العنوان:	دراسة تغبير الجينات Bcl2 - Bax - PS3 في البشرة الفموية الطبيعية سريريا ومجهريا عند المدخنين المزمنين للنرجيلة بواسطة الخزعة
المؤلف الرئيسي:	الرئيس، مصطفى
مؤلفين آخرين:	الشواف، أحمد زاهي، عقيل، نزار(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2008
موقع:	حمص
الصفحات:	1 - 130
رقم MD:	590109
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة البعث
الكلية:	كلية طب الأسنان
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	طب الاسنان، جراحة الاسنان
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/590109

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.
هذه المادة متاحة بناء على الإتفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة. يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

جامعة البعث
كلية طب الأسنان
قسم التشريح المرضي الفموي

دراسة تعبير الجينات P53 –Bax – Bcl2 في البشرة الفموية الطبيعية سريرياً و مجهرياً عند المدخنين المزمنين للنرجيلة بواسطة الخزعة .

Studying the expression of p53-bcl2-bax gens in clinically and microscopically normal oral epithelial of chronic smokers of narghilla by biopsy

إعداد طالب الماجستير
مصطفى الرئيس

المشرف الأساسي
الأستاذ الدكتور أحمد زاهي الشواف

المشرف المشارك
الأستاذ الدكتور نزار عقيل

بسم الله الرحمن الرحيم

" قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم "

الإهداء

أولا أهدي هذا العمل المتواضع إلى خير البرية وهادي البشرية رسولنا و نبينا وقائدنا سويداء قلوبنا أبو القاسم محمد بن عبد الله رسول الله تعالى عليه الصلاة والسلام

وإلى الذين سهروا على راحتي ,و لم يبخلو بأي جهد ودعم أهلي الكرام أمي وأبي وإخوتي الأعزاء مطيع وفراس وعمر

وأوجه اهداءً خاصاً لرفيقة دربي وقرة عيني زوجتي الغالية و والديها الكريمين وأخيرا وليس أخرا إلى إبنتي وملاكي الصغير مريم

كلمة شكر

أتوجه بالشكر الخالص إلى كل شخص ساهم بإنجاح هذا العمل المتواضع , وأكثر ما أخاف أن أنسى شخصا ساعدني ولم أوفه حقه فأرجو منكم الصفح والغفران

وأخص بالشكر أستاذي ومعلمي الأستاذ الدكتور أحمد زاهي الشواف الذي كان بالنسبة لي الأستاذ والأب والمعلم و الذي لم يبخل بأي جهد مهما كان صغيرا في إتمام البحث والذي زرع في نفسي حب العلم والبحث فالشكر الكبير والعميق لك يا دكتور زاهي

كما أشكر الأستاذ الدكتور محمد نزار عقيل الأستاذ المشارك لما وفره من دعم وجهد , كما أشكر عمادة كلية طب الأسنان ممثلة بالأستاذ الدكتور إلياس بطرس للدعم الكبير للبحث العلمي

وأيضا إلى إدارة الشؤون العلميةالأستاذة الدكتورة رباب الصباغ وإدارة الشؤون الإدارية الأستاذ الدكتور حسين الخطيب

وأتوجه بالشكر الخاص الأستاذ الدكتور أحمد مناديلي الذي تكبد عناء السفر لتحكيم الرسالة

كما نشكر قسم جراحة الوجه والفكين ممثلا الأستاذ الدكتور محمد سبع العرب وكما نشكرطلاب الدراسات العليا(قسم الجراحة) الذين ساهموا بإنجاز العمل الجراحي لنصف حالات البحث في حين قام الدكتور المميز قصي الحموي بإنجاز النصف الأخر فالشكر للجميع

ولا أنسى أن أتوجه بالشكر إلى كل من الدكتور عمر كوجان والدكتور نبيل قوشجي للدعم الكبير منهما ,وشكر خاص إلى جميع طلاب الدراسات العليا قسم التشريح المرضي الذين كانوا خير زملاء وخاصة الأ خ الدكتور عبد الناصر كرداس , ونشكر الأخ والصديق ناصر العبد للمساعدة الكبيرة في إتمام الإجراءات المخبرية , وشكر خاص للدكتور منير أتاسي من جامعة داندي –أسكتلند للنصائح والتوجيهات القيمة ,

ولاأنسى طلاب السنة الرابعة للمساهمة في تأمين المتطوعين الدكتور نور النعسان
والدكتورة هبة بكور والدكتورة راما العمر
فالشكر والعرفان للجميع

