Review

The effect of inflammation on presence of cancer

Atena Shiva[1], Shahin Arab[2*]

1. Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. PhD of Clinical Biochemistry. Faculty of Medicine. Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: atenashiva@yahoo.com

(Received 8 June 2015; Accepted 10 August 2015)

Abstract

Inflammation is as a beneficial response to injury; on the other hand, inflammation is accounted as complex immune systems of the host against agents biologic, chemical and physical. Chronic inflammation that was produced by genetic mutations, autoimmune diseases and environments factors can increase risk of cancer. Epidemiologic studies have shown more than 25% of dead cause of cancer was inflammation. Although, today it is believed that inflammation is part of the non-specific immune response that occurs in reaction to any type of bodily injury and that the basic signs of inflammation can be explained by pain, increased blood flow, red and swelling. Acute inflammation can be produced in which under normal conditions is considered as immune reaction, if it converted to chronic inflammation can be led to cancer, CVD, lung and nervous diseases. The aim of the present minireview was to examine the evidence about inflammation and its correlation with cancer.

Keywords: Inflammation, Cancer, Non steroids anti-inflammatory drugs, Chronic Inflammation, Macrophage and Leukocytes.

J ClinExc 2015; 4(1): 57-67 (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

تاثیر التهاب بر رخداد سرطان

آتنا شیوا[۱*]، شهین عرب[۲]

چکیده

التهاب یک سیستم دفاعی پیچیده میزبان در برابر مهاجمان بیولوژیک، شیمیایی و فیزیکی می‌باشد. شرایط التهابی مزمن که به‌وسیله موتاسیون‌های ژنتیکی، بیماری‌های اتوایمیون و در معرض قرار گرفتن در مقابل فاکتورهای محیطی ایجاد می‌گردد می‌تواند ریسک ابتلا به سرطان را افزایش دهد. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داد که بیش از ۲۵ درصد از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان به دلیل التهاب مزمن بوده است. اگرچه التهاب به‌عنوان یک واکنش محافظتی متمرکز یافته بافتی با علائمی چون درد، قرمزی، تورم و در بعضی مواقع از دست دادن عملکرد مشخص شده است، امروزه نقش آن در بعضی از بیماری‌ها مانند سرطان به‌خوبی شناخته شده است. التهاب حاد که به‌عنوان عکس‌العمل دفاعی محسوب می‌گردد اگر به التهاب مزمن تبدیل شود، می‌تواند به سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، ریوی و عصبی منجر گردد. هدف از این مقاله مروری کوتاه بررسی روند التهاب و ارتباط آن با سرطان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: التهاب، سرطان، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، التهاب مزمن، ماکروفاژها و لکوسیت‌ها.

مقدمه

مطالعه در مورد سرطان و ارتباط آن با روند التهاب از زمان گذشته تاکنون مورد توجه بوده و تحقیقات زیادی در این زمینه انجام گرفته است(۴-۱). در ابتدا لازم است که در مورد التهاب و علت پیدایش آن در بدن توضیح داده شود. هنگامی‌که آسیب بافتی بر اثر باکتری‌ها، ضربه یا تروما(Trauma)، مواد شیمیایی، گرما یا هر پدیده دیگری به وجود می‌آید، مواد متعددی توسط بافت‌های آسیب‌دیده آزاد می‌شوند که موجب بروز تغییرات ثانویه بسیار شدیدی در بافت‌ها می‌گردند. تمامی این تغییرات ثانویه روی‌هم التهاب یا آماس(Inflammation) نامیده می‌شوند. بدن ما دارای یک سیستم ویژه‌ای برای مبارزه با عوامل عفونی و سمی مختلف است. این سیستم شامل لکوسیت‌ها و سلول‌های بافتی می‌باشد که از لکوسیت‌ها مشتق شده‌اند(۶،۵).

علائم التهاب شامل اتساع رگ‌های خونی، افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها همراه با نشت مقادیر زیاد مایع به داخل فضاهای میان بافتی، مهاجرت تعداد زیاد گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها به داخل بافت‌ها و متورم شدن سلول‌های بافتی می‌باشد(۹-۷).

بعضی از فرآورده‌های متعدد بافتی نیز موجب بروز این واکنش‌ها می‌شوند که عبارت‌اند از: برادی‌کینین، سروتونین، پروستاگلاندین‌ها و ... . چندین عدد از این مواد، سیستم ماکروفاژی را قویاً فعال می‌کنند.

