مهار تکثیر سلولی از طریق هدف قرار دادن تلومرها:

امیدی تازه در طراحی داروهای ضد سرطان

دکتر نسیم شهیدی‌همدانی

گروه بیوتکنولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

تلومرها توالی‌های تکراری غیرکدشونده در انتهای کروموزوم‌های خطی هستند که باعث پایداری انتهای کروموزوم‌ها می‌گردند. در تقسیمات سلولی، نواحی تلومریک به‌طور کامل همانندسازی نمی‌شوند، در نتیجه طول آن‌ها به تدریج کوتاه می‌گردد. در اکثر سلول‌های سوماتیک بعد از حدود ۵۰ تا ۷۰ تقسیم، به دلیل کوتاه شدن بیش از حد تلومرها و ناپایدار گردیدن آن‌ها، سلول وارد مرحله خاموشی می‌شوند یا به اصطلاح می‌میرند.

سلول‌های سرطانی قابلیت تقسیم نامحدود را به روش‌های مختلفی به‌دست می‌آورند که یکی از آن‌ها استفاده از آنزیم تلومراز می‌باشد. این آنزیم توالی‌های تلومریک را به انتهای کروموزوم‌ها می‌افزاید. در نتیجه، از تحلیل تلومرها و شناسایی کروموزوم‌ها توسط سیستم ترمیم سلولی محافظت می‌کند. بنابراین، یکی از روش‌های مقابله با رشد بیش از حد سلول‌های سرطانی هدف قرار دادن تلومرها، آنزیم تلومراز و سایر مکانیسم‌های وابسته به این دو می‌باشد.

در این مقاله آخرین دستاوردها در زمینه مکانیسم‌های هدف قرار دادن تومورها از طریق تلومرها، آنزیم تلومراز، مکانیسم‌های تنظیمی و پروتئین‌های وابسته به آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. اثربخشی ترکیبات فارماکولوژیک مختلف و هم‌چنین دستاوردهای ایمنی درمانی و ژن درمانی در درمان سرطان از دیگر زمینه‌های مورد بحث در این مقاله می‌باشد.

واژگان کلیدی: تلومر، تلومراز، سرطان

■ مقدمه

به طور معمول، در هسته سلول‌ها هرگاه انتهای DNA دو رشته‌ای به صورت آزاد یافت شود، به منزله شکست DNA و حالتی غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شود. در نتیجه، سلول باید به نوعی بین نواحی شکست دو رشته‌ای DNA و انتهاهای کروموزوم‌های خطی تفاوت بگذارد تا این نواحی از شناسایی توسط ماشین ترمیم سلولی در امان بمانند. این مشکل به وسیله ایجاد توالی‌های تکراری و غیر کدشونده DNA در انتهای کروموزوم‌های خطی برطرف شده است. این نواحی که تلومر نامیده می‌شوند به کمک تعدادی پروتئین به صورتی در داخل خود تا خورده‌اند که انتهای آزاد آن در معرض شناسایی آنزیم‌های ترمیم‌کننده قرار نگرفته و بدین وسیله انتهای کروموزوم‌ها پایدار می‌گردند.

از طرف دیگر، در سلول‌های سوماتیک همانندسازی DNA توسط آنزیم DNA پلیمراز موجب همانندسازی هر دو رشته پیشرو و پیرو می‌شود. در رشته پیشرو همانندسازی تا انتهای رشته پیش می‌رود ولی در رشته پیرو به دلیل همانندسازی منقطع و عدم چسبیدن مناسب آخرین آنزیم پلیمراز به پرایمر انتهای کروموزوم، انتهای '۵ به‌طور کامل همانندسازی نمی‌گردد و به مرور طول تلومرها در هر تقسیم کوتاه می‌شود(۱). این موضوع اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Leonard Hayflick با عنوان «end replication problem» مطرح گردید. تخمین زده می‌شود که سلول‌های انسانی پتانسیل حدود ۶۰ تا ۷۰ تقسیم را دارند و بعد از این تعداد تقسیم طول تلومر به حد بحرانی خود رسیده، ساختمان تاخورده آن از بین می‌رود و انتهای آن در معرض شناسایی ماشین ترمیم سلولی قرار می‌گیرد و در نهایت، بر اثر ناپایداری انتهای کروموزوم، سلول وارد مرحله خاموشی یا مرگ می‌گردد. در نتیجه، تلومرها به عنوان ساعت میتوتیک نشان‌دهنده عمر سلولی (mitotic clock of cell span) مطرح هستند (۳ ، ۲).