المحتويات

١ .المقدمة ٩

١.١ النرجيلة ١٣

١.٢ مكونات دخان النرجيلة ١٦

٢ . مراجعة الأدبيات ٢٠

٢.١ السرطان ٢٠

٢.٢ الجين p53 ..... ٢٢

٢.٣ الجينات المنظمة للموت المبرمج ٢٦

٢.٤ التسرطن ٣٠

٢.٥ سرطان الفم ٣٤

٢.٦ مراجعة تعبيرال p53في مراحل تطور السرطان ٣٩

٢.٧ توافق فرط تعبير ال p53 مع طفرة الجين TP53 ..... ٤٢

٢.٨ مراجعة تعبيرال bcl2في مراحل تطور السرطان ٤٤

٢.٩ مراجعة تعبيرال baxفي مراحل تطور السرطان..... ٤٦

٣ . هدف البحث ٥٠

٤ . المواد والطرق ٥٢

٤.١ تصميم التجربة ٥٢

٤.٢ المتطوعين ٥٢

٤.٣ تلوين H&E..... ٥٦

٤.٤ التلوين النسيجي المناعي ٥٧

٤.٥ ضبط التلوين المناعي ٦٠

٤.٦ تقييم النتائج ٧١
٤.٧ التحليل الإحصائي ٧٢
٥ . النتائج ٧٤
٥.١ تلوين H&E..... ٧٤
٥.٢ البروتين P53 ..... ٧٩
٥.٣ البروتين bax ٨٥
٥.٤ البروتين bcl2 ..... ٨٩
٦. المناقشة ٩٩
٧. الإستنتاج ١١٢
٨ .التوصيات ١١٤
٩. ملخص الأطروحة (باللغة العربية) ١١٥
١٠ . ملخص الأطروحة (باللغة الإنجليزية) ١١٦
١١. قائمة المراجع ١١٧

المقدمة

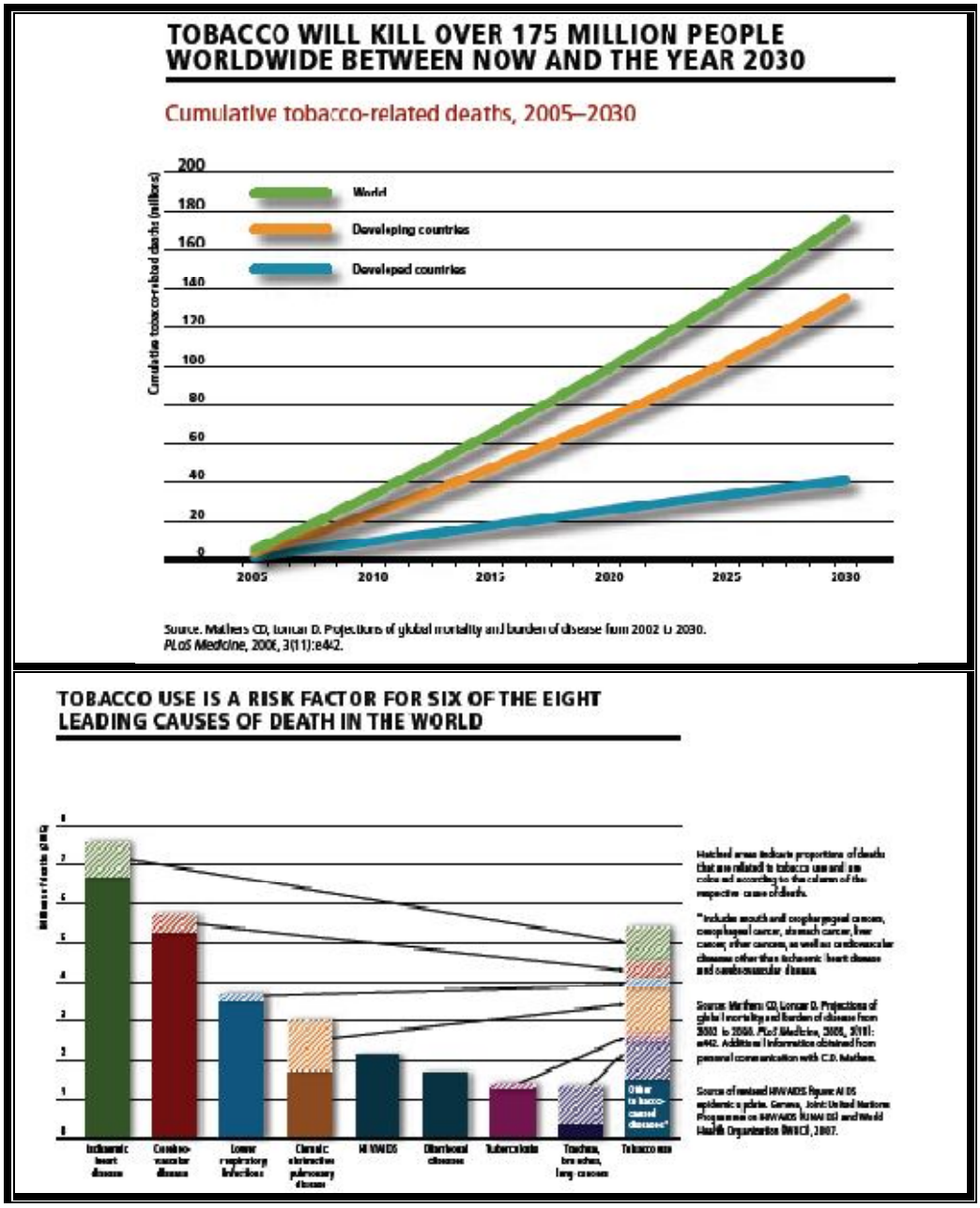
Introduction

١ – المقدمة Introduction :

أظهر تقرير منظمة الصحة العالمية (WHO, 2008)حول انتشار التبغ و آثاره أن التبغ يقتل حوالي ٥ مليون نسمة سنوياً و يتوقع ارتفاع الرقم إلى ٨–٩ ملايين سنوياً خلال السنوات الخمس المقبلة. حيث يقتل التبغ خمسة من أصل عشرة أشخاص يتعاطون التبغ انظر الشكل (١) .

