نوشاد پی رویان، گروه علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد ا سلامی تهران(M.Sc)
دکترطاهره ناجی، گروه علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد ا سلامی تهران
دکتراحسان ناظم الحسینی مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران ehsanmojarad@gmail.com

مسیرهای مولکولی مرگ سلولی در سرطان روده بزرگ

آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده یک فرآیند سلولی است که فاکتوری ضروری برای پایداری هموستازی در موجودات چند سلولی است و به عنوان یک مکانیسم حفاظت در برابر تومور عمل می کند. در طول مسیری که سلول بر اثر تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ژن های انکوژن به سمت سرطانی شدن می روند یکی از مهم ترین رویداد ها مقاوم شدن به آپوپتوز یا مرگ سلولی است. عدم تنظیمات دقیق آپوپتوز، دیگر رویداد های تومور زا همچون عمر طولانی سلول های سرطانی، تجمع جهش های ژنتیکی بیشتر، رشد سلولی تحت شرایط استرس زا، رگ زایی سلول های توموری و مهاجرت آنها به بافت های دیگر را به دنبال دارد. مطالعه در زمینه آپوپتوز امروزه یکی از گسترده ترین زمینه های تحقیقاتی در حوزه سرطان است. همچنین عملکرد غیر نرمال آپوپتوز می تواند منجر به پاتوژنز بودن سلول های سرطانی کولورکتال و مقاومت آن ها به داروهای شیمی درمانی شود که این امر از مرگ سلول های سرطانی جلوگیری می کند. در این مقاله دانش کنونی از مکانیسم های آپوپتوز و جایگاه آن در پاتوژنز بودن سرطان کلورکتال مرور می شود و هم چنین پیشرفت هایی که در توسعه درمان های اختصاص یافته بر پایه آپوپتوز انجام شده است مورد بررسی قرار می گیرد.

ساختمان اپیتلیوم نرمال کولون

قبل از بحث در مورد مرگ سلولی، مهم است که نحوه سازماندهی ساختار اپی تلیوم روده مورد بررسی قرار گیرد. سلول های اپیتلیال کولونی، در توهم رفتگی های عمیق به درون دیواره کولون پیکر بندی می شوند که به آنها حفره (کریپت) گفته می شود. این سلول ها از سلول های بنیادی ای به وجود می آید که در قاعده کریپت قرار دارد و به سطح لومینال حفره جایی که به واسطه آن به بیرون از فضای روده می ریزد، مهاجرت می کنند (۱ـ۳). شواهدی در دست است که نشان می دهد که سلول های بنیادی دارای ویژگی های داخلی منحصر به فرد نیست بلکه تا حدی این سلول های اپیتلیال است که خود تجدید شوندگی را در نتیجه قرار داشتن در تو رفتگی های اختصاصی، به دست می آورد (۴).

سلول های بنیادی به صورت نا متقارن تقسیم می شوند، DNA تازه ساخته شده به سلول های دختر حاصل از تقسیم اهدا می شود و این سلول ها در نهایت به سمت کریپت مهاجرت می نمایند تا بیرون ریخته شوند. این رویداد در حالی اتفاق می افتد که DNA قدیمی در سلول های بنیادی حفظ می شود(۵). این امر موجب می شود که سلول های بنیادی به صورت خاص مستعد ایجاد موتاسیون شده و به کلون های بدخیم تبدیل شود. برای مقابله با این احتمال، سلول های واقع در قاعده کریپت و احتمالا سلول های بنیادی، تمایل به مرگ سلولی دارند که سلول های دارای موتاسیون های خطرناک را از ارگانیسم حذف می نماید (۶).

