



سرطان

درمان نشانه‌گیری شده در

این ملکول‌ها و فرآیندهای زیستی به عنوان هدف بالقوه درمان نشانه‌گیری شده سرطان درآمده‌اند. طبق تعریف، درمان نشانه‌گیری شده ملکولی (Molecular targeted therapy) بیانگر هر استراتژی درمانی خاص جهت‌گیری شده علیه اهداف ملکولی معین هستند که درگیر فرآیند تغییرات نئوپلاستیک می‌باشند. در نتیجه، هر ملکول یا دارویی که با اهداف از پیش تعیین شده موجود بر روی سلول‌های بدخیم، تداخل پیدا می‌کند و منجر به از بین رفتن سلول‌های تومورها می‌شود، درمان نشانه‌گیری شده می‌باشد. این روش فواید زیادی دارد که مهمترین آن‌ها، حمله انتخابی به ملکول‌های سطح سلول و علامت‌دهی مسیرهای متابولیک منحصر به فرد در سلول‌های بدخیم است و اثری بر سلول‌های طبیعی ندارد. در

شیوع سرطان در جهان رو به افزایش است و اغلب موارد جدید ابتلا از کشورهای در حال توسعه گزارش می‌شوند. برآوردهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) بیانگر وقوع ۶۶ درصد موارد جدید سرطان در این کشورها می‌باشند. بیماری اکثر افراد در مرحله پیشرفته تشخیص داده می‌شود و به طور سنتی، شیمی درمانی هسته اصلی درمان این بیماران است. متأسفانه، این روش درمان به صورت عمومی عمل کرده و منجر به سمیت زیادی می‌گردد. بنابراین، احتیاج فوری به تغییر روش درمان برای این بیماران بود. پیشرفت‌های زیست‌شناسی در سلول‌های سرطانی و عملکرد متابولیک آن‌ها منجر به شناسایی چند مولکول و فرآیند زیستی شد که در سلول‌های سرطانی منحصر به فرد می‌باشند. طی چند دهه گذشته

نتیجه، سمیت را کاهش می‌دهد و کیفیت زندگی را ارتقا می‌بخشد.

فکر حمله به یک هدف مولکولی خاص اندیشه جدیدی نیست. مطالعات زیادی بر روی مداخله هورمونی برای درمان پیشرفته و موضعی در سرطان‌های پستان، پروستات و تیروئید صورت پذیرفته که فواید زیادی از آن‌ها حاصل گردیده است.

داروهای مختلف در درمان نشانه‌گیری شده ملکولی را می‌توان بر حسب مکانیسم عمل و اهداف ویژه، طبقه‌بندی کرد. تعدادی از آن‌ها شامل آنتی‌بادی‌های منوکلونال، مهارکنندگان تیروزین کیناز، مهارکنندگان پروتئازوم و ... می‌باشند که در مورد برخی از آن‌ها به اختصار صحبت می‌شود.

۱ - آنتی‌بادی‌های منوکلونال

کوهر (Kohler) و میلستاین (Milstein) در سال ۱۹۷۵ فناوری سلول‌های هیبرید امتزاج یافته (هیبریدوما) را به منظور تهیه آنتی‌بادی‌های منوکلونال توسعه دادند. میزان قابلیت اتصال آنتی‌بادی‌های منوکلونال به آنتی‌ژن‌هایشان بسیار اختصاصی و زیاد می‌باشد. آنتی‌بادی‌های منوکلونال توسط یک نوع سلول ایمنی تولید می‌شوند. برای تولید آنتی‌بادی‌های منوکلونال از طحال یا گره لنفاوی حیوان که چندین بار در معرض آنتی‌ژن مورد نظر قرار گرفته‌اند، سلول‌های B برداشته می‌شوند. سپس، سلول‌های توموری میلوما (میلوما سرطان سلول B می‌باشد) امتزاج (Fusion) پیدا می‌کنند (سلول‌های تومور می‌توانند بی‌وقفه