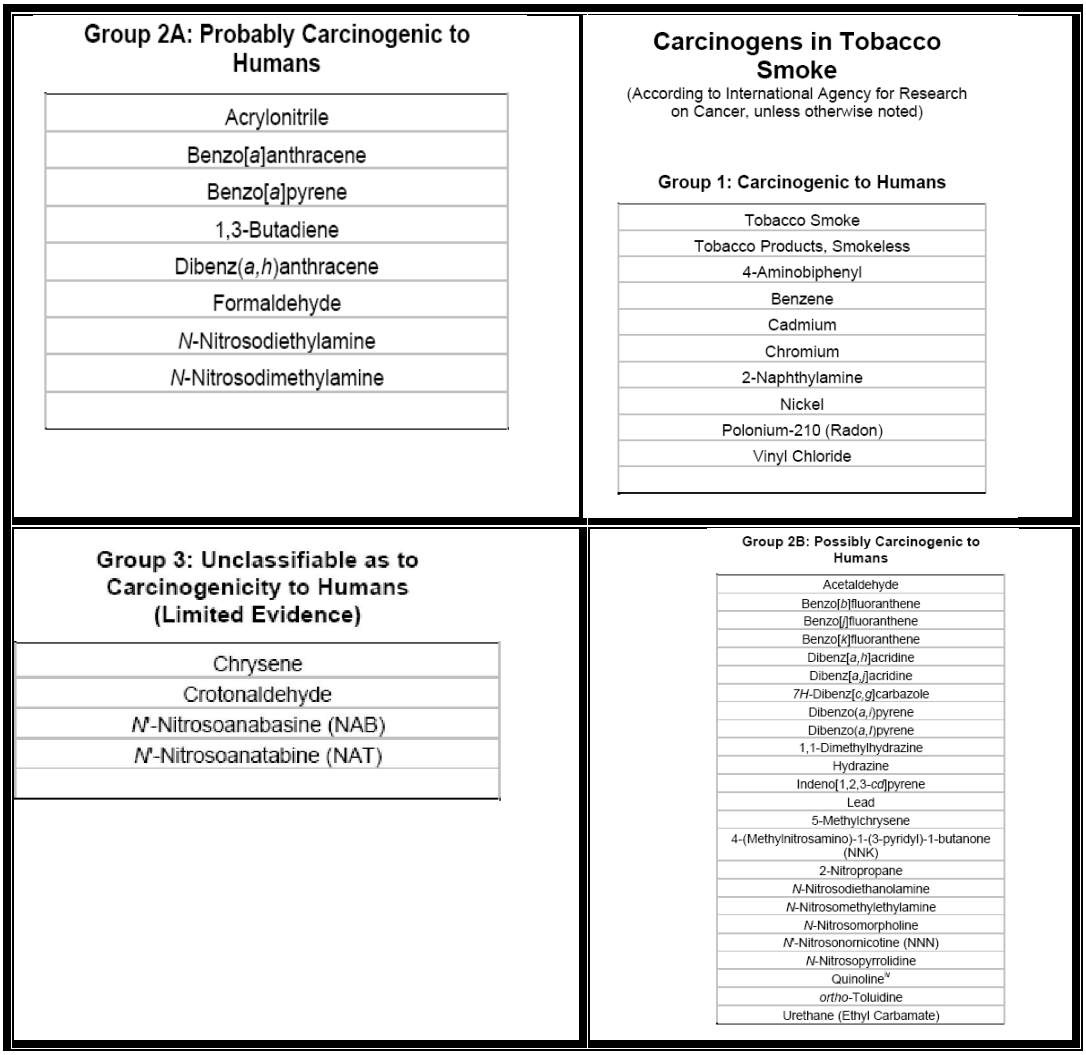
ذلك أن التبغ يعتبر عامل خطورة لستة من أصل ثمانية أمراض الأكثر إحداثاً للموت في العالم انظر الشكل رقم (٢) و على رأسها احتشاء القلب – الأمراض الوعائية القلبية – إنتانات الجهاز التنفسي – التهاب القصبات – سرطان الحنجرة و الفم و البلعوم و الرئتين(WHO, 2008) .

الشكل (١)



الشكل رقم (٢)

و يعود ذلك لما يحتويه التبغ من مواد مسرطنة بالإضافة إلى مواد أخرى كثيرة تختلف باختلاف أشكال تعاطي التبغ , حيث أظهرت الوكالة الدولية لأبحاث السرطان المواد المسرطنة الموجودة في التبغ بشكل عام و أظهرتها على شكل أربعة جداول التالية الشكل (٣)



الشكل (٣)

كما بين تقرير منظمة الصحة العالمية (WHO, 2005a)المواد السامة و المسرطنة العديدة الموجودة في التبغ (النيتروز أمين – القطران – النيكونين – أول أوكسيد الكربون – البولي سيكليك أروماتيك هيدروكربون – المعادن الثقيلة مثل الزرنيخ – الرصاص – الزئبق).

للأسف فإن معظم الأمراض الناجمة عن التبغ لا تظهر مباشرة إنما بعد عدة سنوات من التعرض أو تعاطي التبغ .

و يلاحظ عالمياً تصاعد تعاطي التبغ بكافة أشكاله عند كافة الشرائح العمومية و عند كلا الجنسين خاصة الأطفال و اليافعين هذا يعتبر مؤشراً خطيراً جداً (Eriksen, 2002) .

يوجد أشكال متعددة للتعاطي تختلف باختلاف التوزع الجغرافي و الاجتماعي للبشر انظر الشكل (٤).

حيث تقسم إلى قسمين:

التبغ غير المدخن:

يتم تعاطي التبغ بدون حرقه ، حيث يتم مضغ التبغ أو مص النبتة داخل الفم (غالباً ما يوضع تحت اللسان أو في الميزاب الدهليزي) هذه العادة منتشرة في شمال أوربة و تسمى (Snuff) و في اليمن و شرق أفريقيا (الكات) و جنوب شرق آسيا (betel quid) (Eriksen, 2002).

