

بررسی بیان ژن سیکلو اکسیژناز 2 در درمان سرطان سلول های سنگفرشی مری

سنگفرشی در سطح جهان از جمله کشورهای غربی شایع ترین نوع و نزدیک ۹۰ درصد سرطانها مری تشکیل می‌داد. طی بیست سال گذشته به تدریج میزان شیوع سرطان مری از نوع سنگ فرشی در آمریکای شمالی و اروپای غربی کاهش یافته به نحوی که امروزه فقط ۴ درصد سرطان مری را تشکیل می‌دهد. میزان شیوع سرطان مری از نوع سنگ فرشی در حال کاهش ولی نوع آدنوکارسینوما روبه افزایش است. به نحوی که هم اکنون ۶۰ درصد سرطان مری در آمریکای شمالی و اروپای غربی را تشکیل می‌دهد (۸-۱۰). سرطان سلول های سنگ فرشی مری اغلب به دلیل افزایش تکثیر سلول های اپیتلیالی منجر به تغییر شکل سلول های بازال، تغییر شکل قیافه سلول و سرطانی شدن در محل می‌شود. انقباض عضلات مری، مصرف آب های قلیایی، سندروم پلامروینسون از عوامل موثر در سرطان سلول های سنگ فرشی مری است (۱۱). تنباکو و الکل شناخته ترین مواد سرطان زاد در سرطان مری است. تنباکو سیگار و نوشیدن الکل ارتباط بسیار شدیدی با خطر ابتلا به سرطان سلول های سنگ فرشی مری و کمترین خطر ابتلا به سرطان مری از نوع آدنوکارسینوما را نشان می‌دهد. در کشورهای غربی مصرف سیگار، الکل، رژیم غذایی بدون میوه و سبزیجات تازه و فقر اقتصادی و اجتماعی علت اصلی سرطان و در کشورهای چین و سایر کشورهای در حال توسعه به ویژه ایران علت اصلی سرطان سلول سنگ فرشی مری عوامل دیگری دخیل است (۱۲-۱۵). عوامل موثر سرطان سلول های سنگ فرشی مری در کشورهای در حال توسعه، مخصوصا ایران در جدول یک آورده شده است. هدف از این مقاله بررسی ژن سیکلو اکسیژناز 2 و مهار آن به وسیله داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در درمان سرطان سلول های سنگ فرشی مری است. بنابراین در ابتدا درباره علل خطرات ناشی از این سرطان و سپس در باره بیان ژن سیکلو اکسیژنازی و راه موثر آن در درمان این نوع سرطان بحث خواهیم کرد.

سرطان مری از شایع ترین سرطان ها در جهان و ششمین علت مرگ و میر بین مردان و نهمین علت بین زنان را تشکیل می‌دهد. که دو نوع سرطان مری از قبیل : سرطان سلول های سنگ فرشی مری و آدنوکارسینوما وجود دارد. این دو نوع از نظر فاکتورهای محیطی از قبیل: دود سیگار، شیوه زندگی، تغییرات ژنتیکی و تغییرات بیان ژن ها P16.P53، سیکلین، APC، Rb، p21، VEGF، COX-2، TGTα، Ecdhrin، D1، C-MYC، hTERT، iNos باهم تفاوت دارند، که وجود این فاکتورها خطر ابتلا به این نوع سرطان را افزایش می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی ژن سیکلو اکسیژناز 2 و مهار آن به وسیله داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در درمان سرطان سلول های سنگ فرشی مری است.