۱. استادیار گروه آسیب‌شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، میدان خزر، دانشکده‌ی دندانپزشکی E-mail: atenashiva@yahoo.com
تاریخ دریافت:۱۳۹۴/۳/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۵/۱۱ تاریخ پذیرش:۱۳۹۵/۵/۱۹

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

می‌کنند و در ظرف چند ساعت ماکروفاژها شروع به خوردن بافت‌های آسیب‌دیده می‌کنند و گاهی همین ماکروفاژها نیز موجب بروز آسیب بیشتری در سلول‌های بافتی که هنوز زنده‌اند می‌گردند(۵). این سلول‌ها، خود مولد سایتوکاین‌های مختلف می‌باشند از جمله سطح سایتوکاین‌هایی مثل؛ TNF-α،INF-γ، IL-1β، IL- 6 و IL-7 در معده افراد آلوده افزایش یافته ولی سطح IL- 4 به مقدار جزئی تعیین شده است(۱۰،۷). سایتوکاین‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که توسط سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ترشح می‌شوند و واسطه بسیاری از اعمال سیستم ایمنی هستند.

افزایش پروتئین‌های فاز حاد در پاسخ به عفونت

ماکروفاژها تعدادی از اجزاء کمپلمان، لکوسیت‌ها و آلفا یک- اسید گلیکوپروتئین را که از پروتئین‌های فاز حاد می‌باشند، در خون سنتز و ترشح می‌کنند(۶). میزان ترشح پروتئین‌های فاز حاد(APP)[1] به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم به عواملی ازجمله سایتوکاین‌ها، سلول‌های T و غیره بستگی دارد. آندوتوکسین(LPS) باکتری‌های گرم منفی قوی‌ترین محرک سنتز پروتئین‌های فاز حاد می‌باشد(۱۱). علاوه بر این، سایتوکاین‌های اینترلوکین یک(IL-1)، اینترلوکین شش(IL-6) و فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا(TNF-α) تولیدشده از ماکروفاژها، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی- مونوسیتی بر روی کبد اثر گذاشته، تولید و ترشح APP ها را از سلول‌های کبدی سبب می‌شوند.

نقش اکثر این پروتئین‌ها، کاهش ضایعات التهابی در بافت‌ها می‌باشد و همچنین اثرات مفیدی بر دفاع میزبان دارند(۱۱،۷). به این ترتیب که آن‌ها، سبب دفع عامل التهاب، خارج کردن و از بین بردن قطعات بافتی صدمه‌دیده و در نهایت ترمیم بافتی می‌شوند. این پروتئین‌ها جزء سیستم ایمنی ذاتی بوده و قبل از ایمنی اختصاصی شروع به فعالیت می‌کنند(۷،۶).

[1]. Acute-Phase Proteins

ارتباط بین پاسخ التهابی سیستمیک و سرطان‌های مختلف

سرطان بیماری است که عوامل متعددی در بروز آن نقش دارند(۱۲). شرایط التهابی مزمن که به‌وسیله موتاسیون‌های ژنتیکی، بیماری‌های اتوایمیون و در معرض قرار گرفتن در مقابل فاکتورهای محیطی ایجاد می‌گردد می‌تواند ریسک ابتلا به سرطان را افزایش دهد. در مطالعات قبل ارتباط التهاب و واکنش‌های التهابی با عارضه آترواسکلروزیس و ترومبوز(۱۳) و همچنین ارتباط آن با بیماری‌های قلبی در بیماران کلیوی(۱۴) نشان داده شده است. ولی در مورد ارتباط آن با سرطان، مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان داد که بیش از ۲۵ درصد از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان به دلیل التهاب مزمن بوده است(۱۵).

در مطالعه دیگری نقش لنفوسیت‌های نوع Bرا در سرطان به‌خصوص لنفوم اشاره کرده‌اند(۱۶). التهاب مزمن مرتبط با عفونت‌های میکروبی(هلیکوباکتر پیلوری)، بیماری‌های اتوایمیون(بیماری‌های التهابی روده‌ای)، شرایط التهابی با منبع ناشناخته (تورم پروستات) و مصرف سیگار در افزایش ریسک ابتلا به سرطان به‌خوبی شناخته شده است(۱۰،۹). مطالعات متعدد نشان داده شده است که حالت التهابی باعث تداوم و پیشرفت سرطان می‌شود و همچنین التهاب تغییرات کامل بدخیمی، از قبیل تغییر وضعیت بافت توموری، آنژیوژنزیز(فرآیند رگ زایی) و متاستاز را به انجام می‌رساند و موجب جلوگیری و سرکوب پاسخ ایمنی ضد سرطانی می‌شود(۱۸،۱۷). در این گونه سرطان‌ها، التهاب به‌وسیله موتاسیون‌های ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی(بررسی تأثیرات عوامل فراژنی بر بروز ژن‌ها) حاصل می‌شود که سلول‌های تغییر شکل یافته را رها می‌کند و همچنین باعث حفظ، نگهداری و تکثیر سلول‌هایی می‌شوند که به‌طور مستقل و خودمختار تغییر شکل یافته‌اند. افزایش ریسک سرطان، به مطالعاتی نسبت داده می‌شود که التهاب می‌تواند سبب آسیب‌های ژنتیکی از طریق تولید ترکیبات اکسیداتیو، مانند اکسیژن واکنشی[2]