التبغ المدخن:

يتم التعاطي عن طريق حرقه و استنشاق الغاز الناجم و هو الأكثر شيوعاً عالمياً و له أشكال عديدة(Eriksen, 2002):

السجائر (و هو الأكثر شيوعاً و رواجاً في كل المناطق العالمية)

السيجار و هو قليل الانتشار نسبياً

الغليون و هو قليل الانتشار نسبياً

النرجيلة: و هو نوع من التعاطي الرائج بشدة في العديد من البلادالعربية و الآسيوية و شعبيتها في ازدياد شديد و يكتسح بلدان جديدة مثل بلاد شرق المتوسط و ايران و الهند و باكستان) (أمريكا – أوروبا الغربية – استراليا) .

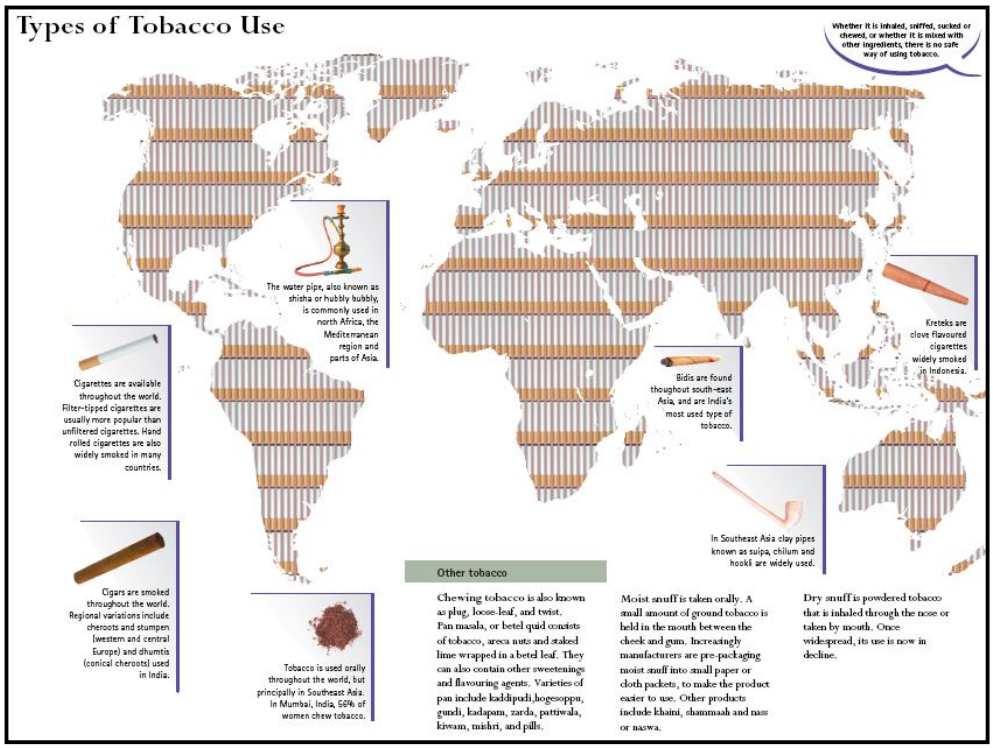
إن لكل نوع من هذه الأنواع من التعاطي أسلوبه الخاص ، و عواقب و آلية أمراض تختلف عن الأخرى. و سنركز في بحثنا عن النرجيلة فقط حيث أن تدخين السجائر قد تمت دراسته بإمعان بالغ في حين الدراسات حول النرجيلة قليلة جداً رغم رواجها الكبير في كثير من البلدان و أخص الشعوب العربية الذين لهم الدور الأكبر في تصدير هذه العادة إلى ما وراء البحار.

١.١ النرجيلة:

و هي وسيلة تقليدية لتعاطي التبغ عن طريق حرقه بواسطة قطعة من الجمر ، و يمر الغاز الناتج عن طريق حوجلة تحوي ماء (أحياناً يكون منكهاً) موصولة بخرطوم جلدي أو بلاستيكي الى الانسان المتعاطي , وهي عادة منتشرة في البلاد العربية(شرق وجنوب المتوسط) و تركيا و بعض البلاد الآسيوية (الباكستان و الهند وايران) (Sajid et al., 2008, Eriksen, 2002, WHO, 2005b).

و هناك تنازع حول هوية مختزع هذه العادة بين الأتراك و الباكستانيين و المصريين , و ظلت هذه العادة لعقود عدة ذات انتشار محدود و شعبية قليلة مقترنة بالرجال و كبار السن و مرتادي المقاهي و ذلك حتى الثمانينات من القرن العشرين حيث حصل تحول كبير في التعاطي فزدادت شعبيتها و انتشارها في كافة الطبقات و عند مختلف الأعمار و عند كلا الجنسين.

يعتقد أن استخدام التبغ المنكه (المعسل بكل أشكاله) و سهولة استخدامه (على عكس التبغ العجمي) و الدعاية و الإعلام من أهم



الشكل (٤)

العوامل التي ساهمت في الاتنشار الكبير لهذه الظاهر.

دراسات عديدة تشير إلى ارتفاع معدلات تعاطي النرجيلة في الكثير من البلاد العربية مثل سوريا (Ward et al., 2006a) و لبنان (Salameh et al., 2008, El-Roueiheb et al., 2008) و مصر(Radwan et al., 2003, Gadall et al., 2003) و الخليج العربي(Mandil et al., 2007) والكويت (Memon et al.).

