمیر باشد.

دو داروی Nutlin (سیس ایمیدازولین) که از واکنش بین MDM_2 وp53 جلوگیری می‌کند و Teno Fix در نهایت موجب جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی می‌شوند. اولین بار در سال ۱۹۹۶ ژن درمانی با استفاده از ژن p53 در یک رتروویروس حمل کننده انجام شد. این ویروس‌های حامل ژن طبیعی p53 در محل سلول‌های سرطان شش تزریق شد و این آزمایشات بالینی تا مرحله سوم پیشرفت نمود ولی متاسفانه سازمان FDA آمریکا آن را تصویب نکرد. در حال حاضر این آزمایشات در کشور چین انجام می گیرد. وظایف پروتئین p53 در هسته سلول مشخص است ولی هنوز در سیتوپلاسم کاملا مشخص و مطالعه نشده است (۴۲-۳۷).

تعداد بیماران سرطانی سال به سال رو به افزایش است و این خود یک معظل پزشکی است نه فقط از نظر بهداشت و درمان بلکه از نظر اقتصادی می‌تواند کشورها را تا حد ورشکستگی اقتصادی پیش ببرد.

۱- جمعیت جهان افزایش یافته است.
۲- سن جمعیت جهان هم بالاتر رفته است و هر چه سن بالاتر رود خطر سرطان بیشتر است.
۳- تکنولوژی و رادیولوژی تشخیص، بهتر در دسترس می‌باشد.
۴- آلودگی محیط زیست و عدم رعایت رژیم‌های غذایی بطور قطع تاثیرات منفی خود را دارد.

سرطان توسط صدمات جسمانی تولید نمی‌شوند. سرطان مُسری نیست. بعضی از مردم نسبت به ابتلا به سرطان‌ها بدنشان حساس‌تر است تا دیگران (۴۳و۴۴) . از زمانی که اولین موتاسیون در ژن‌ها بوجود می‌آید تا زمانی که به یک توده سرطانی تبدیل می‌شود تقریباً ۷ سال طول می‌کشد. در جدول (۱) نمونه‌هایی از مواد شیمیایی و باکتریها و ویروس‌ها که تولید سرطان می‌کنند مشاهده می‌شود (۶، ۷و۸). در جدول (۲) لیست تعدادی از دانشمندان جهان را که در ۱۷۰ سال گذشته از پیشقدمان و پیشکسوتان علم ژنتیک بوده اند مشاهده می‌شوند. در جدول (۳) نمونه‌هایی از آنکوژن‌ها و ژن‌های مهار کننده تومور که بطور مکرر ناهنجاری پیدا می‌کنند ملاحظه می‌شود (۲). در جدول (۵) مقایسه‌ای از تعداد ژن‌های انسان و سایر میکروارگانیسم‌ها نشان داده شده است (۴۵).

از پیشرفت سلول‌های سرطانی دارای یک فرمول خاص است که بتدریج در این ۷ سال اتفاق می‌افتد. مثلا برای سرطان روده بزرگ یا سرطان غدد لنفاوی کاملا صدق می‌کند.