سرطان مری یکی از شایع بدخیمی در جهان و ششمین علت مرگ در میان مردان و نهمین علت در زنان در بین عوامل سرطانی را تشکیل می‌دهد. ۷ درصد از سرطان های دستگاه گوارش و مهم ترین علل مرگ ناشی از سرطان ها است. حدود ۳۸۶۰۰۰ میزان مرگ و میر در سال و از این میزان حدود ۳ در ۱۰۵ نفر در سال بین سفید پوستان ایالات متحده آمریکا تا بیش از ۱۰۰ در ۱۰۵ نفر در سال در برخی از نواحی چین متغیر است. میزان شیوع این نوع سرطان در کشورهای آسیایی به ویژه شمال چین، غرب و مرکز آسیا، شمال ایران و در کشورهای غربی به ویژه در فرانسه، آمریکا، ایتالیا، اروگوئه است (۱-۴). سرطان مری شامل: سرطان سلول سنگ فرشی مری (ESCC) و آدنوکارسینوما مری (ADC) است که هر دو از جمله کشنده ترین نوع سرطان ها با بقای عمر ۵ ساله کمتر از ۱۰٪ محسوب می‌شود (۵). یکی از ژن های موثر در سرطان مری سیکلو اکسیژنازها است. سیکلو اکسیژناز به عنوان آنزیم تنظیم کننده سرعت ساخت پروستاگلاندین ها توسط Billy و Needman در سال ۱۹۸۰ شناخته شد. این آنزیم دارای دو ایزومر شامل سیکلو اکسیژناز 1 و 2 است این دو ایزومر مذکور از لحاظ اندازه، توالی اسید آمینه و فعالیت آنزیمی مشابه است ولی از نظر الگویی بیان ژن ها و عملکرد سلولی تفاوت دارد (۶، ۷). تا حدود سی سال پیش سرطان مری نوع

مناطق با خطر بالا (چین، ایران، آمریکای جنوبی)	مناطق با خطر پایین (آمریکای شمالی، اروپای غربی)
رژیم غذایی	رژیم غذایی
چای داغ	الکل
مصرف تریاک	دخانیت (تنباکو)
فقر	فقر
بهداشت پایین دهان و دندان	عفونت هلیکو باکتر پیلوری
نیتروزآمین	
سابقه خانوادگی	
عفونت هلیکو باکتر پیلوری	
دخانیت (تنباکو)	

جدول شماره ۱) عوامل مؤثر در بروز سرطان مری نوع سنگفرشی (ESCC) در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه

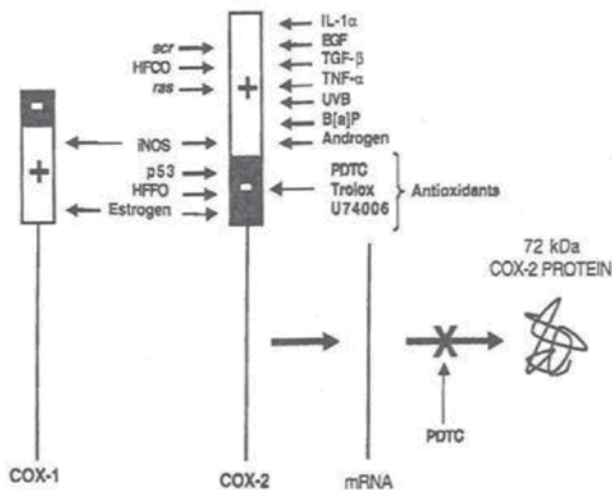
پیش برای اولین بار شناخته شد، آنزیم کلیدی در تبدیل اسیدآرشیدونیک به پروستاگلاندین است. (۱۹-۲۱). در سال ۱۹۹۱ در بررسی که در آمریکا انجام شد مشخص شد که در پستانداران دئوونوع آنزیم به نام سیکلوآکسیژنازی ۱ و ۲ با ژن های مستقل و الگویی بیانی متفاوت وجود دارد (۲۲, ۲۳). ژن سیکلوآکسیژنازی ۱ در اکثر بافت ها بیان می شود ولی ژن سیکلوآکسیژنازی ۲ توسط برخی سایتوکاین ها، میتوزن ها و محرک های التهابی و فاکتورهای رشدبه ویژه EGF و VEGF در شرایط استرس زا، سرطان ها، متاستاز ها، دژنراسیون اعصاب و مرگ برنامه ریزی شده سلول افزایش پیدا می کند، به همین دلیل ژن سیکلو آکسیژنازی ۲ را ژن پاسخ فوری می نامند. مهار بیان ژن سیکلوآکسیژنازی ۲ توسط داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به ویژه آسپرین انجام می گیرد. COX-1 و COX-2 کلیدی ترین تنظیم کننده در سنتز پروستاگولینها به ویژه پروستا گلاندین و ترمبوکسان است. پروستا گلاندین در تنظیم فرآیندهای مختلف پاتوفیزیولوژیک مانند واکنش های التهابی، زخم های دستگاه گوارش، هموستاز، ترمبوز و همچنین در فرآیندهای همودینامیک نقش ایفای می کند. آنزیم COX-1 در اکثر بافت ها و در کنترل پروستا گلاندین در فرآیند های فیزیولوژیک نقش مهمی را بازی می کنند. بنابراین COX-1 مسوول سنتز پروستا گلاندین است. از سوی دیگر آنزیم COX-2 غیر قابل کشف در بافت های طبیعی است. به جز در سیستم عصبی مرکزی، کلیوی، وزیکول سمینال است. اما توسط محرک های التهابی و موتاژن القا می شود. عوامل رشد اپیدرمی یا EGF، فاکتورهای رشد مشتق شده از پلاکت ها یا PDGF، سایتوکاین های التهابی، اینترلوکین ۱ و ۲ و فاکتورهای نکروزه توموری یا TNF، افزایش اسیدهای صفراوی و اشعه ماورابنفش تماما باعث بیان COX-2 می شود. بنابراین COX-2 در تنظیم و تکثیر سلول و تمایز و سرطان زایی نقش مهمی را ایفا می کند (۲۴-۲۶). با افزایش میزان COX-2 در سلول های تغییر شکل یافته باعث ایجاد انواعی از سرطان ها به ویژه سرطان مری می شود. مطالعات بالینی که در سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۰ توسط Hseu, van, Soslow, Moreira و همکاران انجام دادند نشان داد که برای کاهش خطر ابتلا به سرطان های شایع به ویژه روده بزرگ، پستان، پانکراس، معده، مری، ریه مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به ویژه آسپرین موثر بوده و بنابراین مهار بیان ژن سیکلو آکسیژنازی ۲ به عنوان یک

تغییرات ژنتیکی که به طور مداوم در سلول های سنگ فرشی مری مشاهده می شوند شامل: تغییرات در ژن های سرکوبگر تومور که به طور خاص در P53، منجر به تغییر در تکثیر، ترمیم DNA و مرگ سلولی می شود و اختلال در G1 / S (توقف و سنتز چرخه سلولی) که منجر به از دست دادن کنترل چرخه سلولی می شود و تغییرات در عملکرد ژن منجر به آزادسازی مسیرهای آبخاری سیگنالینگ سلول ها می شود (۴).

مطالعاتی که در سال ۲۰۰۴ توسط Hoa و همکاران انجام شدنشان داد که تنوع ژنتیکی در کنترل و متابولیسم سلول ها، ترمیم و تکثیر DNA و مرگ برنامه ریزی شده سلول مهم ترین عامل تعیین کننده در پیش بینی سرطان مری به حساب می آید. امروزه ژن های بسیاری مانند P53, P16, سیکلین D1, E-cadherin, COX-2, hTERT, iNos, RB, APCp21, VEGF, NF-kB, TGTα, EGFR, MYC را به طور مشترک در گسترش سرطان سلول های سنگ فرشی مری و آدنوکارسینوما می توان مشاهده کرد. اما در بعضی از موارد بیان مکررونابجای ژن هادر یکی از انواع سرطان مری بیش از دیگری ذکر شده است. تغییر بیان ژن ها اغلب با خطر ابتلا به سرطان مری ارتباط نزدیکی دارد (۱۶-۱۸). یکی از ژن های دخیل در سرطان مری سیکلو آکسیژنازی است. سیکلوآکسیژنازی (COX) خانواده ای از اکسیژنازها بوده که فعالیت سیکلوآکسیژنازی و پراکسیدازی آن در دو جایگاه متفاوت انجام می گیرد. آنزیم سیکل و اکسیژنازی پروستاگلاندین پراکسیداز (PGHS) که ۲۰ سال