هذا التحول و الازدياد لم يشمل البلاد العربية و الآسيوية فقط بل توسع ليكتسح البلاد الأوروبية مثل فرنسا حيث تحوي باريس فقط حوالي ١٥٠ مقهى للنرجيلة فقط(Chaouachi, 2007) و سويسرا(Monn et al., 2007) و سافرت النرجيلة إلى ما وراء البحار لتستقر في أمريكا(Ward et al., 2007) و تنتشر بين طلاب الجامعات الأمريكية (Smith-Simone et al., 2008, Ward et al., 2006b, El-Nachef and Hammond, 2008)

و أمريكا الجنوبية (البرازيل) (WHO, 2005b), و لم تسلم أستراليا من هذا الوباء أيضاً(Carroll et al., 2008).

و يلاحظ انتشار النرجيلة عند النساء و عند الفئات العمرية الصغيرة نسبياً من طلاب الثانوية و الجامعات(Mandil et al., 2007, El-Nachef and Hammond, 2008) و في سورية بشكل خاص(Maziak et al., 2004) , و أن النرجيلة غالباً ما يتم تعاطيها في هذه الفئات على شكل تعاطٍ جماعي(Asfar et al., 2005).

و تم رصد معتقدات و آراء الناس حول تعاطي النرجيلة في سوريا من مركز مكافحة التبغ في حلب (Asfar et al., 2005, Hammal et al., 2008)حيث أكدّ الرصد أن متعاطي النرجيلة لا يشعر بأي خجل أو إهانة اجتماعية أو رفض اجتماعي على عكس متعاطي السجائر الذي غالباً ما يكون مرفوضاً و مستهجناً اجتماعياً و يشعر بالخجل من تعاطي السجائر و خاصة أمام الكبار و المجتمع و الأهل و ذلك على عكس

تعـــاطي النرجيلـــة حيـــث يمكـــن أن يجلـــس مـــع العائلـــة بأكملهـــا (الأب – الأم – و الأولاد) و يتعاطون النرجيلة كأنهم يشربون العصير.

يعزى الانتشار الواسع للنرجيلة لعدة أسباب:

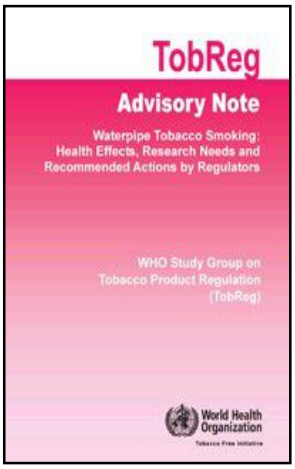
–الجهـــل بأضـــرار النرجيلـــة علـــى الصـــحة العامـــة و المعتقـــدات الخاطئـــة مثـــل الاعتقـــاد أن المـــاء الموجـــود فـــي الحوجلـــة ينقـــي غـــاز النرجيلـــة مـــن المـــواد الضارة و المسرطنة(Shihadeh, 2003).

–ظهور التبـــغ المعســـل و ســـهولة اســـتخدامه علـــى عكـــس التبـــغ العجمـــي القـــديم صعب الاستخدام.

–الـــربح المـــادي للمقـــاهي و المطـــاعم الســـياحية لمـــا للنرجيلـــة مـــن تـــأثير جاذب و خاصة للأجانب.

–الإعلام و نقص دوره في بيان حقيقة أضرار النرجيلة.

–النظـــرة الاجتماعيـــة و الثقافيـــة الخاطئـــة عـــن تعـــاطي النرجيلـــة حيـــث ينظـــر أنها حالـــة تراثيـــة تاريخيـــة تعكـــس الثقافـــة العربيـــة و لا ينظـــر لهـــا علـــى أنهـــا شـــيء مشـــين مثـــل تعـــاطي الســـجائر و يـــتم تعاطيهـــا فـــي المقـــاهي و المطـــاعم العامة حتى أنها تدرج ضمن لائحة المطعم



إن توســـع دائـــرة الانتشـــار لهـــذه الظـــاهرة و قلـــة الأبحـــاث العلميـــة حولهـــا لفـــت أنظـــار المنظمـــة العالميـــة حيـــث أصـــدرت مـــذكرة خاصـــة (WHO, 2005b) انظـــر الشـــكل (٥) ســـميت باســـم تعـــاطي النرجيلـــة: آثارهـــا الصـــحية – الحاجـــة للأبحـــاث تبـــين فيـــه نـــدرة و قلـــة الأبحـــاث الطبيـــة و العلميـــة التـــي تحـــدد آثـــار النرجيلـــة علـــى الصـــحة العامـــة و الســـرطان و كيفيـــة مكافحتهـــا و تحـــث البـــاحثين علـــى إجـــراء أبحـــاث فـــي هـــذه المضمار.

الشكل (٥)

١.٢ تحليل المواد المكونة لدخان النرجيلة:

تعتبر دراسات الدكتور آلان شحادة(Sepetdjian et al., 2008, Shihadeh, 2003, Shihadeh et al., 2005, Shihadeh and Azar, 2006, Shihadeh et al., 2004, Shihadeh and Saleh, 2005) من الدراسات الرائدة في مجال تحليل مكونات دخان النرجيلة.