آپوپتوز در روده نرمال

در شرایط تحریک نشده میزان نسبتا کمی از فعالیت آپوپتوز در قاعده حفره، مکانی که سلول های بنیادی در آنجا وجود دارند، مشاهده می شود. نتایج بدست آمده گویای این است که به دنبال آسیب DNA، این سلول های اپیتلیالی تمایل زیادی به مرگ سلولی نشان می دهند (۷). ترکیبات غذایی شناخته شده ای هم که از سرطان کلورکتال جلوگیری می کند، به دنبال آسیب DNA، آپوپتوز را افزایش داده و ممکن است سبب ایجاد مکانیسم مهمی برای پیشگیری از سرطان شود (۸). این ترکیبات شامل فرآورده های بوتیرات (۹ و ۱۰)، فلاونوئید ها (۱۱) و گلوکوزینات شکسته شده از براسیکاهاست (۱۲). هنوز به درستی مکانیسمی که طی آن بواسطه آسیب DNA، آپوپتوز در روده القا شود، شناخته نشده است، اگرچه DNA کلیکوسیلاز MDB4 نقش مهمی را در شناسایی آسیب و برقراری ارتباط آن با آپوپتوز ایفا می نماید (۱۳). ویژگی عالی آپوپتوز در روده این است که سلول های اپیتلیال واقع بر روی ویلوس روده کوچک، به میزان زیادی به آپوپتوز مقاوم است (۱۴و ۱۵).

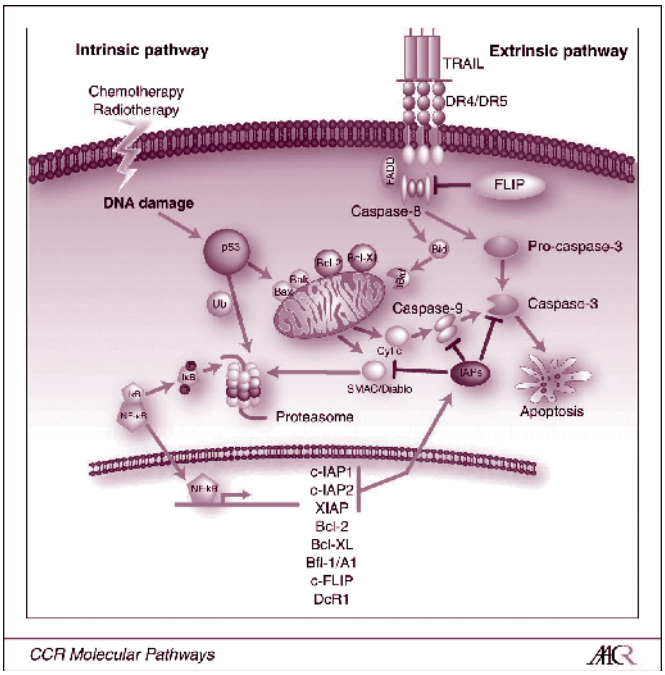
APC، سیگنال های WNT و سلول های بنیادی در روده نرمال

مهم ترین فاکتور به منظور تنظیم فعالیت بتا کاتنین / فاکتور سلولT به وسیله مسیر سیگنالینگ Wnt است (۱۶). در غیاب سیگنال های Wnt، بتا -کاتنین در یک مجموعه ای شامل گلیکوژن سنتتاز- کیناز، اکسین / کانداکتین و آدنوماتوز پلیپوز کولی (APC) قرار می گیرد، که این مجموعه در حضور سیگنال ها به سرعت تخریب می شود (۱۷). GSK3β بتا کاتنین را به منظورتخریب یوبی کوئیتین مورد هدف قرار می دهد. پروتئین های Wnt، که ۱۹ تای آنها در انسان شناسایی شده است، از میوفیبروبلاست های اطراف قاعده کریپت ترشح می شود (۱۸) . با باند شدن پروتئین های WNT به گیرنده ای به نام Frizzled که روی سلول های اپیتلیال کریپت