اگر سلول بتواند به طریقی از کاهش طول تلومرها جلوگیری کند، می‌تواند خصوصیت نامیرایی کسب نماید. در سلول‌های سرطانی و نامیرا یکی از مکانیسم‌های جلوگیری‌کننده از کاهش طول تلومرها، فعال شدن آنزیم تلومراز است که از طریق اضافه کردن واحدهای تکراری (توالی‌های تلومریک) به انتهای کروموزوم‌ها موجب تثبیت طول آن‌ها و در نهایت، کسب توانایی تقسیم نامحدود می‌گردد.

در بیش از ۸۵ درصد سلول‌های سرطانی فعالیت آنزیم تلومراز مشاهده شده است و حدود ۱۰ درصد این سلول‌ها از یک یا چند مکانیسم دیگر به منظور طویل کردن تلومرها استفاده می‌کنند که به آن مکانیسم جانشین در طویل‌سازی تلومر یا ALT[1] گفته می‌شود (۴) که در چهارچوب بحث این مقاله نمی‌باشد.

تلومرها، آنزیم تلومراز و پروتئین‌های دخیل در تثبیت طول تلومرها یک هدف انتخابی در طراحی داروهای ضدسرطان می‌باشند. این مطالعه به بررسی آخرین اطلاعات در زمینه ساختار تلومرهای پستانداران، رابطه آن با سرطان و آخرین دستاوردها در طراحی داروهای موثر بر سرطان در این زمینه می‌پردازد.

■ ساختمان تلومر و عملکرد آنزیم تلومراز

تلومرها ساختمان‌های تکراری و غیرکدشونده در انتهای کروموزوم‌ها هستند. این ساختمان‌ها انتهای کروموزوم را از نوترکیبی‌های ناخواسته محافظت می‌کنند و هم‌چنین ممکن است به اتصال کروموزوم به غشای هسته کمک کنند (۲).

درانسان توالی تلومرها به‌صورت ۵′–TTAGGG–۳′ می‌باشد که بین ۵ تا ۲۰ کیلو باز طول دارد. توالی‌های تلومریک غنی از باز گوانین هستند. بازهای گوانین با قرار گرفتن در کنار هم یک ساختمان چهار رشته‌ای به نام G-quadruplex را تشکیل می‌دهند. در این ساختمان چهار باز در یک صفحه قرار می‌گیرند، سپس این صفحات بر روی یکدیگر قرار گرفته، در بین هر دو صفحه یک یون سدیم یا پتاسیم قرار می‌گیرد. این ساختار یکی از ساختارهای پیشنهاد شده برای انتهاهای کروموزوم است که موجب پایداری آن می‌گردد (۵).

آنزیم تلومراز یک کمپلکس ریبونوکلئوپروتئینی است که دارای دو زیر واحد عملکردی ضروری می‌باشد. یکی از این زیر واحدها، زیر واحد کاتالیتیک یا hTERT[۲] می‌باشد که مسؤول عملکرد کاتالیتیک آنزیم است. زیر واحد دیگر الگوی RNA یا hTR[۳] است که به عنوان الگویی برای ساخت DNA مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶). این آنزیم قادر است توالی هگزامر TTAGGG را به انتهای کروموزوم اضافه کرده، موجب طویل شدن انتهای کروموزوم و در نتیجه افزایش تعداد تقسیمات سلولی و عمر سلول گردد (۳).

■ آنزیم تلومراز و نقش آن در سرطان

در سلول‌های نامیرا که شامل سلول‌های توموری نیز می‌شوند، طول تلومرها ثابت باقی می‌ماند. در اکثر سلول‌های بدخیم (۹۰–۸۵ درصد) ثابت نگه داشتن طول تلومر از طریق افزایش بیان ژن‌های مرتبط با آنزیم تلومراز و در نتیجه، اضافه شدن توالی تکراری هگزانوکلئوتیدی به انتهای تلومرها انجام می‌گیرد (شکل ۱).