حيث أظهر الباحث أن دخان النرجيلة يحوي المواد التالية الشكل (٦):

-النيكوتين : يؤثر على الجهاز التنفسي وله دورفي تعلق المدخن بالنرجيلة

-القطران : يعتبر مادة مسرطنة قوية

-مركبات PAH يعتبر مادة مسرطنة قوية

-أول أكسيد الكربون CO له دور سلبي على الجهاز التنفسي

-معادن ثقيلة مثل الرصاص – الزئبق – الكادميوم تصنف من المواد المسرطنة القوية

Heavy metals identified in argileh smoke condensate of a standard 100-puff smoking session (ng)

	Argileh	Cigarette
Arsenic	165	40–120
Beryllium	65	300
Nickel	990	ND–600
Cobalt	70	0.13–0.2
Chromium	1340	4–70
Lead	6870	34–85

Values found in a recent review (Hoffmann and Hoffmann, 2000) of previous cigarette smoke studies shown for comparison.

(Shihadeh, 2003)

Substances found in argileh smoke for 171-puff smoking session. Arithmetic mean reported for 5 replicate machine smoking sessions (10 smoking session for PAH determinations). Previous results using 100, three-second puffs as well as cigarette smoke data are shown for comparison

	Current study[a]	Shihadeh, 2003[b]	Single cigarette
Tobacco consumed, g	4.7	3.0	
"Tar", mg	802	242	1–27 [c] (11.2) [d]
Nicotine, mg	2.96	2.25	0.1–2 [c] (0.77)[d]
CO, mg	143		1–22[c] (12.6)[d]
PAH			
Phenanthrene, μg	0.748		0.2–0.4[e]
Fluoranthene, μg	0.221		0.009–0.099[e]
Chrysene, μg	0.112		0.004–0.041[e]

[a] Ten grams of tobacco mixture used in arghileh head, 171 2.6-second puffs of 0.53 l volume each, spaced 30 s apart.
[b] Ten grams of tobacco mixture used in arghileh head, 100 three-second puffs of 0.3 l volume each, spaced 30 s apart.
[c] Reported ranges for commercial cigarettes, Jenkins et al., 2000.
[d] Arithmetic mean for 1294 domestic cigarette brands tested by FTC for 1998 (FTC, 2000).
[e] LGC, 2002.

PROOF

(Shihadeh and Saleh, 2005)

الشكل (٦)

و قارن بين نسب هذه المواد بين النرجيلة و السيجارة تملك معظم هذه المواد خصائص مسرطنة و سامة للنسج

(WHO, 2005b, Kumar et al., 2007, WHO, 2005a), كما بين الباحث نفسه أن جلسة واحدة من تعاطي النرجيلة (لمدة ربع ساعة) تحوي نيكوتين و قطران بما يقارب ٢٠ سيجارة (باكيت) (Shihadeh, 2003) و أثبت(Sepetdjian et al., 2008) وجود ١٦ نوع من المركبات PAH Polycyclic Aromatic Hydrocarbons حيث يتعرض المدخن لكميات كبيرة من هذه المسرطنات و حدد كميات كل نوع منها ضمن دخان النرجيلة و قارن بينها و بين السجائر حيث ظهر أن مدخن النرجيلة يتعرض لكميات كبيرة من هذه المركبات انظر الشكل (٧) و تعتبر هذه المركبات من المسرطنات غير المباشرة التي تحتاج أن يتم استقلابها في الجسم حتى تحدث الأثر المسرطن و قد ثبتت القدرة المسرطنة لهذه المركبات(Kumar et al., 2007)

Table 2. The limit of detection (LOD) in ng of PAH for each PAH present in the reference standard mixture

PAH Compound	LOD (ng)
Naphtalene	267
Acenaphthalene	30
Acenaphtene	57
Fluorene	66
Phenanthrene	39
Pyrene	36
Fluoranthene	39
Chrysene	21
Benzo[k]fluoranthene	57
Benzo[a]pyrene	15
Dibenz[a,h]anthracene	84
Benzo[ghi]perylene	36
Indeno[123-cd]pyrene	96

ED MANUSCRIF

(Sepetdjian et al., 2008)

الشكل (٧)

و تنتج هذه المركبات عن احتراق الوقود الحجري (الفحم – النفط) و يعتقد أن احتراق الفحم في النرجيلة هو الذي يولد هذه المركبات (Scully et al., 2000). تستخدم مشتقات هذه المركبات مثل مركب dimethyl-1,2-benzanthracene في استحداث السرطان عند الحيوانات مثل الهامستر السوري في باطن الفم عن طريق تعريض الحيوان لهذه المركبات بشكل مزمن (Vairaktaris . E a and A. Lazaris b, 2008).

كما أن دخان النرجيلة يؤدي إلى انبعاث حبيبات صلبة دقيقة تتراوح قطرها ما بين ٢.٥-١٠ميكرون كلما نقص حجم هذه الحبيبات كلما زاد أثرها المرضي، أظهرت دراسات وجود هذه الحبيبات في دخان النرجيلة بحجوم أصغر بشكل جوهري من تلك الموجودة في السجائر (Maziak et al., 2008, Monn et al., 2007). هذه الحبيبات تحمل معها المواد المسرطنة و السامة و كلما نقص حجمها ازدادت قدرتها على التغلغل و إحداث الأذية المرضية على الجهاز التنفسي(Monn et al., 2007).

إن زمن التعرض لدخان النرجيلة أكثر من زمن التعرض لدخان السجائر و بالتالي يستنشق المريض كمية أكبر من المواد المؤذية و المسرطنة, حيث أن تدخين نرجيلة لمدة (١ ساعة = الحجم الناجم عن استنشاق ١٠٠ سيجارة)(WHO, 2005b).