واقع شده است، فعالیت GSK3β محدود شده و از تخریب بتا-کاتنین جلوگیری می شود. بتا-کاتنین تجمع یافته از سیتوزول به هسته نقل مکان می کند و در آنجا به اعضای خانواده Tcf/Left1 (فاکتور ۱ القا دهنده لیمفوئید) باند می شود. فعال شدن رونویسی وابسته به Tcf/Left1منجر به شکل گیری فعالیت یک مسیر ژنتیکی می شود، که این امر عواقبی را در پی دارد. فعالیت Tcf/ بتا- کاتنین همچون یک سوئیچ است، به طوری که وقتی روشن است تکثیر را ارتقا می دهد و تمایز را سرکوب می نماید و هنگامی که خاموش است تکثیر را سرکوب کرده و تمایز را بهبود می بخشد . بیان ترانس- ژنیک مهارکننده WNT/dickkopf 2-منجر به از دست رفتن حفره ها و کاهش تکثیر می شود (۱۹). ژن c – MYC یک ژن هدف حاصل از فعالیت ترانس Tcf است و یکی از میانجی گر های این سوئیچ است و تکثیر را تحریک می نماید. بیان کم ژن c – MYC منجر به توقف چرخه سلولی از طریق افزایش فعالیت مهارکننده چرخه سلولی، p21 (WAF1/ CIP1) می شود (۲۰و۲۱) .

مسیرهای داخلی و خارجی آپوپتوز

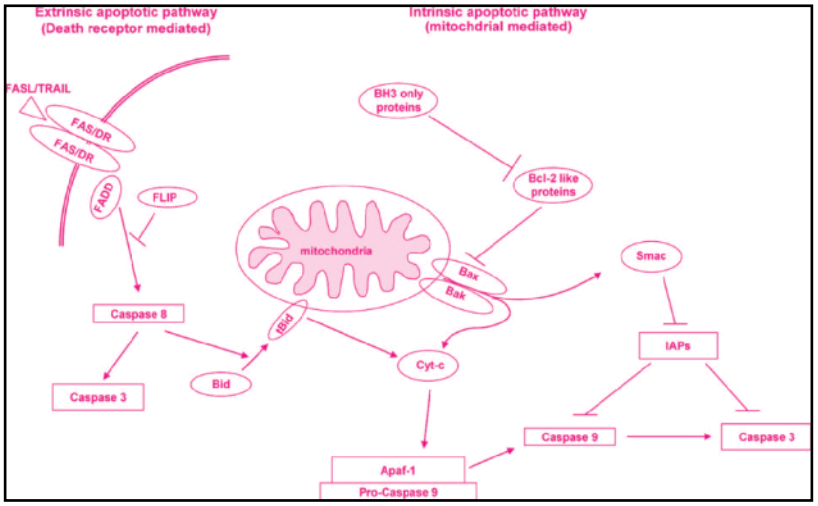
ویژگی قابل توجه آپوپتوز این است که فاکتور های ضروری تنظیم آن در تمامی متازوآن ها حفظ می شود (۲۲). مطالعه مسیرهای مرگ سلولی در کرم نماتود Caenorhabditis elegans در شناسایی بخش های کلیدی مکانیسم های مرگ سلولی کمک کننده است. در طول رشد و نمو آن ، ۱۳۱ از ۱۰۹۰ سلول این کرم همواره دچار مرگ و آپوپتوز شده اند (۲۳). آزمایش های پیشرو به وسیله Horvitz نشان می دهد که دو ژن ced – 3 و ced – 4 همواره برای عملکرد مرگ سلولی لازم می باشند در حالیکه ژن ced – 9 از مرگ سلولی جلوگیری می کند. تایید شده است که ژن ced – 3 یک پروتئاز و یک همولوگ از خانواده پروتئاز انسانی به نام کاسپازاست که از یک سیستئین نوکلئوفیل، برای تقسیم موتیف آسپارتات در پروتئین های هدف استفاده می نماید (۲۴). کاسپازها که به عنوان زایموژن های غیرفعال ساخته می شوند و به منظور انجام عملکرد، فعال می شوند به دو دسته تقسیم می شوند (۲۵). کاسپاز آغاز کننده بالادست، همانند کاسپاز ۹ قادر به فعال سازی خود است در حالی که کاسپازهای موثر پایین دست همانند کاسپاز ۳ و ۷ فقط می توانند توسط کاسپازهای شروع کننده، فعال شوند. کاسپازهای موثر مسئول تمامی ویژگی های مورفولوژیک آپوپتوز همانند متراکم شدن کروماتین، ایجاد برآمدگی روی غشا و تخریب DNA است. آزمایش ها تایید کرده اند که در C الگانس ژن ced – 4 در ناحیه ای، بالادست ژن ced – 3 واقع شده است و همچنین همولوگی از مولکول آداپتور پستانی APAF – 1 (فاکتور ۱ فعال کننده پروتئاز آپوپتوزی) است (۲۶). در پستانداران، APAF – 1 به پرو کاسپاز ۹ و سیتوکروم C باند می شود تا یک کمپلکس پروتئینی به نام آپوپتوزوم تشکیل شود (۲۷). این امر از طریق باند شدن دومین های به کار رفته کاسپاز در مولکول APAF –1 و کاسپاز ۹ ایجاد می شود. زمانی که سیتوکروم C در حضور ATP/dATP از طریق دومین WD4O به APAF – 1 متصل می شود پروکاسپاز ۹ توسط تقسیم اتوکاتالایتیک فعال شده و اقدام به فعال کردن کاسپاز ۳ و سپس بقیه آبشار کاسپاز می نماید (۲۸). ژن Ced – 9 باعث مهار ژن ced – 4 می شود و دریافته شده است که همولوگی از پروتئین bcl – 2 پستانی است (۲۹و۳۰) . بنابراین به منظور اینکه مرگ سلولی در C- الگانس روی دهد، ژن ced -9 باید مهار شود. آزاد شدن سیتوکروم c از میتوکندری مرحله کلیدی در مسیر داخلی است و این امر توسط پروتئین های خانواده bcl – 2 کنترل می شود . پروتئین های خانواده bcl – 2 به سه زیر کلاس بر اساس ساختار ابتدایی آن تقسیم می شود(۳۱). اعضای آنتی آپوپتوزی bcl – 2 ، bcl – X و bcl – w همگی دارای چهار دومین BH است، در حالی که اعضای پرو آپوپتوزی bax , bak تنها حاوی دومین های BH است (۲۲). bax و bak به عنوان دروازه ای برای مسیر داخلی عمل می نمایند (۳۲). سیگنال های مرگ bax را از سیتوزول به غشای بیرونی میتوکندری هدایت می کند و این امر باعث می شود bak که به شکل غیر فعال در غشای میتوکندری ساکن است ، فعال شود (۳۳) . همه این