اثبات این که آنزیم تلومراز یکی از آنزیم‌های کلیدی در اکتساب نامیرایی می‌باشد، احتیاج به دستاوردهای تکمیلی زیر دارد:

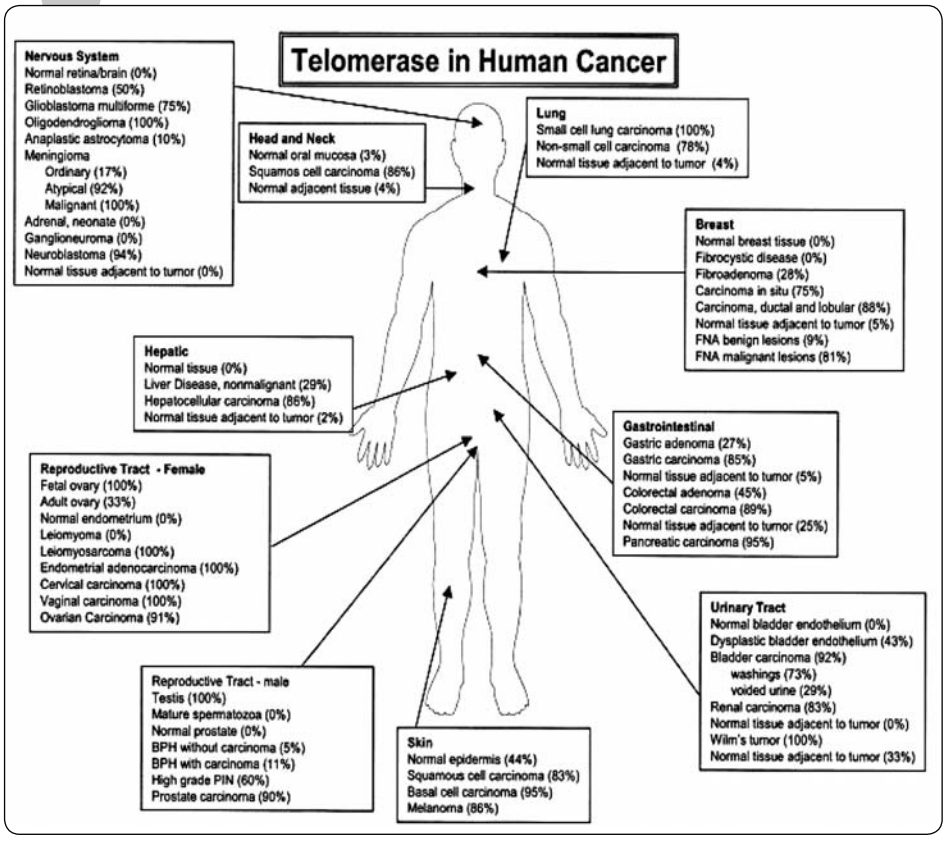
اول این که بیان نابه‌جای تلومراز در سلول‌های میرا و فاقد تلومراز موجب تثبیت طول تلومرها و نامیرایی شود.

دوم این که تبدیل سلول‌های فیبروبلاست یا اپیتلیال انسانی به سلول‌های سرطانی به وسیله بیان hTERT همراه با انکوژن‌ها تسریع شود.

و سوم این که مهار آنزیم تلومراز در سلول‌های نامیرا منجر به آپوپتوز یا خاموشی سلول‌ها شود (۷).