تولید مثل یابند). سلول‌های هیبرید امتزاج یافته، سلول‌های سرطانی هستند. بنابراین تعداد زیادی آنتی‌بادی منوکلونال تولید می‌شود زیرا از یک نوع سلول، سلول هیبریدوما ناشی می‌گردند. در سال ۱۹۸۴، کوهر و میلستاین برای این کار جایزه نوبل دریافت کردند. آنتی‌بادی‌های منوکلونال سال‌ها برای تشخیص بالینی استفاده می‌گردیدند و برای ره یافتن به عرصه درمان با مشکلات زیادی رو به رو بودند. وقتی این آنتی‌بادی‌ها که از رده‌های سلولی موش تهیه می‌شوند، به انسان تزریق می‌گردیدند، بلافاصله به عنوان پروتئین خارجی شناسایی و توسط آنتی‌بادی‌های سیستم ایمنی، پس زده می‌شد و گاهی نیز باعث ایجاد آلرژی می‌گردیدند. مدت‌ها طول کشید تا این مشکلات حل شوند. در حال حاضر، توانایی تولید آنتی‌بادی‌های کایمریک (Chimeric) و انسانی شده وجود دارد که به لحاظ درمانی موثر هستند.

آنتی‌بادی‌های منوکلونال اثر خود را از طریق مکانیسم‌های متنوع و برخی مسیرها اعمال می‌کنند که اطلاع کمی از آن‌ها در دسترس است. برخی از مکانیسم‌های شناخته‌شده شامل سایتوتوکسیسیتی سلول وابسته به آنتی‌بادی، سایتوتوکسیسیتی سلول وابسته به مکمل، تغییرات علامت‌دهی ترانسدوکسیون و ... می‌باشند.

۲ - مهارکنندگان تیروزین کیناز (Tyrosine Kinase Inhibitors)

تیروزین کینازها گروهی از آنزیم‌هایی هستند که

۵ - مهارکنندگان راف کیناز (Raf Kinase Inhibitors)

مهارکنندگان راف کیناز با مکانیسم تولید Ras تداخل پیدا می‌کنند. سرطان هنگامی روی می‌دهد که رشد و تمایز سلول‌ها در بافت‌های بدن غیرقابل کنترل می‌شود. Ras یکی از اونکوژن‌هایی است که بر روی کروموزوم ۱۱ یافت می‌شود. سورافنیب (Sorafenib) در کارسینوم سلول ریوی موثر می‌باشد.

۶ - داروهای ضد رگ‌زایی (Antiangiogenic agents)

رشد تومور بستگی به میزان تغذیه خونی آن توسط میزبان دارد اما برای رشد تومور از یک حدی بیشتر، نیاز به رگ‌زایی می‌باشد. بسیاری از تغییرات ژنتیک موضعی با افزایش تعداد عامل رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF) یا کاهش تعداد ترومبوسپوندين-۱ (TSP-1)، یک مهارکننده طبیعی رگ‌زایی) مسؤول رگ‌زایی می‌باشند. عواملی که فرآیند رگ‌زایی را مهار می‌کنند ممکن است نقش مهمی در کوچک شدن و از بین رفتن تومور بازی کنند.

الف) مهارکنندگان VEGF: مهارکنندگان متنوع VEGF در حال مصرف یا بررسی بالینی هستند. یکی از این داروها سماکسانیب (Semaxanib) می‌باشد.

ب) آنتی‌بادی‌های ضد VEGF و VEGFR: بواسیزوماب (Bevacizumab) یکی از مهمترین داروهای این گروه می‌باشد. این دارو برای درمان سرطان کولون به کار می‌رود.

مسؤول تکثیر، بقا، تمایز، عملکرد و حرکت سلولی می‌باشند. بعد از به کارگیری ایماتینیب (Imatinib) این آنزیم‌ها به عنوان اهداف مهمی برای توسعه درمان ضدسرطان در نظر گرفته شدند. برخی از انواع مهم بالینی تیروزین کینازها عبارتند از: گیرنده عامل رشد اپیدرمی، گیرنده عامل رشد ناشی از پلاکت، گیرنده عامل رشد اندوتلیومی. از داروهای به کاررفته در این مورد ایماتینیب (Gefitinib) و ارلوتینیب (Erlotinib) می‌باشند.