عوامل امکان آزاد شدن سیتوکروم c از فضای بین غشایی میتوکندری را فراهم می کنند (۳۴). زیر کلاس سوم تنها حاوی دومین BH3 است و این زیر مجموعه نقش محافظتی دارند.

ارگانیسم های عالی تر یک مسیر خارجی و دومی را داراست که توسط گیرنده مرگ FAS(APO- 1/CD95) و دیگر اعضای خانواده گیرنده فاکتور نکروز تومور فعال می شود (۲۲). این مسیر در سرطان کولورکتال دارای اهمیت بسیاری است زیرا اگر غیر فعال شود ، یک وضعیت ایمنی برتر را ایجاد می نماید (۳۵) . اتصال لیگاندهای همجنس منجر به فعال شدن یک سری از پروتئین هایی شامل Mort1 / FADD و RIP می شود واین پروتئین ها به گیرنده مرگ اتصال می یابند (۳۶) . زمانی که این مسیر فعال شود، یک کمپلکس سیگنالی به نام کمپلکس پیام بر القا کننده مرگ به وسیله پروکاسپاز ۸ شکل می گیرد که به صورت اتو کاتالایتیک پردازش و فعال می شود. در واقع این کمپلکس توسط تقسیم کاسپاز ۳ و ۷ فعال می شود (۳۷). گیرنده TNF می تواند دو فرآیند آپوپتوز و تکثیر را فعال کند. مبنای تصمیم به منظور اینکه کدام فرآیند صورت گیرد به فعال شدن ژن NF(κ B) بستگی دارد. اگر رونویسی از ژن NF(κ B) به میزان کافی صورت گیرد، پروتئین مهاری c – FILP فعال می شود. c – FILP کاسپاز ۸ را مهار می نماید و بقای سلول را تضمین می کند. (۳۸) .(شکل ۱)