■ طراحی داروهای ضد سرطان بر پایه تلومر و آنزیم تلومراز

در طراحی داروهای ضد سرطان بر پایه آنزیم تلومراز می‌توان اجزای مختلفی از آنزیم را هدف قرار داد. دو جز اصلی آنزیم یعنی زیر واحد کاتالیتیک و الگوی RNA مهم‌ترین هدف می‌باشند. هدف‌گیری زیر واحد کاتالیتیک آنزیم به دلیل بیان تقریباً اختصاصی آن در سلول‌های سرطانی برای تومور نسبتاً انتخابی است اما از آن‌جایی که



شکل ۱ ــ میزان فعالیت آنزیم تلومراز در بافت‌های توموری حاصل از اندام‌های مختلف

بافت‌های دارای سرعت تقسیم بالا نیز علاوه بر سلول‌های توموری، زیر واحد کاتالیتیک را بیان می‌کنند، داروهای مذکور سمیت متوسطی برای این بافت‌های طبیعی نیز خواهند داشت. مهارکننده‌های نوکلئوزیدی اولین و شناخته شده‌ترین داروهای این دسته هستند. این داروها نخستین داروهایی بودند که توانایی آن‌ها در مهار آنزیم تلومراز مورد بررسی قرار گرفت (۷ ، ۴). مکانیسم اثر ترکیبات مذکور مهار الحاق داکسی نوکلئوتیدهای تری‌فسفاته (dNTPs) به رشته DNA در حال سنتز می‌باشد که این اثر را بیشتر از طریق رقابت در اتصال به آنزیم و جلوگیری از اتصال dNTPs ها انجام می‌دهند. این داروها به علت شباهت ساختمانی با dNTP ها در اتصال به آنزیم رقابت کرده، از سنتز رشته DNA

جلوگیری می‌نمایند. در مطالعات بالینی، مصرف داروی AZT (۳ آزیدو ۳ داکسی تیمیدین) موجب کاهش فعالیت تلومراز و کاهش طول تلومر به طور پیشرونده می‌گردد (۸ ، ۷ ، ۴)

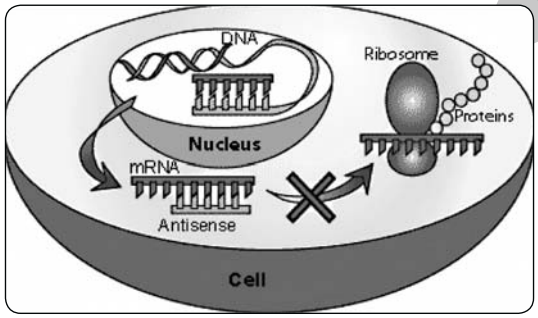
مهارکننده‌های غیرنوکلئوزیدی گروه دیگری از این داروها هستند که آنزیم تلومراز را از طریق اتصال به جایگاه فعال آن مهار می‌کنند. از این گروه می‌توان به ترکیب BIBR۱۵۳۲ اشاره کرد. این دارو موجب مهار آنزیم تلومراز می‌گردد ولی آنزیم‌های DNA و RNA پلیمراز دیگر را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد (۷ ، ۴). در بعضی مطالعات انجام شده عنوان گردیده که استفاده از این دارو در درمان سرطان پستان مقاوم موجب حساس شدن این سلول‌ها به عوامل شیمی درمانی شده است (۸).

■ استفاده از تکنولوژی آنتی‌سنس

آنتی‌سنس در اینجا به مولکول‌هایی گفته می‌شود که ساختمان نوکلئیک اسیدی دارند و با ورود به سلول به رشته‌ای از نوکلئیک اسید که توالی مکمل آن‌ها را دارد جفت شده، بیان آن ژن را اصلاح یا تنظیم می‌کنند (شکل ۲).

mRNA آنتی‌سنس نسخه‌ای از mRNA است که مکمل mRNA اندوژن می‌باشد. وارد کردن یک mRNA آنتی‌سنس به داخل سلول یا وارد کردن ژن‌هایی که این mRNA را ایجاد می‌کند روشی است که به منظور توقف در بیان ژن مورد نظر استفاده می‌شود. در این روش اولیگوداکسی نوکلئوتیدهای سنتزی را به طریقی وارد سلول می‌نمایند. این رشته‌ها با mRNA هدف موجود در سلول جفت شده، منجر به تخریب آن می‌گردند. در هدف‌گیری سلول‌های سرطانی می‌توان از اولیگوداکسی نوکلئوتیدهایی استفاده کرد که مکمل توالی mRNA مربوط به زیر واحدهای اصلی آنزیم تلومراز باشد.

