

عنوان: سرطان‌های ارثی؛ وقتی ژنتیک در بروز بیماری نقش دارد

مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت در جهان است و سالانه میلیون‌ها نفر را درگیر می‌کند. اگرچه در نگاه عمومی، سرطان اغلب به‌عنوان یک بیماری تصادفی یا وابسته به سبک زندگی شناخته می‌شود، اما شواهد علمی نشان می‌دهد که ژنتیک نقش مهم و غیرقابل‌انکاری در بروز بخشی از سرطان‌ها دارد. حدود ۵ تا ۱۰ درصد از کل سرطان‌ها منشأ ارثی دارند؛ به این معنا که فرد، یک جهش ژنتیکی معیوب را از والدین خود به ارث برده که خطر ابتلا به سرطان را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. سرطان‌های ارثی معمولاً در سنین پایین‌تر ظاهر می‌شوند، در چند عضو یک خانواده تکرار می‌شوند، یا به‌صورت چندگانه در یک فرد بروز می‌کنند. پیشرفت علم ژنتیک و توسعه آزمایش‌های مولکولی این امکان را فراهم کرده است که افراد پرخطر شناسایی شوند، اقدامات پیشگیرانه انجام شود و حتی در برخی موارد، از بروز سرطان جلوگیری شود. امروزه مفهوم «پزشکی شخصی‌سازی‌شده» تا حد زیادی بر پایه شناسایی همین ریسک‌های ژنتیکی بنا شده است.

تفاوت سرطان ارثی و سرطان اکتسابی

اکثر سرطان‌ها اکتسابی (Sporadic) هستند؛ یعنی در اثر تجمع تدریجی جهش‌ها در طول زندگی و تحت تأثیر عواملی مانند سیگار، رژیم غذایی نامناسب، اشعه، عفونت‌ها و افزایش سن ایجاد می‌شوند. این جهش‌ها فقط در سلول‌های بدن فرد وجود دارند و به نسل بعد منتقل نمی‌شوند.

در مقابل، در سرطان‌های ارثی (Hereditary Cancers) جهش ژنتیکی در سلول‌های زایشی (Germline) وجود دارد، فرد از بدو تولد حامل ژن معیوب است، این جهش می‌تواند به فرزندان منتقل شود و تنها یک «ضربه ژنتیکی» دیگر برای شروع سرطان کافی است. این تفاوت، اساس نظریه معروف دو ضربه‌ای نودسون (Knudson's two-hit hypothesis) است.

مکانیسم ژنتیکی سرطان‌های ارثی

ژن‌هایی که در سرطان‌های ارثی درگیر می‌شوند، اغلب در یکی از این دسته‌ها قرار می‌گیرند:

۱. ژن‌های سرکوب‌کننده تومور (Tumor Suppressor Genes)

این ژن‌ها وظیفه کنترل چرخه سلولی، ترمیم DNA و جلوگیری از تقسیم غیرطبیعی سلول‌ها را دارند. جهش در آن‌ها باعث از دست رفتن این کنترل می‌شود. برای مثال BRCA1 و BRCA2، TP53، APC و PTEN جزو این دسته ژن‌ها هستند.

۲. ژن‌های ترمیم DNA

نقص در این ژن‌ها منجر به تجمع سریع جهش‌ها در ژنوم می‌شود. برای مثال MLH1, MSH2, MSH6 و PMS2 جزو این دسته ژن‌ها هستند.

۳. پروتوانکوژن‌ها

اگرچه کمتر در سرطان‌های ارثی دخیل هستند، اما در برخی سندرم‌ها نقش دارند.