شکل (۱) مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز



گسترش سرطان انسانی

ضروری است که ایده های رایج در مورد گسترش سرطان های انسانی را مورد بررسی قرار گیرد . همچنین اینکه چه فنوتیپ هایی باید در یک سلول بروز کند تا بتواند به شکل بدخیم در آید. در مقابل با وجود تعداد زیادی از ژنهای دارای جهش در سرطان، احتمالا تنها تعداد کمی از فنوتیپ ها برای گسترش سرطان مورد نیاز است که هرکدام از آنها را می توان به وسیله تعداد زیادی از تغییرات ژنتیکی به دست آورد. شواهد بسیاری توسط Hahn و Weinberg بدست آمده است که بیان کننده ی تعداد محدود فنوتیپ هایی است که سلول های انسانی برای بدخیم شدن لازم دارند. در ابتدا برخی از مکانیسم های نرمال اصلاح DNA باید غیر فعال شوند، تا حالتی از بی ثباتی ژنتیکی را ایجاد شود و نیز سلول موتاسیون های کافی برای گسترش فنوتیپ های ضروری به منظور ایجاد بد خیمی را داشته باشد (۳۹). دیگر فنوتیپ های الزامی شامل: مقاومت به مهار رشد، جاودانه شدن، مستقل از تحریک میتوژنیک ، توانایی برای بدست آوردن خون کافی یا آنژیوژنز، توانایی برای متاستاز، حمله و فرار از آپوپتوز است.

عدم تنظیمات آپوپتوز در ایجاد سرطان

خیلی از مسیر هایی که وظیفه کنترل آپوپتوز و یا بقای سلول را دارند در روند ایجاد سرطان دستخوش تغییرات می شوند. تغییرات ژنتیکی معمولا در اجزای ابتدایی مسیر آپوپتوز بیش از اجزای اصلی یافت می شوند. برای مثال پروتئین p53 که یک فاکتور قوی برای شروع آپوپتوز در طول فرآیند سرطانی شدن است(۴۰).

بررسی تغییرات در تنظیم کننده های ابتدایی

✓ **فاکتورهای رونویسی:** فر آیند آغاز مسیر مرگ سلولی به طور وسیعی در سطوح بیان ژنی تنظیم می شود. مهم ترین مطالعات انجام شده مرتبط با سرطان به فاکتورهای رونویسی p53 و NF (κ B) بر می گردد. P53 فاکتوری ضروری برای جلوگیری از تکثیر نا مناسب سلول و حفظ تمامیت ژنوم تحت استرس ژنوتوکسیک است. در ۵۰ درصد سرطان های انسانی، ژن p53 یا غیر فعال شده و یا دچار جهش می شود(۴۱ و ۴۲). ژن های p53 جهش یافته، عدم توانایی در انجام رونویسی و القای مرگ سلولی دارند(۴۳-۴۵). NF (κ B) نقش مهمی را در سرطان، التهاب و ایجاد مقاومت دارویی ایفا می کند (۴۶). پس از تحریک توسط سیتوکین های التهاب زا، NF(κ B)سیتوپلاسمی، از مهارکننده I(κ B) آزاد می شود و به منظور تنظیم بیان به هسته منتقل می شود. مولکول های مهارکننده مرگ سلولی(NF (κ B شامل پروتئین های شبیه Bcl – ۲، خانواده IAP ها و C – Flip می شوند (۴۷).

✓ **پروتئین های کیناز:** کیناز ها، تنظیم کننده های اصلی

فیزیولوژی در سلول نرمال است و نقش اساسی را در گسترش و توسعه سرطان های انسانی بر عهده دارد. فعالیت نابه جای گیرنده تیروزین کیناز یا عدم فعالیت رسپتور کیناز منجر به بروز فنوتیپ های سرطانی همچون بقای سلول، تکثیر، مهاجرت، رگ زایی تومور (۱ و ۴۳) و مقاومت به درمان می شود (۴۸). فعالیت نا به جای رسپتورهای تیروزین کیناز کهبر اثر جهش ژنی اتفاق می افتد منجر به تشدید سرطان کولون می شود. این فاکتور ها شامل،گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) ، فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF)، گیرنده MET ، PDGFR و VEGFR ، آبشارهای درگیر داخل سلولی کیناز مثل Ras/b-Raf/ERK و PI۳K می شود (۴۳).