[2].Reactive Oxygen

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

و گونه نیتروژن[3] شود. این ترکیبات می‌توانند موجب تولید و تشکیل جهش ژنی، سمی و یا ناپایداری ژنوم DNA در جراحات و ضایعات گردند(۲۱-۱۹). همچنین تحقیقات نشان داده است که التهاب، فعالیت سیستم ترمیم آسیب DNA را سرکوب می‌کند(۱۹). اینترلوکین ۱۰ که یک سایتوکین مهم ضدالتهاب است می‌تواند فعالیت آسیب DNA را سرکوب نماید. به‌طور مثال، سرطان کبد از طریق هپاتیت B و C به طریقی با روند التهاب مرتبط می‌گردد(۲۲) و در مورد سرطان ریه اغلب به‌وسیله مصرف سیگار و درگیر شدن به التهاب مزمن ایجاد می‌شود. سرطان رحم می‌تواند توسط عفونت و التهاب مزمنی که توسط پاپیلوما ویروس‌ها وکلامیدیاها ایجاد می‌شود به وجود آید(۲۳). همچنین عفونت مزمنی که توسط انگل ترماتود Opisthorchis Viverrini به وجود می‌آید می‌تواند یکی از علت‌های ایجاد شده سرطان مجاری صفراوی در اثر التهاب باشد. ارتباط قوی بین التهاب مزمن و سرطان همچنین می‌تواند به علت نوع اکسیژن واکنشی(ROS) که در حین التهاب آزاد می‌شود باشد که این عامل می‌تواند به‌شدت به DNA سلول آسیب وارد کند، همچنین مرحله ترمیم، Base-Excision در DNA را مهارکند(۲۵،۲۴). افزایش پدیده میتوز در پاسخ به التهاب، سلول‌های بیشتری را در ریسک موتاسیون قرار می‌دهد. همچنین آپوپتوزیس که مرگ سلول‌های آسیب دیده را برنامه‌ریزی می‌کند، در بافت‌های ملتهب متوقف می‌گردد. متیلاسیون DNA در ویژگی‌های واتسون-کریک بازهای آدنین و سیتوزین اختلالی ایجاد نمی‌کند، در یوکاریوت‌ها، متیلاسیون به‌صورت هماهنگ با سایر تغییرات اپی‌ژنتیک، در تنظیم بیان ژن و ساختار کروماتین نقش ایفاء می‌نماید(۲۱) ولی آسیب‌های اپی‌ژنیک از قبیل متیلاسیون نابجای DNA و تغییرات نابجا در پروتئین‌های هیستونی و بیان miRNA به‌خوبی به‌عنوان عامل پیشرفت سرطان شناخته شده است(۲۴،۲۳).

عفونت هلیکوباکتر، یک ریسک فاکتور و با ویژگی کاملاً شناخته شده در ارتباط با سرطان می‌باشد و التهاب ایجاد شده در اثر عفونت باکتریایی، به‌طور مشخص ریسک ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد(۲۶). این به‌نوبه خود می‌تواند در ارتباط با متیلاسیون نابجا DNA در سلول‌های اپیتلیال معده باشد(۲۶). التهاب می‌تواند نقش شروع‌کننده و همچنین گسترش در سرطان داشته باشد. مهم‌ترین عوامل در این روند می‌توان از سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها(گروهی از پروتئین‌ها که نقش اساسی در هموستاز و تکامل سیستم ایمنی دارند) را نام برد. این ترکیبات رشد و پیشرفت تومور را تحریک می‌کنند که در این میان استعدادهای ژنتیکی و اثر متقابل ژن و محیط نیز بی‌تأثیر نیست. در مطالعات انجام شده یک پروتئین التهابی RET به مقدار قابل توجهی از بیوپسی‌های تومور غدد تیروئید به دست آمد که مقدار این ملکول در بیماران متاستاز داده شده به غدد لنفاوی بیشتر از تومور اولیه بوده است(۲۷). تحریک‌کننده‌های بیولوژیکی و شیمیایی، موجب آسیب انواع مختلفی از بافت‌های بدن می‌شوند. بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی دلالت بر این نکته دارند که تحریک مزمن بافتی با خطر ابتلا به سرطان در عضو مربوطه، در ارتباط است. در ایالات متحده آمریکا ۹۰-۸۰ درصد موارد سرطان، قابل انتساب به مصرف زیاد الکل و سابقه دراز مدت استعمال سیگار و دیگر مخدرهای دود شده است(۲۹،۲۸). در مورد سرطان مری، مصرف سیگار و الکل باعث ایجاد التهاب و آزردگی مری شده و همچنین آن‌ها دارای عوامل سرطان‌زا نیز هستند(۳۰). مصرف مایعات داغ و سوزاننده مانند چای و قهوه داغ که با سوزاندن و التهاب مری احتمال ابتلا را افزایش می‌دهند(۳۱). همچنین برخی مایعات اسیدی و قلیایی نیز به آسیب و التهاب مری کمک می‌کنند. التهاب مری یا ازوفاژیت که در اثر عوامل مختلفی از جمله انواع عفونت‌ها ایجاد می‌شود شرایط لازم برای ایجاد سرطان فراهم می‌کند(۳۲). در مطالعه دیگری که بر روی نشانگرهای MDM2 و P53 صورت گرفت نقش آن‌ها در ایجاد سرطان بررسی گردید که افزایش این نشانگرها با