از این دسته می‌توان به پپتید نوکلئیک اسیدها اشاره کرد که آنالوگ‌های DNA و RNA هستند و مقاوم به اثرات تخریبی آنزیم‌های اگزونوکلئاز و اندونوکلئاز می‌باشند. استراتژی دیگر استفاده از



شکل ۲ ـ مکانیسم تکنولوژی آنتی سنس

siRNA یا RNA کوچک تداخل‌کننده است. در مطالعات انجام گرفته این استراتژی موجب مهار آنزیم تلومراز در سلول‌های سرطانی کولون، مغز، ریه پوست و کبد گردیده است (۷). اشکال عمده در این روش‌ها نفوذپذیری غشایی کم، برداشت اندک توسط سلول و ناپایداری این رشته‌های اولیگونوکلئوتیدی در محیط‌های بیولوژیک می‌باشد.

نوع دیگری از RNA های آنتی‌سنس، ریبوزیم‌های سرچکشی هستند که با فعالیت اندوریبونوکلئازی خود در توالی RNA هدف، شکاف ایجاد می‌کنند. از دیدگاه نظری ریبوزیم‌های اصلاح شده دارای پایداری زیاد، فراهمی زیستی مناسب و ویژگی بالا می‌باشند. از ریبوزیم‌ها می‌توان علیه هر دو نوع mRNA کدکننده زیر واحد hTERT و hTR استفاده کرد. در حالت اول در مطالعه بر روی رده‌های سلولی توموری اندومتر، پستان و تخمدان موجب از دست رفتن فعالیت تلومراز، مهار پرولیفراسیون سلولی و القای آپوپتوز شده است (۷).

■ هدف قرار دادن مکانیسم‌های تنظیمی تلومرها و آنزیم تلومراز

بیان و فعالیت آنزیم تلومراز هم در سطح رونویسی و هم پس از رونویسی تنظیم می‌گردد. در نتیجه در نقاط متعددی می‌توان عوامل تنظیمی تلومراز را هدف‌گیری کرد.

کنترل بیان ژن‌های مربوط به زیر واحد hTR و hTERT از طریق پروموترهای آن‌ها صورت می‌پذیرد. بنابراین، عواملی که بر روی پروموتر این ژن‌ها تاثیر می‌گذارند، در کنترل بیان آن‌ها موثر هستند. از جمله این عوامل می‌توان به عوامل رونویسی متعددی مانند MZF-۲، WT-۱، E۲D-۱، SP۱، c-MYC اشاره کرد که بر روی پروموتر hTERT تاثیر می‌گذارند. از بین این‌ها c-MYC به دلیل رابطه نزدیکی که با تکثیر سلولی دارد، همواره داوطلب قابل توجهی بوده است.

آنزیم تلومراز از لحاظ ساختمانی به غیر از دو زیر واحد اصلی hTR, hTERT ، با پروتئین‌های کمکی دیگری مانند TEP-۱, p۲۳, hsp۹۰ همراه می‌باشد. اتصال این دو زیر واحد و پروتئین‌های کمکی سرهم شدن آنزیم و اصلاحات پس از ترجمه به کمک آنزیم‌هایی مانند فسفاتاز A، پروتئین کیناز C . Akt کیناز انجام می‌گیرد و در نتیجه، اختلال در عمل هر کدام از پروتئین‌ها و آنزیم‌های فوق منجر به نقص عملکرد آنزیم می‌گردد. به عنوان مثال، مهار عملکرد hsp۹۰ منجر به مهار سرهم شدن آنزیم تلومراز می‌گردد.

از طرف دیگر، می‌توان از تلومرها و ساختمان ویژه آن‌ها در طراحی داروهای ضدسرطان بهره گرفت. همان‌طور که پیشتر بیان شد، یکی از ساختمان‌های پیشنهادی برای تلومرها حالت G-quadruplex است که در آن انتهای کروموزوم به صورت صفحات مربع در آمده که در هر راس مربع یک باز گوانین قرار دارد و این مربع‌ها بر روی یکدیگر چیده شده‌اند. در سلول‌های سرطانی و سلول‌های طبیعی که آنزیم تلومراز در آن‌ها فعال است برای افزایش طول تلومرها بایستی ابتدا ساختمان G-quadruplexها باز شده، انتهای کروموزوم به صورت رشته‌ای درآید و سپس آنزیم تلومراز به انتهای تلومر متصل گردیده، طول آن را افزایش دهد. بدین منظور با وجود این که ساختمان