✓ **خانواده پروتئین های Bcl-2** : اعضای خانواده ضد آپوپتوزی Bcl – 2 در تومورهای جامد به شدت بیان می شوند، در حالی که اعضای پروآپوپتوزی خامواده Bcl – 2 جهش یافته یا کم بیان هستند (۴۹). در موارد نادر به طور خاص حذف های هموزیگوسی BAX که جهش های غیر فعال کننده است، در ژن های ترمیم کننده DNA یافت شده است (۵۰). فعالیت پروتئین های پرو آپوپتوتیکی به واسطه کینازهای انکوژنی (فعال کننده سرطان) سرکوب می شود. به طور مثال این کینازها،PI3K/AKT یا ERK ، BAD را با عمل فسفریلاسیون غیر فعال می کنند(۵۱) و بیان PUMA را سرکوب می کنند(۵۲ و۵۳).

مسیر بی ثباتی کروموزومی

در مورد سرطان کولورکتال، دو نوع متمایز از بی ثباتی ژنتیکی شناسایی شده است: ۱ـ بی ثباتی کروموزومی (CIN) و ۲ـ بی ثباتی میکروستلایت MIN (۵۴). این بی ثباتی ها توسط انواع مشخصی از جهش ها ی ژنتیکی مشخص می شوند و موتاسیون ـ هایی را در نواحی خاصی از ژن هایی که تقسیم سلولی، تمایز و مرگ سلولی را کنترل می کند، ایجاد می کنند. البته غیر نرمالی ها می تواند در هرکدام از ژن ها ایجاد شود ولی اکثریت این جهش ها یا مانع رشد سلول و یا تا حدی برای عملکرد سلول فاجعه می شوند و این امر باعث می شود که تقسیم سلولی غیر ممکن شود. در CIN از دست دادن و گرفتن کروموزومها و چینش مجدد اتفاق می افتد که تخمین زده شده است که به میزان ۱۰۵ برابر بیشتر از سلول های نرمال، این امر در سلولهای دارای CIN روی می دهد (۵۵و۵۶). تقریبا علت ۶۰ تا ۸۰ درصد سرطان های کولورکتال CIN است (۵۷).

APC

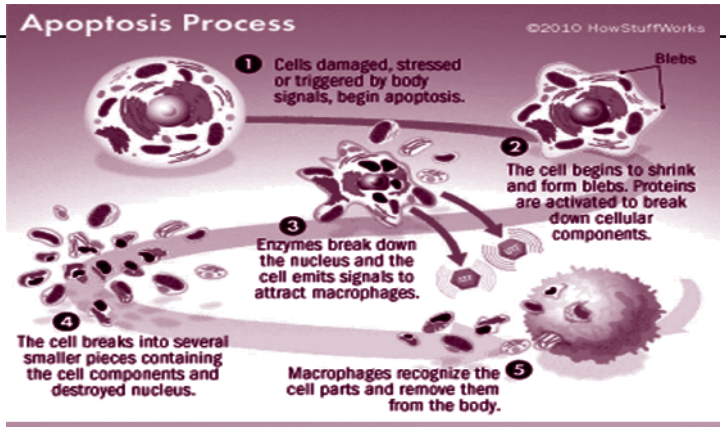
غیر فعال شدن ژن APC (آدنوماتوز پولیپوزیس کولی) از وقایع ژنتیکی اولیه از گسترش آدنوما ها است که از طریق مسیر CIN به سرطان کولورکتال ختم می شود (۵۸). موتاسیون های ناقص APC از یوبی کوئیتینه شدن و تجزیه بتا – کاتنین جلوگیری می کند، بنابراین تثبیت شده و به Tcf /LEF1 فعال شده توسط هسته، مهاجرت می کند. (۱۶و ۵۹). عواقب عملکردی این مسیر مشابه با سیگنالینگ WNT است اما یک استثنا در این راستا وجود دارد. سلول های در معرض پیام رسانی طبیعی سلول بسیار متمایل به مرگ سلولی هستند در حالی که فعال شدن Tcf/Lef1 در نتیجه موتاسیون APC سلول را به میزان زیادی به آپوپتوز مقاوم می نماید. بدین شکل که تنها سلول های APC جهش یافته که می توانند نجات یابند آنهایی هستند که آپوپتوز در آنها غیر فعال شده است. مسیر مولکولی ایجاد مقاومت به مرگ سلولی، به دنبال جهش در APC در حال بررسی است، زیرا یک تعداد از ژن های تنظیم کننده آپوپتوز به عنوان اهداف Tcf/Lef1 شناسایی شده اند. Survivin یکی از همین ژن ها است که از اعضای خانواده IAP (مهارکننده آپوپتوز) است. Survivin یک پروتئین سیتوزولی است که برای مهار فعالیت کاسپاز و همچنین تنظیم عملکرد میکروتوبول Spindle عمل می کند (وبدین وسیله به صورت همزمان آپوپتوز را کاهش داده و پیشرفت میتوزی را افزایش دهد) (۶۰ و ۶۱).