[3].Nitrogen Species

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

بروز بدخیمی و سرطان و این روند خود به طریقی از طریق رهاسازی واسطه‌های شیمیایی آماسی و التهابی مرتبط بود(۳۳). یک گروه تحقیقات سرطان برای اولین بار موفق به کشف پروتئینی به نام IL-1 Beta شده‌اند که یک فاکتور التهاب‌زا است و می‌تواند عامل ایجاد سرطان معده باشد(۳۴). دانشمندان امیدوارند یافته جدید آن‌ها به کشف راه‌های مؤثرتر برای متوقف کردن این روند و در نتیجه پیشگیری از سرطان معده منجر شود زیرا پژوهشگران معتقدند که تجمع پروتئین IL-1Beta عامل مهمی در بروز سرطان معده است. همچنین تجمع این پروتئین با وجود عفونت ناشی از باکتری هلیکوباکترپیلوری در مجاری روده و معده تشدید می‌شود(۳۶،۳۵).

میکرو RNA ها و ارتباط آن با التهاب و ایجاد سرطان

میکرو RNA ها[4] کلاسی جدید از RNA های غیرکد شونده هستند که از طریق سرکوب فرآیند ترجمه در بیان ژن‌ها اختلال ایجاد می‌کنند. قابل ذکر است که متیلاسیون DNA و تغییرات شیمیائی هیستون‌ها خود قادرند بیان این دسته از مولکول‌های RNAرا تنظیم نمایند. شواهد جدید نشان می‌دهد که موتاسیون یا بیان اشتباه miRNA ها، با سرطان‌های انسانی متنوعی مرتبط است و این نشان می‌دهد کهmiRNA ها قادرند به‌عنوان مهارکننده‌های عوامل تومورزا و انکوژن عمل نمایند(۳۷). مطالعات محققین در دانشگاه ایالت اوهایو در آمریکا، نشان داد که التهاب موجب افزایش مولکولی به نام microRNA-155(miR-155) می‌گردد که این به‌نوبه خود موجب کاهش سطح پروتئین‌های درگیر با ترمیم DNA و در نتیجه ایجاد موتاسیون‌های خود به خودی که می‌تواند منجر به سرطان شود(۳۸). miR-155 روی موتاسیون سلول‌های خونی، پاسخ ایمنی و اختلالات اتوایمیون تأثیر می‌گذارد و همچنین سطح بالای این مولکول‌ها مستقیماً در ارتباط با پیشرفت لوسمی و سرطان سینه، ریه و معده می‌باشد(۳۹). در حال حاضر، محققان موسسه سرطان Dana-Farber مکانیزمی را در موش شناسایی کردند که باعث التهاب در کبد و تبدیل سلول‌های طبیعی به سرطانی می‌شود. علاوه براین، آن‌ها نشان دادند که با مهار یک میکرو RNA خاص (miR-124) که عضوی از خانواده تنظیم‌کننده‌های مولکولی است می‌توان از سرطان کبد پیشگیری یا حتی آن را درمان کرد(۴۰). در تحقیق دیگری که در موش‌های دریافت‌کننده مواد شیمیایی سرطان‌زا انجام گرفت، سرطان کبد توسط فعال شدن یک مدار مولکولی ایجادکننده التهاب در سلول‌ها آغازشده و منجر به سرطان می‌شود و هنگامی که این مدار التهاب حتی برای چند روز فعال شود، به‌طور دائم فعال می‌ماند که یکی از عناصر این مدار، miR-124 است(۴۱). تحقیقات نشان داد که فعالیت miR-124 و دیگر کنترل‌کننده کلیدی مدار التهابی، HNF4α در سلول‌های سرطانی کاهش می‌یابند. HFN4αیک فاکتور اساسی در تشکیل سلول‌های کبدی و عملکرد صحیح آن‌ها است. هنگامی‌که HNF4α مهار شود یک التهاب موقت را در سلول‌ها ایجاد کرده و موجب سرطان می‌شود. ازآنجاکه HNF4α و miR-124 با یکدیگر در تعامل هستند، دانشمندان فرض کردند که افزایش فعالیت miR-124 ممکن است سبب بازسازی فعالیت‌های نرمال در HNF4α شده و چرخه التهابی را متوقف و سبب توقف رشد تومور شود(۴۲،۴۱).