تلومرها در in vivo به خوبی مشخص نشده است، ترکیبات پایدارکننده quadruplex -Gها موجب مهار رشد سلول‌های سرطانی می‌گردند. مکانیسم این ترکیبات قرار گرفتن در بین بازهای DNA تثبیت ساختمان quadruplex -Gها و در نهایت جلوگیری از اتصال آنزیم تلومراز به تلومر و طویل شدن آن می‌باشد (۷).

ترکیبات تثبیت کننده G-quadruplex از لحاظ ساختمانی و شیمیایی به خانواده‌های متفاوتی مانند اتیدیوم‌ها ، دی بنزو فنانترولین‌ها، تری آزین‌ها آکریدین‌ها و پنتا اکسازول‌ها تعلق دارند که از بین این ترکیبات پورفیرین‌ها، آکریدین‌ها، آنتراکینون‌ها و ترکیبات دارای ساختمان فلورنون در مطالعات بالینی موفق‌تر عمل کرده‌اند (۹ ، ۷ ، ۶).

یکی دیگر از ساختمان‌های پیشنهادی برای تلومرها، تا خوردن انتهای آزاد تلومر به داخل خود و تشکیل دو حلقه d-loop و t-loop می‌باشد. این ساختمان توسط تعدادی از پروتئین‌ها که مهم‌ترین آن‌ها TRF-۲, TRF-۱ می‌باشد، تثبیت می‌گردد. این دو پروتئین مانند دو دست هستند که یکی انتهای تلومر را گره می‌زند و دیگری این گره را محکم می‌کند. این تا خوردن موجب پوشیده شدن انتهای آزاد تلومر و جلوگیری از شناسایی آن توسط ماشین ترمیم سلولی می‌گردد. بنابراین، به صورت نظری هدف قرار دادن پروتئین‌های متصل به تلومر منجر به از دست رفتن بقای تلومر، ارسال پیام‌های آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در سلول‌های سرطانی می‌گردد اما در مطالعات اخیر با استفاده از سلول‌های بنیادی موش فاقد TRF-۱ مشاهده شد که این پروتئین علاوه بر این که در تنظیم طول تلومرها موثر است، در رشد طبیعی سلول‌ها، ساختمان تلومر و پایداری کروموزوم‌ها نیز نقش دارد. پس این روش لزوماً به طور انحصاری سلول‌های سرطانی را هدف قرار نمی‌دهد. هم‌چنین به نظر می‌رسد ایجاد ناپایداری در ژنوم خطر بروز سرطان در سلول‌های طبیعی را افزایش می‌دهد (۷).

■ ایمنی درمانی

تقریباً تمامی سلول‌های توموری آنتی‌ژن‌های وابسته به تومور (TAA[۴]) را بارز می‌کنند. در بیماران سرطانی TAA ها لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CTLs) را ایجاد می‌کنند که این لنفوسیت‌ها قادر به شناسایی پپتیدهای پردازش شده حاصل از این آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک اختصاصی در شرایط آزمایشگاهی تومورها را از بین می‌برند. در نتیجه ایمن‌سازی با آنتی‌ژن‌های توموری شناخته شده به وسیله CTL ها استراتژی موثری در ایمنی درمانی سرطان می‌باشد.

زیر واحد کاتالیتیک آنزیم تلومراز، hTERT توسط پروتئازوم‌ها پردازش می‌شود و در سطح سلول‌های سرطانی همراه با مولکول‌های MHC عرضه می‌گردد. در تحقیقات زیادی CTLهای اختصاصی hTERT که قادر به لیز کردن رده سلول‌های سرطانی و توموری بودند، شناسایی و جداسازی شده‌اند. هم‌چنین در مطالعه‌ای از سلول‌های دندریتیک ترانسفکت شده با hTERT-RNA استفاده شده است که در محیط in vivo قادر به تحریک CTL های اختصاصی hTERT بوده‌اند. در این مطالعه در مدل‌های موشی سلول‌های سرطانی کلیه و پروستات به طور موفقیت‌آمیزی

از بین رفته‌اند.