سلول‌های طبیعی ←✕← سلول‌های هایپرپلاستیک

سلول‌های دیس پلاستیک ← سلول‌های سرطانی اینویسیو ← سلول‌های متاستاز شده

در هر مرحله یک ژن معینی (انکوژن یا آنتی آنکوژن یا ژن ترمیم کننده) می‌تواند موتاسیون پیدا کند تا این سلول‌ها سرطانی شوند (۲ و ۳). اگر سرطان‌ها در مراحل اول تشخیص داده شوند بطور کامل قابل معالجه هستند و اگر در مراحل دوم تشخیص داده شوند در حدود ۷۰ درصد شانس معالجه دارند و اگر در مراحل سوم تشخیص داده شوند در حدود ۳۰ درصد شانش بهبودی دارند و اگر سرطان تشخیص داده شود در مرحله چهارم بوده که بطور حتم به بافت‌های دیگر گسترده شده است، شانس معالجه و بهبودی در حدود ۵ درصد است که ۵ سال ادامه حیات داشته باشد. از چند طریق این بیماران معالجه می‌شوند. جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی، ایمنو درمانی و ژن درمانی که همان پیوند مغز استخوان است. همه این روش‌های درمانی عوارض جانبی خود را روی دیگر بافت‌های سالم بدن دارد (۴۶و۴۷). بسیاری از عوامل محیطی که تولید سرطان می‌کنند قابل جلوگیری هستند مانند سیگار کشیدن، مشروبات الکلی، هوای آلوده، رژیم غذایی ناسالم، عدم تحرک و بیماری های عفونی در صورتی که ازدیاد سن و ژنتیک خانوادگی قابل تغییر و جلوگیری نیست. تحقیقات در سرطان شناسی امروزه به ما کمک کرده است که نه فقط عملکرد بیماری سرطان را بهتر بفهمیم، بلکه بهترین راه حل معالجه این بیماران را فراهم سازیم (۴۸و۴۹).

نتیجه‌گیری

در سه دهه گذشته، محققین اطلاعات زیادی را درباره ژن‌ها و پروتئین‌ها و نقش آنها در تولید سلول‌های طبیعی و سرطانی گزارش نموده‌اند. یکی از اکتشافات مهم آنها، نقش ژن ها جهش یافته در تولید سلول‌های سرطانی بوده است. عوامل محیطی که باعث موتاسیون‌های ژنتیکی می‌شوند در حال شناسایی هستند. با کمک از روش‌های مختلف مولکولی قادر هستیم که قدرت بیان ژن‌ها و پروتئین‌های معیوب را تعیین نماییم. حتی پیدا کردن بیومارکرهای جدید که شاخص یکنوع سرطان هستند در تشخیص زودرس و معالجه به موقع بیماری سرطان کمک‌های شایان توجهی را می‌نماید. پس از تعیین شکل‌های فضایی پروتئین‌های معیوب، می‌توان داروهای ضد سرطان جدیدی را ساخت که بتواند سول‌های در حال سرطانی شدن را هدف قرار بدهند تا از تولید و رشد آن‌ها به سلول‌های سرطانی جلوگیری شود (۴۳، ۴۴ و ۵۰).

شناسایی همه عوامل محیطی و ژن‌های کلیدی یک نقشه جامعه از محیط و سلول به ما می‌دهد که بکوشیم از سه طریق پاکیزگی محیط زیست، ژن درمانی و دارو درمانی از رشد و پیشرفت این بیماری مهلک جلوگیری نماییم.

منابع

1. Scotto, J, Fears, T.R, Fraumeni , J.r. Solar radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds: Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd Ed. New York, NY: Oxford University Press; 1996; 355-72.

2. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. 2004; 10(8): 789-99.

3. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, et al. Genetic alterations during colotectal- tumor development. N Engl J Med. 1988; 319(9): 525-532.

4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100:57-70.

5. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100(1):57-70.

6. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. Semi Cancer Biol. 2008; 18(5): 372-7.

7. Pakin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the years 2002. Int J Cancer.2006; 118(12) : 3030-44.

8. National RC. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Inoizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington. 2011.

9. Fazel R, Krumholz HM, Wang R, et al. Exposure to Low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. N Engl J Med. 2009; 361(9): 849-57.

10. William WN Jr, Heymach JV, Kim ES, et al. Molecular targets for cancer chemoprevention. Nat Rev Drug Discov. 2009; 8(3): 213-25.

11. Seto M, Honma K, Nakagawa M. Diversity of genome profiles in malignant lymphoma. Cancer Science. 2010; 101: 573-578.

12. Staal SP, Huebner k, Croce CM, Parsa N, et al. The akt-1 proto oncogene maps to human chromosome 14, band q32, a site of chromosome rearrangement in some hematopoietic neoplasma. Journal of Genomics. 1988; 2: 96-98.