درمان سرطان با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی

یکی از مهم‌ترین شاخص‌های تحریک مزمن بافتی، افزایش فعالیت مسیر متابولیسمی آراشیدونیک اسید و تولید بسیاری از واسطه‌های بیوشیمیایی التهاب می‌باشد. مسیر سیلکواکسیژناز(COX) از متابولیسم آراشیدونیک اسید منجر به تولید انواع مختلفی از پروستاگلاندین‌ها و ترمبوکسان‌ها می‌گردد. این عوامل التهابی، اثرات بیولوژیک خود را در بافت مربوطه اعمال و موجب پیشرفت سرطان‌های انسانی می‌گردند. امروزه، تعداد

[4].miRNAs

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

زیادی از داروهای سنتتیک و محصولات طبیعی نیز شناخته شده‌اند که از تولید این عوامل التهابی توسط آراشیدونیک اسید و در نتیجه ایجاد و پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کنند(۴۳). یکی از شناخته‌شده‌ترین داروها، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی(Nsaid) می‌باشد. استفاده منظم از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی(Nsaid) مانند آسپرین و ایبوپروفین، ممکن است سطح سرمی بیومارکر پروستات(Psa) (آنتی‌ژن ویژه پروستات) را کاهش دهد؛ بنابراین، باعث تغییر در شناسایی سرطان پروستات در افرادی شده که این داروها را مصرف می‌کنند(۴۳،۴۲).

در یک تحقیق، سطح Psa را که در ۱۳۱۹ مرد بالای ۴۰ سال انجام گرفت، افرادی که Nsaid را به‌طور منظم مصرف می‌کردند سطح Psa آن‌ها حدود ۱۰ برابر کمتر از مردانی بود که این دارو را مصرف نکرده بودند ولی اثر آن بر پیشرفت سرطان پروستات، برخلاف اثرش بر Psa، نامشخص است و با توجه به مصرف گسترده‌ی Nsaid ها و استفاده منظم از Psa برای ارزیابی ریسک سرطان پروستات، نتایج یافته‌های ممکن است مهم و نیازمند مطالعات بیشتر باشد. در بررسی دیگری، رابطه‌ای میان تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و خطر دو نوع سرطان پوست، ملانوم و کارسینوم اپیدرموئید وجود داشت و افرادی که از داروهای ضدالتهابی مصرف کرده بودند ۱۵-۱۳ درصد کمتر به این دو نوع سرطان مبتلا شدند و همچنین افرادی که به مدت بیشتری از این داروهای مسکن استفاده کردند باز هم خطر ابتلا به سرطان پوست در آن‌ها کمتر بوده است(۴۳). تحقیقات مشابه دیگر نشان می‌دهد تأثیر این داروها ظاهراً محدود به سرطان پوست نمی‌شود و این داروها در کاهش خطر سرطان‌های روده بزرگ، سرطان سینه و معده تأثیر داشته‌اند(۴۵). هنوز نمی‌توان مصرف مرتب داروهای ضدالتهابی را برای پیشگیری از بروز سرطان تجویز کرد(۳۹) زیرا مصرف این داروها می‌تواند عوارضی بر دستگاه گوارش، قلب و عروق داشته باشد ولی تحقیقات دیگر تأثیر قابل‌ملاحظه آسپرین را در کاهش خطر گسترش سرطان و مرگ ناشی از آن در زنان درمان شده در مراحل اولیه سرطان سینه نشان می‌دهد. هنوز چگونگی تأثیر آسپرین بر روی سلول‌های سرطانی آشکار نیست اما تصور می‌کنند که آسپرین خطر متاستاز سرطان را با کاهش التهاب که ارتباط نزدیکی با گسترش سرطان دارد، تقلیل می‌دهد(۴۶،۴۵).

درمان با کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها به‌عنوان کاهش‌دهنده پاسخ ایمنی سیستمیک حداقل برای کوتاه‌مدت شناخته شده‌اند و مکرراً برای سرطان‌های پیشرفته مورد استفاده قرار می‌گیرند. دارو با عبور از غشاء سلولی به گیرنده‌های خود در سیتوپلاسم متصل شده و کمپلکس دارو ـ گیرنده وارد هسته سلولی می‌شود. این کمپلکس با اتصال به نواحی خاصی از DNA موجب تحریک روند رونویسی mRNA و به دنبال آن ساخت آنزیم‌هایی می‌گردد که در نهایت مسئول اثرات سیستمیک کورتیکواستروئیدها با جلوگیری از تجمع سلول‌های التهابی در ناحیه التهاب، مهار فارگوسیتوز و آزاد شدن آنزیم‌های مسئول در التهاب و مهار ساخت و آزاد شدن واسطه‌های شیمیایی التهاب، اثرات ضدالتهابی خود را اعمال می‌کند(۴۷). برای مثال در یک بررسی که در آمریکا صورت گرفت نشان داد که ۳۳ درصد انکولوژیست‌ها کورتیکواستروئیدها را در پایان مرحله سرطان تجویز می‌کنند(۴۹،۴۸). در این تحقیق حدود ۱۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان تحت درمان با کورتیکواستروئیدها اشتها و کیفیت زندگی آن‌ها برای چند هفته تغییر کرد(۴۸).