نشانه‌های بالینی مشکوک به سرطان ارثی

وجود هر یک از موارد زیر باید شک به سرطان ارثی را برانگیزد:

- ابتلا به سرطان در سنین پایین (مثلاً زیر ۵۰ سال)
- بروز یک نوع سرطان در چند نفر از اعضای خانواده
- ابتلا به چند سرطان مختلف در یک فرد
- سرطان‌های دوطرفه (مثلاً پستان دوطرفه)
- الگوی وراثت اتوزومال غالب در شجره‌نامه
- همراهی سرطان با تظاهرات غیرطبیعی دیگر (پولیپ‌ها، ضایعات پوستی خاص)

شایع‌ترین سندرم‌های سرطان ارثی

۱. سندرم سرطان پستان و تخمدان ارثی (HBOC)

این سندرم به دلیل جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 ایجاد می‌شود و خطر ابتلا به سرطان‌های زیر را افزایش می‌دهد:

- سرطان پستان
- سرطان تخمدان
- سرطان پروستات
- سرطان پانکراس

ریسک سرطان پستان در زنان حامل جهش BRCA ممکن است به ۶۰-۸۰٪ برسد.

۲. سندرم لینچ (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer)

شایع‌ترین سندرم سرطان کولورکتال ارثی است و ناشی از نقص در ژن‌های ترمیم DNA می‌باشد.

ویژگی‌ها:

- سرطان کولون در سن پایین
 - افزایش خطر سرطان آندومتر
 - سرطان معده، تخمدان، مجاری ادراری
۳. پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی (FAP)

در اثر جهش ژن APC ایجاد می‌شود و با صدها تا هزاران پولیپ روده‌ای و خطر نزدیک به ۱۰۰٪ سرطان کولون همراه است، اگر درمان پیشگیرانه انجام نشود.

۴. سندرم لی-فرامنی

ناشی از جهش TP53 و همراه با طیف وسیعی از سرطان‌ها از جمله سارکوم، سرطان پستان، تومور مغزی و لوسمی می‌باشد.

۵. نئوپلازی اندوکراین چندگانه (MEN)

در این سندرم‌ها، غدد درون‌ریز متعددی درگیر می‌شوند از جمله تیروئید مدولاری، فئوکروموسیتوما، تومورهای پان و کراس اندوکراین.

تشخیص سرطان‌های ارثی

الف) بررسی شجره‌نامه خانوادگی

اولین و مهم‌ترین قدم، گرفتن شرح حال دقیق خانوادگی حداقل در سه نسل است.

ب) مشاوره ژنتیک

قبل و بعد از انجام آزمایش ژنتیک ضروری است تا بیمار آگاهانه تصمیم بگیرد و پیامدهای روانی و خانوادگی بررسی شود.

ج) آزمایش‌های ژنتیک مولکولی

شامل Sequencing ژن‌های خاص، پنل‌های چندژنی (NGS) و بررسی جهش‌های Germline است.

نقش غربالگری و پیشگیری

در افراد پرخطر ژنتیکی غربالگری زودهنگام و مکرر، اقدامات پیشگیرانه جراحی (مانند ماستکتومی پیشگیرانه تغییر سبک زندگی، درمان‌های هدفمند (Targeted therapy) می‌تواند به‌طور قابل توجهی مرگ‌ومیر را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

سرطان‌های ارثی نمونه‌ای بارز از تلاقی ژنتیک و بالین هستند. اگرچه تنها درصد محدودی از کل سرطان‌ها منشأ ارثی دارند، اما شناسایی آن‌ها اهمیت حیاتی دارد؛ زیرا امکان پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان هدفمند را فراهم می‌کند. پیشرفت‌های چشمگیر در ژنتیک مولکولی، آزمایش‌های تشخیصی و مشاوره ژنتیک، مسیر تازه‌ای در مدیریت بیماران پرخطر گشوده است. آگاهی پزشکان و عموم جامعه درباره سرطان‌های ارثی، می‌تواند نقش مؤثری در کاهش بار این بیماری‌ها و بهبود کیفیت زندگی بیماران ایفا کند.

منابع

Mutation and cancer

Cancers associated with BRCA mutations

Hereditary colorectal cancer

Cancer genome landscapes

Genetic/Familial High-Risk Assessment

Hereditary cancer predisposition syndromes