C – Myc

یک فاکتور مهم در مسیر پیام رسانی بتا کاتنین – TCF است که دارای دو برون ده است : تقسیم سلولی و آپوپتوز (۲۰) مولکول C – Myc برای القای تقسیم سلولی قوی است ولی این امر در سلول های نرمال تنها زمانی روی می دهد که مکانیسم های آپوپتوزی به صورت همزمان غیر فعال شوند. C – Myc سلول ها را به واسطه P53 نسبت به آسیب DNA، حساس می کند که در این مسیر پروتئین های PUMA، BH3 و NOXA به همراه Bax فعالیت می کنند (۶۲).

مسیر بی ثباتی میکروستلایت (MIS) و مرگ سلولی

نقص در اصلاح عدم تطابق بین نوکلئوتیدها در DNA یک مسیر دوم را برای سرطان کولورکتال ایجاد می نماید. این نقص ممکن است به صورت یک سندروم ارثی به نام سرطان کولورکتال غیر پولیپوزی ارثی بروز دهد. در این نوع از سرطان کولون موتاسیون هایی در ژن های انسانی ترمیم کننده hMLH1 و hMSH2 , hMSH6 , hPMS1 , hPMS2 رخ می دهد و منجر به ایجاد جهش های معمول در تعدادی از ژن های مرتبط با سرطان می شود (۶۳ و ۶۴). مسیر MIS برای سرطان همچنین در ۱۵ درصد سرطان های کولورکتال اسپورادیک وجود دارد و این امر زمانی اتفاق می افتد که بیان ژن ترمیم کننده hMLH1



(همولوگ mut – L انسان) به واسطه متیلاسیون پروموتر آن ژن خاموش شود (۶۵ و ۶۶). چنین متیلاسیون های نا به جا در یک فنوتیپ در منطقه CPG وجود دارد (۶۷). برخی از پروموترها دارای امتداد گسترده ای از سکانس های دی نوکلئوتیدی سیتوزین/ گوانین یا مناطق CPG است. آنزیم اصلی مسوول این جهش نا به جا، DNMT1 است (۶۸). طیف گسترده ای از ژن های مهم در این مسیر خاموش می شوند که شامل آنزیم MGMT اصلاح کننده DNA (O_۶ _ متیل گوانین _ DNAمتیل ترانسفراز)، ژن hMLH1 و ژن p14 (تنظیم کننده p53) می شوند (۶۹ و ۷۰). sJas وهمکارانش پیشنهاد کردند که سرطان های کولورکتال که از طریق مسیر MSI به وجود می آید، به خصوص آن هایی که درجه بی ثباتی میکروستلایتی بالاتری دارند (MSI-H) و ۱۰ درصد سرطان های کولورکتال اسپورادیک را تشکیل می دهد، از پولیپ های هایپر پلاستیک بزرگ در کولون راست (ضایعاتی به نام آدنومای دندانه دار) به وجود می آیند (۷۱). همچنین نشان دادند که آدنومای دندانه دار(''serrated' (adenoma نوع تخصص یافته ای از پولیپ های هایپر پلاستیک است (۷۲).