اندازه‌گیری پاسخ سیستمیک التهاب

اگرچه فعالیت پاسخ سیستمیک التهاب اعضای مختلف بدن را درگیر می‌کند ولی مهم‌ترین پارامتر اندازه‌گیری التهاب، شمارش گلبول‌های سفید خون و پروتئین‌های فاز حاد می‌باشند(۴۹). به‌طور ویژه شمارش گلبول‌های سفید مانند نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و پلاکت و سطح CRP خون و آلبومین و همچنین نسبت نوتروفیل-

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

لنفوسیت(NLR) و نسبت پلاکت ـلنفوسیت(PLR) به‌عنوان پارامترهای التهاب مورد استفاده قرار گرفته است(۵۲-۵۰). امید است با اندازه‌گیری این پارامترها یا روش‌هایی بتوان به‌طور روتین و سریع به تشخیص و درمان به‌موقع سرطان اقدام کرد.

نتیجه‌گیری

باوجود اینکه پیشرفت‌های زیادی در تحقیقات در زمینهٔ التهاب و سرطان صورت گرفته است، ولی هنوز سؤالات زیادی در این زمینه باقی‌مانده است. جای تعجب نیست که با وجود ناهمگنی تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنیکی در سرطان‌های مختلف، این سؤال مطرح می‌شود که آیا یک بیومارکر منحصر به فردی وجود دارد که بتواند بین التهاب ایجاد شده در اثر سرطان و غیر سرطان تفاوتی قائل شود؟ چه ارتباطی بین مدیاتورهای پاسخ التهابی سرطانی وجود دارد؟ پاسخ به این سؤالات کمک خواهد کرد به کشف بیومارکرهایی تا بتواند روش مؤثر برای طبقه‌بندی، تشخیص و روش درست دارودرمانی را در بیماران مبتلا به سرطان نشان دهد.

References

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation.Cell 2011;144: 646-674.
2. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, Lo¨nnroth C, Sandstro¨m R, Svaninger G et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. Cancer Res 1994;54: 5602-5606.
3. MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation:a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care.J Support Oncol 2007;5: 157-162.
4. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. Proc Nutr Soc 2008;67: 257-262.
5. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE.Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. Clin. Exp. Immunol2007; 147 (2): 227-235.
6. Abbas AB, Lichtman AH. "Ch.2 Innate Immunity". Basic Immunology. Functions and disorders of the immune system (3rd ed.). ISBN. 2009; 1:4688-4682.
7. Eming S A, Krieg T, Davidson J M. "Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms". Journal of Investigative Dermatology. 2007; 127 (3): 514–525.
8. Khazen W, M'bika J P, Tomkiewicz C. "Expression of macrophage-selective markers in human and rodent adipocytes". FEBS Lett. 2005;579 (25): 5631-5634.
9. Lucas AD, Greaves DR. "Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages". Expert Rev Mol Med. 2001; 3 (25): 1-18.
10. Tidball JG, Berchenko E, Frenette J. "Macrophage invasion does not contribute to muscle membrane injury during inflammation". JLB. 1999;65 (4): 492-498.
11. Marco E, Bianchia Angelo A, Manfredib A. How macrophages ring the inflammation alarm. PNAS. 2014; 111 (8): 2867.
12. Atena Shiva, Shahin Arab. Review article about Nutrition and Primary Prevention of Oral Cancer. oral cancer. RCM. 2015;2(3):138-143.
13. Mehdi Rasouli, Vida Nesarhosseini, Asadollah Mohseni Kiasari, Shahin Arab,Ramin Shariati, Davood Kazemi et al. The multiplicative interactions of leukocyte counts with some other risk factors enhance the prognostic value for coronary artery disease. Cardiology Journal. 2011;18(X): 1-8.
14. Shahin Arab, Huzwah Khazaai, Zarida Hambali, Zalinah Ahmad. Homocysteine and Malondialdeyde (MDA) Levels Associated with the Occurrence of Cardiovascular Disease (CVD) in Chronic Renal Failure (CRF) in Malaysia. Global Journal of Health Science. 2011; 3(1):119-127.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