13. Park M, Testa JR, Blair DG, Parsa N, et al. Two rearranged Met alleles on chromosome 7 to other

26. Hogervorst FB, et al. "Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method". Cancer Res. 2003; 63 (7): 1449–1453.

27. Friedenson B. "A theory that explains the tissue specificity of BRCA1/2 related and other hereditary cancers". Journal of Medicine and Medical Sciences. 2010; 1 (8): 372–384.

28. Tonin PN, Serova O, Lenoir G, Lynch H, et al. "BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish women". American Journal of Human Genetics. 1995; 57 (1): 189.

29. Narod SA, Foulkes WD. "BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond". Nature Reviews on Cancer. 2004; 4 (9): 665–676.

30. Wei Q, Lei L, Chen D. DNA Repair, Genetic Instability and cancer. World scientific. 2007; 270-014.

31. Fesik SW, Shi Y. "Controlling the caspases". Science. 2001; 294 (5546): 1477–1478.

32. Murphy KM, Ranganathan V, Farnsworth ML, Kavallaris M, et al. "Bcl-2 inhibits Bax translocation from cytosol to mitochondria during drug-induced apoptosis of human tumor cells". Cell Death Differ. 2000; 7 (1): 102–111.

33. Santos A, Susin SA, Daugas E, Ravagnan L, et al. "Two Distinct Pathways Leading to Nuclear Apoptosis". Journal of Experimental Medicine. 2000; 192 (4): 571–580.

34. Zhou GP, Doctor K. Subcellular location prediction of apoptosis proteins. PROTEINS: Structure, Function, and Genetics. 2003; 50: 44-48.

35. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science. 1995; 267(5203): 1456-62

36. Nagata S. Apoptosis DNA fragmentation. Exp. Cell Res. 2000; 256(1): 12-8.

37. Matlashewski G, Lamb P, Pim D, Peacock J, et al. "Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene". EMBO J. 3 (13): 3257–3262.

38. May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. Oncogene. 1999; 18: 7621–7636.

39. McBride OW, Merry D, Givol D. "The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13)". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1986; 83 (1): 130–134.

40. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. "Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13". Nature. 1986; 320 (6057): 84–85.

markers tightly linked to cystic fibrosis. Proceeding of the National Academy of Sciences, USA. 1988; 85: 2667-2671.

14. Offit K, Parsa N, Jhanwar SC, Filippa DA, et al. t(9;14)(p13;q32): Denotes a subset of low to intermediate grade B-cell Non-Hodgkin´s lymphoma. Journal of the American Society of Hematology(Blood). 1992; 80:45-60.

15. Parsa N, Gaidano G, Mukherjee AB, Hauptschein RS, et al. Cytogenetic and molecular analysis of 6q deletions in Burkitt´s lymphoma cell lines. Journal of Genes, Chromosomes & Cancer. 1994; 9(1): 13-18.

16. Papanicolaou GJ, Parsa N, Meltzer PS, Trent JM. Assignments of interferon gama receptor(INFGR1) to human chromosome bands 6q24.1→q 24.2 by Fluorescent In Situ hybridization. Journal of Cytogenetics and Cell Genetics. 1997; 76: 181-182.

17. Cigudosa JC, Parsa N, Louie DC, Filippa DA, et al. Cytogenetic analysis of 363 consecutively ascertained diffuse large B-cell lymphomas. Journal of Genes, chromosoma & Cancer. 1999; 25: 123-133.

18. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. Nature. 1985; 315: 550-554.

19. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001; 344: 1031-1037.

20. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumours. Ann Med. 2001; 33: 451-455.

21. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. Science. 1985; 229: 974-976.

22. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. J Clin Oncol. 2002; 20: 1692-1703.