القای آپوپتوز در درمان سرطان کولورکتال و مکانیسم های مقاومت نسبت به آن

القای آپوپتوز یک مکانیسم سیتوتوکسیک در روش های درمان سرطان همچون رادیوتراپی، شیمی درمانی و درمان های هدف منداست(۷۳). درمان های هدف مند به طور چشمگیری در حال افزایش هستند و سمیت روش های قبلی را ندارند. سلول های سرطانی می تواند مکانیسم های مختلفی را برای فرار از آپوپتوز در خود تعبیه کنند (۷۴) . نقص در ژن p53 ، Bax ، PUMA و یا فعالیت کاسپازها می تواند موجب بروز مقاومت نسبت به شیمی درمانی و رادیوتراپی در بیمار کنند. در حالی که بیان بیش از حد پروتئین های آنتی آپوپتوریس نظیر Bcl – XL، C – Flip و IAP ها به طور خاصی با مقاومت های درمانی و دارویی مرتبط است. جهش ها در کیناز ها می تواند پاسخ های درمان هدف مند در بیماران را تنظیم کند. رادیو تراپی و شیمی درمانی از مواردی هستند که موجب بروز آسیب در DNA می شوند. به دنبال آسیب در DNA ژن p53 ، تغییرات پس از ترجمه ی وسیعی شامل فسفریلاسیون و استیلاسیون را متحمل می شود که این امر موجب تثبیت p53 شده و فعالیت های رونویسی اش افزایش می یابد(۴۲). p53، آپوپتوز القا شده پس از آسیب به DNA را از طریق مسیر داخلی که شامل ژن PUMA، تنها مولکول از خانواده BH3 و Noxa می شود، کنترل می کند (۷۵_۷۷). به علاوه مسیر PIDDosome/caspase2 (۷۸) که مستلزم آپوپتوز القا شده توسط FU – 5 (در شیمی درمانی) در سلول های سرطانی کولون است و به صورت ویژه ای به پروتئین p53 سیتوپلاسمی وابسته است (۷۹)، پروتئین های شبیه Bcl – 2 را در میتوکندری، غیر فعال می کند (۸۰).

نتیجه گیری

آپوپتوز در پستانداران به واسطه ۲ مسیر اصلی تنظیم می شود. ادغام پیام های آپوپتوز از طریق ارتباط میان پیام های بالا دست و پایین دست ایجاد شده است؛ که این امر فاکتور مهمی برای پیش روی سلول به سمت مرگ یا بقا است. تغییرات در مسیرهای آپوپتوزی بسیار پیچیده است که با تغییرات ژنتیکی در سطح پروتئین های تنظیم کننده بالادست همراه است. پیشرفت های قابل توجهی در فهم ما از آپوپتوز در سرطان و اینکه چگونه با بی ثباتی ژنتیکی ، کنترل چرخه سلولی و دیگر فرآیند های حیاتی سلولی مرتبط است، بدست آمده است. همچنین تحقیقات بیشماری، اهمیت زمینه ژنتیکی و محیطی را در تعیین دقیق رفتار مسیرهای آپوپتوزی و عملکرد برون ده آنها نشان می دهد. این قضیه، کانون تمرکز تحقیقات آینده بر روی سرطان کولورکتال است که نتایج آن منجر به توسعه درمان هایی برمبنای آپوپتوز می شود.

منابع

1- .Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. Mar 4; 20111 144(5):646–74.

2- Barker N, Ridgway RA, van Es JH, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. Nature. Dec 17; 2008 457(7229):608–11.

3 - Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls anduncertainties. Lessons for and from the crypt. Development1990;110:1001–20.