15. Slattery, ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, and Samowitz W. Tumor markers and rectal cancer: support for an inflammation-related pathway. Int J Cancer. 2009; 125:1698-704.
16. Mohtasham N ,Babakoohi SH; Sarraf-Yadzy M, Sadr B,Ghaffarzadegan K,Shiva A.Oral and Jaw Lymphoma in an Iranian Population.Journal of Craniofacial Surgery. 2011 ; 22: 868-870.
17. Wang F, Arun P, Friedman J, Chen Z, and Van Waes C. Current and potential inflammation targeted therapies in head and neck cancer. Curr Opin Pharmacol. 2009; 9:389-95.
18. Coussens, L. M.; Werb, Z. "Inflammation and cancer". Nature. 2002; 420 (6917): 860–867.
19. Hussain SP, Hofseth LJ, and Harris CC, Radical causes of cancer. Nat. Rev. Cancer. 2003;3: 276-85.
20. Colotta, F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, and Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009; 30:1073-81.
21. Maynard S, Schurman SH, Harboe C, de Souza-Pinto NC, and Bohr VA. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. Carcinogenesis. 2009;30:2-10.
22. Abby Siegel, Andrew X. Zhu."Metabolic Syndrome and hepatocellular carcinoma". Cancer (ACS). 2009; 115 (24): 5651-5661.
23. Szarewski A. Cervarix: a bivalent vaccine HPV types 16 and 18, with cross protection against other high risk HPV types . Expert review of vaccines. 2012; 11(6):645-657.
24. Gungor N, RWL Godschalk, DM Pachen, FJ Van Schooten, A M Knaapen. Activated neutrophils inhibit nucleotide excision repair in human pulmonary epithelial cells: role of myeloperoxidase. FASEB J. 2007; 21: 2359-2367.
25. Shchors K, Shchors E, Rostker F, Lawlor ER, Brown-Swigart L, Evan GI. The Myc-dependent angiogenic switch in tumors is mediated by interleukin 1beta. Genes Dev. 2006;(20): 2527-38.
26. Stolc V. Identification of transcribed sequences in Arabidopsis thaliana by using highresolution genome tiling arrays. Proc. Natl. Acad. Sci. 2005; 102:4453 - 4458.
27. Borrello MG. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. Proc. Natl. Acad. Sci. 2005;102:14825-30.
28. Yongtang Jin, Heyun Xu, Chunye zhang, Yunming Kong, Yong Hou, Yingchun Xu et al.. Combined effects of cigarette smoking, gene polymorphisms and methylations of tumor suppressor genes on non small cell lung cancer: a hospital-based case-control study in China. BMC Cancer. 2010; 10:422.
29. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM: Lung cancer.N Engl J Med. 2008;359:1367-1380.
30. Ide R, Mizoue T, Fujino Y, Hoshiyama Y, Sakata K, Tamakoshi A et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, and oral and pharyngeal cancer mortality in Japan. Oral Dis 2008; 14(4):314-9.
31. Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. Nutrition and Cancer. 2010;62:271-283.
32. Abdel-Latif MM, Duggan S, Reynolds JV, Kelleher D. Inflammation and esophageal carcinogenesis. urr Opin Pharmacol. 2009;9(4):396-404.
33. Saghravanian N, Habibi A, Mohtasham N, Afzal Aghaie M, Shiva A. Evaluation of MDM2 and P53 Expression in Detigerous, radicular cyct byImmunuhistochemistry. Journal of Mashhad Dental University. 2009; 33: 145-157.
34. Persson C, Engstrand L, Nyrén O, Hansson LE, Enroth H, Ekström AM, Ye W. Interleukin 1-beta gene polymorphisms and risk of gastric cancer in Sweden. Scand J Gastroenterol. 2009;44(3):339-45.
35. Bianca Bauer, Thomas F. Meyer. The Human Gastric Pathogen Helicobacter pylori and Its Association with Gastric Cancer and Ulcer Disease. Ulcers. 2011; 340157: 23-25.
36. Niwa T, Tsukamoto T, Toyoda T, Mori A, Tanaka H, Maekita T, Ichinose M, Cancer Res. 2010 ;70(4):1430-40.
37. Esquela-Kerscher A, Slack F J . OncomirsmicroRNAs with a role in cancer. Nature Reviews Cancer. 2006; 6: 259–269.
38. Jiang S, Zhang HW, Lu MH, He XH, Li Y, Gu H, Liu MF, Wang ED. MicroRNA-155 functions as an OncomiR in breast cancer by targeting