و نستطيع القول أن دخان النرجيلة يمكن اعتباره أخطر من دخان السجائر و يحتوي على مواد سامة و مسرطنة لها القدرة على إحداث تغيرات سرطانية.

لذلك سنحاول في هذا البحث دراسة أثر التعرض المزمن لدخان النرجيلة على الغشاء المخاطي السليم سريرياً و مجهرياً أي عند المدخنين الأصحاء و ذلك من خلال دراسة تعبير الجينات المسؤولة عن تنظيم الموت الخلوي المبرمج Bax –Bcl2 و الجينات الكابحة للاورام P53

مراجعة الأدبيات

Literature review

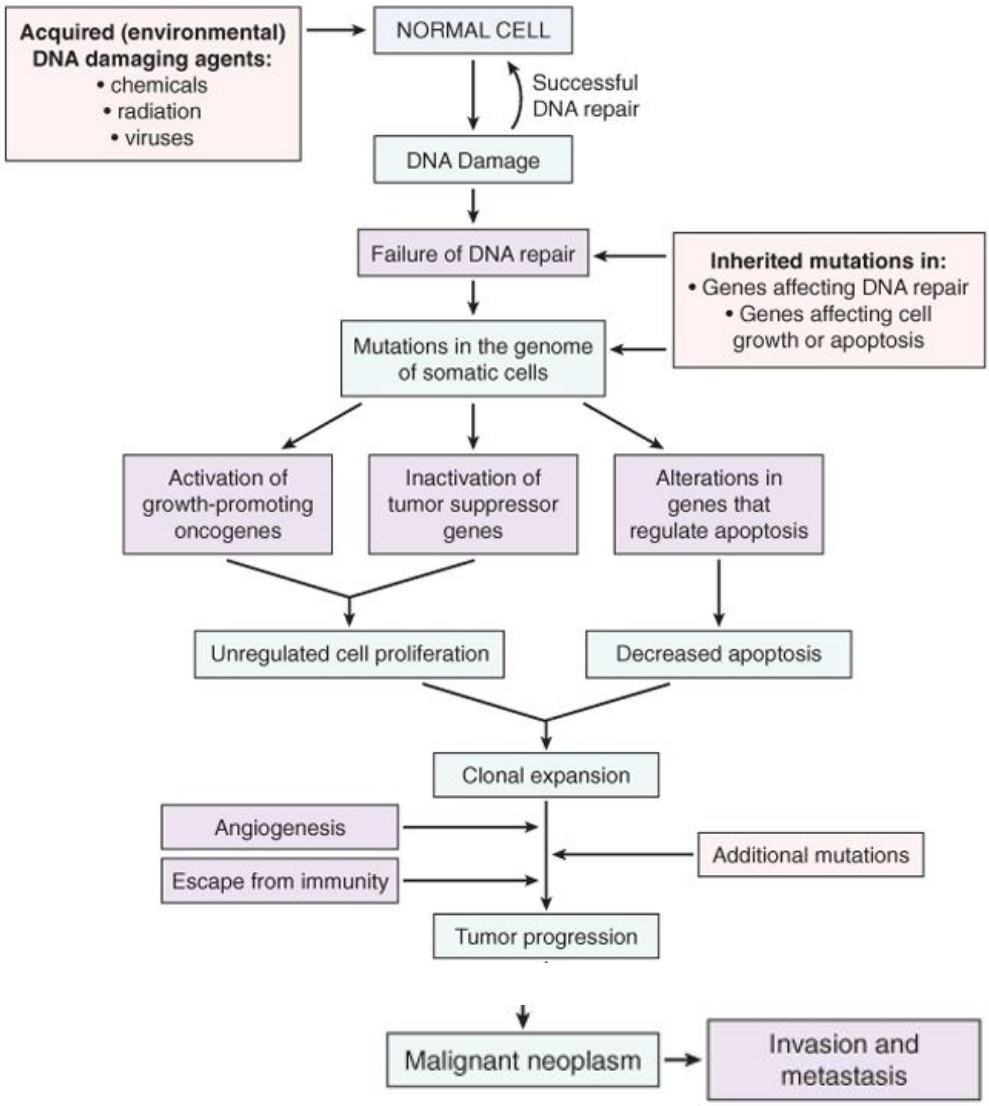
2 مراجعة الأدبيات Literature review:

٢.١ السرطان Cancer :

و هو مرض مزمن يصيب المورثات، ناجم عن تراكم تغيرات متتالية تؤدي إلى تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية حيث يتم تحفيز المورثات المولدة للنمو و تثبيط المورثات الكابحة للأورام بالإضافة إلى اضطراب المورثات المسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج Apaptosis. أنظر الشكل (٨)

المورثات المولدة للنمو (التكاثر) Oncogens:

و هي المورثات المسؤولة عن تحفيز تكاثر غير منتظم للخلايا (تحفيز مستقل للخلايا السرطانية) , تحتاج الخلايا الطبيعية حتى تتكاثر إلى إشارة تحفيز تنتجها و تنظمها مورثات تدعى المورثات المولدة للتكاثر Proto-oncogen و تقسم إلى أربعة مجموعات ، إن حدوث طفرة في هذه المورثات يؤدي إلى اضطراب و زيادة انتاج إشارات تحفيز التكاثر مما يؤدي إلى قدرة الخلايا الورمية على أن تكاثر بدون الحاجة إلى محفزات خارجية و تصبح قادرة على التحفيز الذاتي من أجل التكاثر ، إن حدوث الطفرة في المورثات المولدة للتكاثر يحولها إلى مورثات مرضية مولدة للنمو المرضي تدعى Oncogen
(Wong et al., 1996, Kumar et al., 2007) . أنظر الشكل (٨)