شده توسط این ژن باعث گسترش و پیشرفت تومور، تمایز، رشد و همچنین سرکوب کننده تومور و رگزایی عمل می کند (۳۳، ۳۴). تفاوت اصلی این ژن های COX-1 و COX-2 این است که ژن COX-2 دارای نواحی تنظیمی بزرگتری نسبت به ژن COX-1 است. الفاکاننده های ژن COX-2 شامل: نیتریک اکسید تولید شده به وسیله نیتریک اکسید سنتاز (iNos)، روغن دانه های چرب (HFCO)، انکوژن های ras، scr، اینترلوکین آلفا، فاکتورهای رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتورهای رشد تغییر شکل بتا (TGFB)، فاکتورهای توموری نکرده آلفا، اشعه ماورابنفش (UVB)، بنزو[a] پیرن و آندوژن ها است. مهارکننده COX-2 پروتئین سرکوب کننده تومور P53، روغن های ماهی پرچرب، استروژن، آنتی اکسیدان ها و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی است. که در شکل یک این تفاوت نشان داده شده است.

ژن COX-2 باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین را کاتالیز نموده که بیشتر توسط الکانوات پروستاگلاندین های مختلف PGE2، PGP2، PGF2 α و تبدیل بهتر موبکسان TXA2 شده این پروستاگلاندین ها باعث ترویج تقسیم سلولی، متاستاز، رگزایی و آپوپتوز که منجر به افزایش مهار رشد تومور میگردد. شکل دو این مسیر را بخوبی به تصویر کشیده است.



شکل ۱) ژن های سیکلواکسیژناز

استراتژی موثر و امید بخش در درمان و پیشگیری از سرطان مورد توجه قرار گرفته است (۲۷-۳۰). بررسی های ژنتیکی نشان می دهد که آنزیم سیکلواکسیژنازی مشتق شده است از دو ژن که شامل COX-1 و COX-2 است که ژن COX-1 در نواحی کروموزومی q33.3، 9q32 و دارای ۱۲ آگزون و فاقد بخش TATAA BOX است ولی ژن COX-2 دارای نواحی کروموزومی q25.3، q25.2 و دارای ۱۰ آگزون و یک بخش TATAA BOX و عناصر افزاینده و الفاک پذیر شامل NF-KB، CRE است. تنظیم بیان این ژن ها در مرحله بعد از رونویسی و ترجمه متفاوت است (۳۱، ۳۲).