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

the suppressor of cytokine signaling 1 gene. Cancer Res. 2010; 70(8):3119-27.
39. Gironella M, Seux M, Xie MJ. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:16170-5.
40. Zheng F, Liao YJ, Cai MY, Liu YH, Liu TH, Chen SP et al. The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2. Gut 2012; 61(2):278-289.
41. X-B Shi, L Xue, A-H Ma, C G Tepper, R Gandour-Edwards, H-J Kung and R W deVere Whit. Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells. Oncogene. 2013; 32: 4130-4138.
42. Maria Hatziapostolou, Christos Polytarchou, Eleni Aggelidou, Alexandra Drakaki, George A. Poultsides, Savina A et al. An HNF4α-miRNA Inflammatory Feedback Circuit Regulates Hepatocellular Oncogenesis. Cell. 2011; 147(6):1233 -1247.
43. Eric A. Singer, Ganesh S. Palapattu, Edwin van Wijngaarden. Prostate-specific antigen levels in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen. Cancer. 2008;113(8), 2053-2057.
44. E. Giovannucci. The prevention of colorectal cancer by aspirin use. Biomed & Pharmacother. 1999 ; 53 : 303-8.
45. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M et al. Aspirin use, tumorPIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Engl J Med. 2012;367(17):1596-1606.
46. Arta M. Monjazeb, Kevin P. High , Abbie Connoy, Lori S. Hart, Constantinos Koumenis, Floyd H. Chilton. Arachidonic acid-induced gene expression in colon cancer cells. Carcinogenesis. 2006; 27 (10):1950-1960.
47. Peter J Barnes How corticosteroids control inflammation.Br J Pharmacol. 2006 Jun; 148(3): 245-254.
48. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J Phan AT, Tannir NM et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. J Clin Oncol. 2013;31(25): 3076-3082.
49. Alexander Katalinic, Annika Waldmann, Martin A. Weinstock, Alan C. Geller, Nora Eisemann, Dipl.-Stat et al.Does Skin Cancer Screening Save Lives? An Observational Study Comparing Trends in Melanoma Mortality in Regions With and Without Screening. Cancer. 2012; 118(21): 5395-5402.
50. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6): 448-454.
51. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ . The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2013; 88(1):218-230.
52. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2013;39:534-540.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

سؤالات

۱- آسیب بافتی در اثر کدام‌یک از عوامل زیر ایجاد می‌گردد؟

الف) عوامل شیمیایی

ب) باکتری‌ها

ج) ضربه

د) همه عوامل فوق

۲- کدام‌یک از موارد زیر از عوامل تولیدکننده پروتئین‌های فاز حاد نمی‌باشند؟

الف) گلبول قرمز

ب) آندوتوکسین باکترها

ج) فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی ـ مونوسیتی

د) لکوسیت‌ها

۳- مطالعات اپیدمیولوژیکی چند درصد از مرگ ومیر ناشی از سرطان به دلیل التهاب مزمن نشان داده است؟

الف)۴۵

ب) ۳۵

ج) ۲۵

د) ۱۲

۴- چگونه التهاب موجب جلوگیری و سرکوب پاسخ ایمنی ضد سرطانی می‌شود؟

الف) آنژیوژنزیز(فرایند رگ زایی)

ب) متاستاز

ج) تغییر وضعیت بافت توموری

د) همه موارد فوق

۵- التهاب می‌تواند سبب آسیب‌های ژنتیکی از طریق تولید ترکیبات اکسیداتیو مانند.....شود.

الف) اکسیژن واکنشی (Reactive Oxygen)

ب) گونه نیتروژن(Nitrogen Species)

ج) آب‌اکسیژنه

د) موارد الف و ب صحیح است.

۶- التهاب که موجب افزایش سطح microRNA-155 (miR-155) می‌گردد از چه طریق در ایجاد سرطان نقش دارد؟

الف) کاهش سطح پروتئین‌های درگیر با ترمیم DNA

ب) افزایش موتاسیون خود به خودی

ج) فعالیت اتوایمیون

د) همه موارد فوق صحیح است.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]

۷- تجمع پروتئین IL-1Beta عامل مهمی در بروز سرطان معده است با کدام‌یک از عوامل زیر فعالیت آن تشدید می‌شود؟

الف) الکل

ب) باکتری هلیکوباکترپیلوری

ج) سیگار

د) چای داغ

۸-کدام‌یک از پارامترهای زیر از اندازه‌گیری پاسخ سیستمیک التهاب نمی باشد؟

الف) شمارش گلبول‌های سفید

ب) سطح CRP خون

ج) سطح اوره خون

د) نسبت نوتروفیل /لنفوسیت (NLR)

۹- داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی(Nsaid)از چه طریقی اثر ضدالتهابی دارند؟

الف) مهار مسیر سیکلواکسیژناز

ب) افزایش اسید آراشیدونیک

ج) تحریک مسیر لیپواکسیژناز

د) افزایش تولید ترومبوکسان ها

۱۰- چرا هنوز نمی‌توان مصرف مرتب داروهای ضدالتهابی(Nsaid) را برای پیشگیری از بروز سرطان تجویز کرد؟

الف) اثر بر سیستم ایمنی

ب) ایجاد عوارض بر دستگاه گوارش و قلب و عروق

ج) اثرات سوء بر اعصاب

د) اثرات سوء بر پوست

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-19]