۳ - مهارکنندگان پروتازوم (Proteasome Inhibitors)

پروتازوم یک کمپلکس آنزیمی است که مسؤول تخریب پروتئین‌های داخل سلولی می‌باشد. برخی از این پروتئین‌ها چرخه سلولی را کنترل می‌کنند و مرگ سلولی را تنظیم می‌نمایند. بورتزومیب (Bortezomib) یا ولکید (Velcade) مهمترین مهارکننده پروتازوم می‌باشد که برای درمان مولتیپل میلوم به کار می‌رود. کار آزمایشی‌هایی برای مصرف احتمالی آن در لوکمی، لنفوم بدخیم و ... انجام گرفته است.

۴ - مهارکنندگان کیناز وابسته به سیکلین (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors)

مهارکنندگان کیناز وابسته به سیکلین قادر به ایجاد توقف در چرخه سلولی و ایجاد مرگ سلولی هستند. فلاووپیریدول (Flavopiridol) در سرطان کولون، تخمدان و سرطان ریوی (NSCLC) موثر است.

و نقش کلیدی در مسیرهای علامت‌دهی با تحریک‌های متنوع خارج سلولی مانند عوامل رشد هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی بازی می‌کند. یکی از مهمترین مهارکننده‌های PKC، انزاستورین (Enzastaurin) می‌باشد که برای سرطان ریوی (NSCLC) تحت بررسی در فاز دوم بالینی است.

۱۰ - مهار گلوتاتیون - اس - ترانسفراز (Glutathion-S-Transferase Inhibitor)

گلوتاتیون - اس - ترانسفراز نقش مهمی در مقاومت به شیمی درمانی بازی می‌کند و ممکن است در بسیاری از بدخیمی‌ها به میزان بیش از حدی بیان شود، گلوتاتیون - اس - ترانسفراز سلول‌های مقاوم به شیمی درمانی را نشانه‌گیری می‌کند. یکی از این داروها TLK286 می‌باشد که برای سرطان ریوی (NSCLC) در فاز سوم بالینی تحت بررسی است.

آنچه به‌عنوان درمان نشانه‌گیری شده در سرطان پیش روی ما قرار دارد، افق روشنی برای درمان برخی از انواع سرطان‌ها می‌باشد. به نظر می‌رسد که معالجه سرطان وارد عرصه جدید و هیجان‌انگیزی شده که با انتخاب پیچیده‌تر اهداف از پیش تعیین شده برای آن منجر به توسعه داروهای "باهوشی" می‌گردد که به صورت مستقیم به سراغ این اهداف می‌روند.

دکتر مجتبی سرکندی

۷ - مهارکنندگان ماتریکس متالوپروتئیناز (Matrix Metalloproteinase Inhibitors)

ماتریکس متالوپروتئیناز مسؤؤل تخریب غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی است که به رشد تهاجم و توزیع تومور کمک می‌کند. مهم‌ترین مهارکنندگان ماتریکس متالوپروتئیناز که تحت بررسی بالینی هستند، ماریماستات (Marimastat) برای گلیومای آناپلاستیک و متاستات (Metastat) جهت گلیومای راجعه و پرینوماستات (Prinomastat) برای سرطان ریوی (NSCLC) می‌باشند.

۸ - مهارکنندگان ترانسفراز فارنسیل (Farnesyl Transferase Inhibitors)

مهارکنندگان ترانسفراز فارنسیل به صورت رقابتی باعث مهار ترانسفراز پروتئین فارنسیل می‌شوند. ترانسفراز فارنسیل آنزیم مسؤؤل تولید پروتئین‌های سوبسترای داخل سلولی مانند Ras می‌باشد. این داروها، مانند تیپیفارنایب (Tipifarnib) نقش مهمی در معالجه بدخیمی‌های میلوییدی دارند.

۹ - مهارکنندگان پروتئین کیناز C (Protein Kinase C Inhibitors)

خانواده آنزیمی پروتئین کیناز C علامت‌دهی از سطح سلولی را به هسته میانجی‌گری می‌کند