بیان ژن COX-2 به وسیله سایتوکاین، اندوتوکسین، اینترلوکین ۱ α ، فاکتورهای رشد اپیدرمی EGF و آنتی اکسیدان ها کاهش یافته ولی با از بین رفتن اثر مهار P53 باعث بیان بیش از حد نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) شده و احتمالاً باعث بیان COX-2 را تحریک می کند. اگرچه مکانیسم تنظیم بیان COX-2 به طور کامل شناخته نشده اما فعال شدن آن توسط مسیر RAS و میتوز فعال کننده پروتئین کینازی یا مسیر MAPK است. امروزه مشخص شده است فعال شدن پروتئین کیناز B یا AKT/PKB و KRAS در بیان COX-2 نقش مهمی دارد و تثبیت mRNA این ژن وابسته به AKT/PKB است و تنظیم ژن COX-2 در سطح رونویسی و پس از رونویسی توسط عوامل پیش التهابی شامل سایتوکاین ها، فاکتورهای رشد، انکوژن ها است. این مسیرها منجر به فعال شدن فاکتورهای تنظیمی در نهایت هدف ژن COX-2 قرار می گیرد. این نواحی شامل چندین عناصراز فاکتورهای رونویسی شامل فاکتورهای هسته ای یا NF-KB و عناصر پاسخ یا API نقش دارند. بنابراین مشاهدات نشان می دهد بیان COX-2 توسط استروئید ها و سایتوکاین های ضد التهابی به ویژه اینترلوکین های ۴ و ۱۰ و ۱۳ سرکوب می شود. ژن COX-2 در سرطان سلول های سنگ فرشی مری و آدنو کارسینوما نقش تعیین کننده دارد. نقش عملکردی ژن COX-2 همراه با پروستاگلاندین نوع دو برای تنظیم و تکثیر و مرگ برنامه ریزی شده سلول دارد که در سرطان روده و مری مورد بررسی قرار گرفت است. در حال حاضر می توان ژن COX-2 را در سلول های استرومایی به عنوان مثال در عضله صاف، عروق خونی و فیبروبلاست دید. بنابراین مطالعات ایمنو هیستوشیمی نشان می دهد که بیان ژن COX-2 در بافت هایی که منشاء سلول های سنگ فرشی مری دارند ضعیف بوده اما در مورد بافت که منشاء آدنو کارسینوما دارند بیان بالاتری را نشان می دهند. هنوز عملکرد ژن COX-2 در توسعه و پیشرفت تومور در داخل بدن شناخته نشده است ولی بیان زیاد این ژن باعث افزایش سطح پروستاگلاندین در بافت توموری شده و پروستاگلاندین تولید

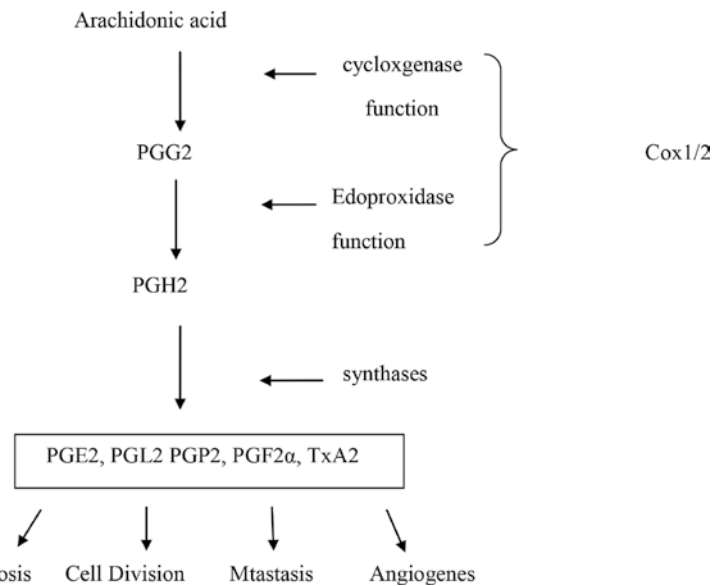
که استراتژی استفاده از RNAi به طور قابل توجه باعث کاهش سطح بیان ژن COX-2 بر روی این دوره سلولی می شود. اما مطالعه که در سال ۲۰۱۴ توسط Li peng و همکاران گزارش گردید که آسپرین می تواند باعث کاهش بیان BCl2 در کمتر از ۶ ساعت شده و باعث درمان سرطان سلول های سنگ فرشی مری وابسته به بیان ژن COX-2 می شود (۳۸-۴۲).