23. Thomas RK, et al. High-throuphut oncogene mutation profiling in human cancer. Nature Genetics. 2007; 39: 347-351.

24. Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction-arationale for molecular targeting in cancer theraphy. Nature Clinical Practice Oncology. 2006; 3: 448-457.

25. Qingyi W, Li L, Chen D. DNA Repair, Genetic Instability, and Cancer. World Scientific. ISBN. 2007; 981-270-014-5.

41. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. "p53 mutations in human cancers". Science. 1991; 253 (5015): 49–53.

42. Koshland DE. "Molecule of the year". Science. 1993; 262 (5142): 1953.

43. Baak JP, Path FR, Hermsen MA, Meijer G, et al. Genomics and proteomics in cancer. Eur J Cancer. 2003; 39: 1199-1215.

44. Scarpa A, Moore PS, Rigaud G, Meenestrina F. Genetic in primary mediastinal B-cell lymphoma: an updata. Leukemia & Lymphoma. 2001; 411(2): 47-53.

45. Collins F. The human genome project and beyond. US-Department of energy. 2003; 3.

46. Pollak JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, et al. Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using Cdna microarrays. Nature Genet. 2003; 23: 41-46.

47. Kashiwagi H, Uchida K. Genome- wide profiling of gene amplification and deletion in cancer. Human Cell. 2003; 13: 135-141.

48. Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. Hum Mol Genet. 2003; 12: 145-52.

49. Mohr S, Leikauf GD, Keith G, Rihn BH. Microarrays as cancer keys: an array of possibilities. J Clin Oncology. 2002; 20: 3165-3175.

50.Tachdjian G, Aboura A, Lapierre JM, Viguei F. Cytogenetic analysis from DNA by comparative genomic hybridization. Ann Genet. 2002; 43: 147-154.

Journal of Cell & Tissue (JCT) *Review Article*
Winter 2012; 2(4): 365-376

Molecular and Cellular Basis of Human Cancer

Parsa N *

- Medical Sciences and Genetics. National Institutes of Health, Ministry of Health, USA

* Email corresponding author: nzparsa@yahoo.com

Received: 3 Oct. 2011 Accepted: 12 Mar. 2012

Abstract

During the past 30 years, researchers have made a remarkable progress in identifying the biological (bacteria, viruses), biochemical (chemical compounds) and biophysical (ionizing radiation) cause of human cancer. The term ˝Cancer˝ refers to 277 forms of cancer diseases.

Scientists have determined the process of cancer formation from a consequence of accumulating multiple mutations in human genome. These genetic disruptions would eventually change the normal process of cellular proliferations and differentiation.

The genetic alterations are frequently indicative of poor prognosis for most human cancers.

Both nonhereditary and hereditary cancers are caused by genetic disorders that change the cellular growth control system.

Genes associated with human cancer formation include four classes of genes: 1. Oncogenes (which increasing their activities end to uncontrollable growth of cells), 2. Tumor suppressor genes, 3. DNA repairing genes, 4. Apoptotic genes.

Over activated oncogenes which cause cellular proliferation. In contrast, inactivated tumor suppressor genes lose their inhibitory effect which is crucial to prevent inappropriate growth. DNA repairing proteins fix the damage and apoptotic proteins cause the pre-cancer cell to commit suicide.

We have over millions of genes in each somatic cell of our body. After sequencing all human genome in 2003, we noticed that Only 23,500 genes are active which encode over 400,000 proteins needed for physiological functions.

99.9% of genome is identical in all humans worldwide. Only 0.1% of the whole genome differ which cause the genetic variations.

Up to 93% of all human cancers are non-hereditary and the remaining 7% are hereditary. A wealth of information has been indicated by the potential use of bioinformatics and molecular techniques for cancer screening, prognosis and monitoring of the efficacy of anticancer therapies. In recent years, molecular genetics have greatly increased our understanding of the basic mechanisms in cancer development. The essential outcome of these molecular studies is that the cancer can be considered as the genetic disease.

Keywords: Biological carcinogens, Human cancers