Acquired (environmental) DNA damaging agents:
• chemicals
• radiation
• viruses
NORMAL CELL
Successful DNA repair
DNA Damage
Failure of DNA repair
Inherited mutations in:
• Genes affecting DNA repair
• Genes affecting cell growth or apoptosis
Mutations in the genome of somatic cells
Activation of growth-promoting oncogenes
Inactivation of tumor suppressor genes
Alterations in genes that regulate apoptosis
Unregulated cell proliferation
Decreased apoptosis
Clonal expansion
Angiogenesis
Escape from immunity
Additional mutations
Tumor progression
Malignant neoplasm
Invasion and metastasis
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

الشكل (٨)

المورثات الكابحة للأورام Tumor suppressor genes:

تعمل هذه المورثات على كبح تكاثر الخلايا و تنظيم دورة الخلية و من أهم المورثات في هذه المجموعة المورثة Rb و P53 (Kumar et al., 2007) .

٢.٢ المورثة P53:

و هو مورثة كابحة للنمو الورمي ، يتوضع على الصبغي ١٧ مؤلف من 53 حمض أميني و يسمى بحارس الجينات.

يرمز الجين P53 بروتين p53 (نصف عمره قصير نسبياً) يعمل على كبح النمو الورمي أو التكاثر وفق ثلاثة آليات(Kumar et al., 2007) :

- عرقلة مؤقتة لدورة الخلية في المرحلة G1 بهدف إصلاح الـ DNA المتضرر.
- عرقلة دائمة لدورة الخلية حيث تدخل الخلية مرحلة الشيخوخة أو السكون حيث لا تستطيع الخلية التكاثر أو التضاعف.
- تحفيز الموت الخلوي المبرمج عن طريق تحفيزالمسار الداخلي، و ذلك بهدف التخلص من الخلايا ذات الـ DNA المتأذي أذية غير قابلة للإصلاح ومنع تكاثرها. انظر الشكل رقم (٨)

يعتبر الجين P53 عامل استنساخ مهم للعديد من الجينات الأخرى التي تقسم إلى قسمين الجينات المعرقلة للدورة الخلية و الجينات المحفزة للموت المبرمج(Kumar et al., 2007).

عندما تتعرض الخلية إلى مواد مؤذية (المسرطنات الكيميائية , الفيزيائية). يؤدي إلى أذية غيرمميتة في الـ DNA يستجيب لذلك الـ P53 فيعمل على كبح مؤقت لدورة الخلية في المرحلة G1 (أو يعمل على كبح دائم للخلية). و ذلك بهدف فحص الـ DNA المتأذي و إتمام عملية الإصلاح ، في حال تم الإصلاح تعود الخلية إلى دورتها بشكل طبيعي. و أما في حال عدم القدرة على إصلاح الـ DNA يقوم الـ P53 بتفعيل المسار الداخلي للموت الخلوي المبرمج و ذلك بهدف التخلص من الخلية المتضررة (Kumar et al., 2007).

إن تعطل وظيفة الـ P53 تعني عدم القدرة على كبح تكاثر الخلية عدم القدرة على تحري و إصلاح أذية الـ DNA و عدم القدرة على التخلص من الخلايا المتضررة ضرر غير قابل للإصلاح فتنجو هذه الخلايا من الموت المبرمج و تتكاثر حاملة الأذية الجينية إلى الجيل التالي حيث تتراكم الطفرات و تشكل بداية لنشوء الأورام (Rich et al., 1999, Kumar et al., 2007).

تتعطل وظيفة الـ P53 بما يلي انظر الشكل (٩) :

- عامل وراثي: و هي قليلة الحدوث تملك الخلية المورثتين الطافرتين للجين مثل متلازمة L- Fraumeni (Kumar et al., 2007)

- عامل فيزيولوجي:

فبعد أن يقوم الـ P53 بعمله يعمل البروتين MDM2 على خفض مستويات الـ P53 ، حيث يرتبط معه و يفككه و هي التطبيق الفيزيولوجي لضبط مستوى البروتين P53 في الخلية (Kumar et al., 2007).

- عامل فيروسي:

تتهم فيروسات مثل HPV ، HBV بتعطيل المورثة P53 و ذلك عن طريق ارتباطها معه(Blons and Laurent-Puig, 2003) .

- الطفرة:

إن حدوث طفرة تستهدف المورثة P53 من أهم و أكثر الأسباب المؤدية لتعطل المورثة p53 (Blons and Laurent-Puig, 2003) .

إن العديد من المواد المسرطنة (الكيميائية و الفيزيائية) تستهدف المورثة P53 و خاصة مسرطنات التبغ و الكحول(Blons and Laurent-Puig, 2003, Kumar et al., 2007).

حيث لوحظ تكرار حدوث الطفرة المورثة P53 عند الأشخاص المصابين بسرطان فموي المتعاطين للتبغ أكثر من أولئك المصابين بسرطان فم و الغير متعاطين للتبغ(Ko et al., 2001).

كما تم تحديد فرط تعبير لـ p53 في ٥٠% من السرطان شائك الخلايا الفموي وخاصة عند متعاطي التبغ (Field JK et al., 1992)