نتیجه گیری

به طور خلاصه این مقاله در باره سرطان مری وژن سیکلواکسیژناز و مهار آن در درمان این نوع سرطان مورد بررسی قرار گرفت است. این مطالعه به ما نشان می دهد که سیکلواکسیژناز ۱ در سنتز پروستاگلاندین های دخیل در هموستاز نقش دارد، ولی سیکلواکسیژناز ۲ مسئول ساخت پروستاگلاندین القاء شده توسط تحریکات داخلی و محیطی می باشد. در نتیجه این مطالعه به ما نشان داد که COX-2 نقش مهمی در بروز سرطان از نوع سلولهای سنگ فرشی مری دارد که باعث افزایش تکثیر سلول ها و مقاومت به آپوپتوز و پس از آن افزایش تومورزایی در داخل بدن ایفا می کند. این نتایج نشان می دهد که COX-2 ممکن است یک ژن جدید برای درمان سرطان سنگ فرشی مری و مهار بیان آن توسط RNAi و درمان با آسپرین میباشد و ممکن است به عنوان عامل پیشگیری اولیه و موثر در مراحل اولیه بروز سرطان سلول های سنگ فرشی مری داشته باشد. بعضی شواهد نشان می دهد که آسپرین می توان اثرات قابل توجهی در کاهش بروز و مرگ و میر سرطان سلول های سنگ فرشی مری داشته باشد. اما مکانیسم های تاثیر آسپرین بر روی سرطان مری نیاز به تحقیقات گسترده دارد. پس در نتیجه مهار سیکلواکسیژناز ۲ یک روش مفید در درمان سرطان هامی باشد. باین وجود سوالات زیادی در زمینه مکانیسم مولکولی این نوع مشاهدات باقی می ماند و پاسخ به این سوالها تحقیقات بیشتری را در زمینه نقش سیکلواکسیژناز ۲ در درمان انواع سرطان ها می طلبد.

منابع:

1. Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Sun P, Islami F, et al. Familial risks of esophageal cancer among the Turkmen population of the Caspian littoral of Iran. International journal of cancer. 2006;119(5):1047-51.
2. Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern Iran: a review. Arch Iran Med. 2007;10(1):70-82.



شکل ۲) مسیر سیکلواکسیژناز ۲ در توسعه سرطان

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از قبیل ایندومتاسین و ایبوپروفن به کانالهای آب گریز آنزیم های سیکلواکسیژنازی متصل شده و باعث مهار آن می گردد. آسپرین تنها مهار کننده سیکلواکسیژنازی می باشد که با اتصال کوالانسی استیلایسون به ویژه اسید آمینه سرین مانع از اتصال اسید آرشیدونیک به جایگاه فعال شده در نتیجه باعث مهار برگشت ناپذیر آنزیم سیکلواکسیژنازی می شود. به طور کلی دوز مناسب این داروها باعث کاهش خطر ابتلا به التهاب و تحریکات معده را افزایش می دهد. و در نتیجه تحقیقات جدید به سمت تولید داروهای که باعث مهار اختصاصی COX-2 می شود رفته و چنین داروهای تحت عنوان C2Is یا (Selective inhibitors of Cox-2) شناخته شده (۳۵-۳۷). مطالعاتی که در سال ۲۰۰۰ توسط Li و همکاران انجام شد نشان داد که آسپرین اثر ضد سرطانی در پیشرفت سرطان سلولهای سنگ فرشی مری دارد. در نتیجه در مطالعات این محققین نشان می داد که آسپرین باعث مهار رشد و القا آپوپتوز سلولهای سنگ فرشی مری شده ولی اسیدهای صفراوی باعث افزایش رشد تومورهای و بیان ژن COX-2 می گردد، در نتیجه تولید پروستاگلاندین هارا افزایش می دهد. اما مطالعات قبلی که توسط Elder و Piazza در سال 1997 انجام داده بودند نشان می داد که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی باعث مهار مرگ برنامه ریزی شده سلول مستقل از COX-2، هار توقف چرخه سلول و القا P53 می شود. مطالعه که در سال ۲۰۱۱ توسط Zhang و همکاران انجام شد نشان می داد که COX-2 نقش مهمی را در سرطان سلول های سنگ فرشی مری ایفا می کند. و در اثر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از طریق siRNA اختصاصی بر روی دو رده سلولی EC9760، EC109 داشته،