محققان در حال انجام مطالعات بالینی فاز I بر روی اثر بخشی واکسن‌های تهیه شده بر پایه hTERT در بیماران دارای سرطان پیشرفته پستان مغز و یا سارکوما می‌باشند. اثبات سودمندی ایمنی درمانی اختصاصی hTERT در آینده نزدیک محقق خواهد شد (۷).

■ ژن درمانی

تمام ژن‌ها دارای پروموتری هستند که سطح بیان آن‌ها را کنترل می‌کند. پروموترهای مختلفی مانند پروموترآلفا فیتوپروتئین در سرطان سلول‌های کبدی، پروموتر آنتی ژن PF۳/MUC۱ در سرطان پستان، پروموتر آنتی‌ژن اختصاصی پروستات در سرطان پروستات و پروموتر hTERT در مدل‌های حیوانی به طور موفقیت‌آمیزی مطالعه شده‌اند. دستاوردهای این مطالعات محدود به نوع خاص تومور که آن آنتی‌ژن خاص را بیان می‌کند می‌باشد. به دلیل این که در حدود ۸۵ درصد تومورهای اولیه انسان hTERT را بیان می‌کنند، این پروتئین و پروموتر ژن آن داوطلب خوبی در ژن درمانی می‌باشد.

سه راه‌کار مختلف در ژن درمانی ضد تومور تحت کنترل پروموترهای اختصاصی بافت / تومور طراحی شده‌اند (شکل ۳):

۱ ـ القای بیان ژن‌های پیش آپوپتوزی

۲ ـ فعال‌سازی پیش داروها در سلول‌های توموری

۳ ـ کنترل سر هم شدن (assembly) ویروس‌های انکولیتیک

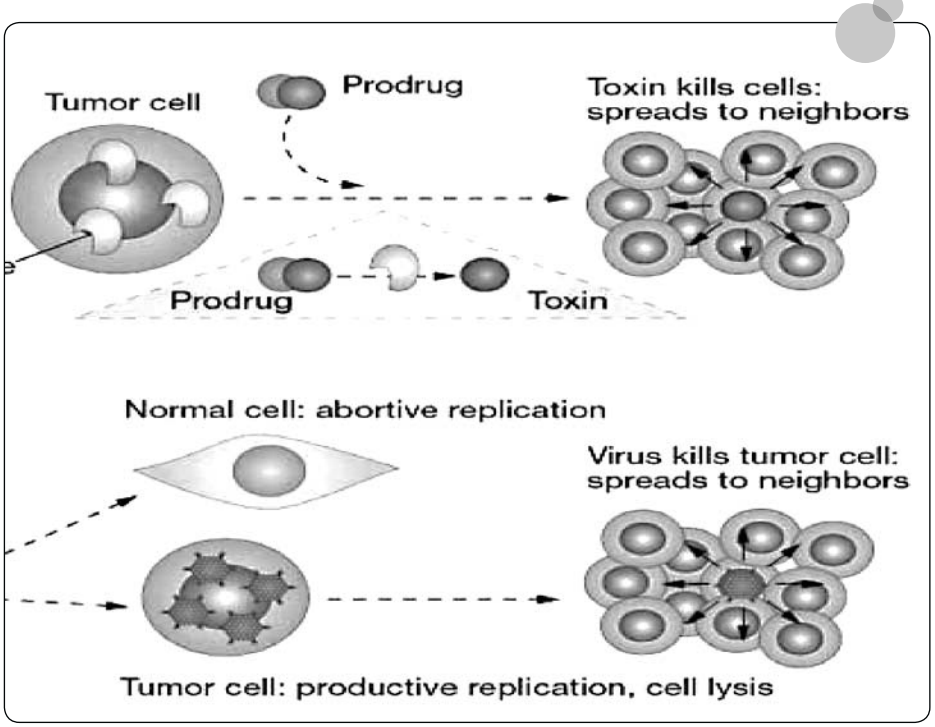
در راهکار اول، بسیاری از مطالعات از پروموتر hTERT به منظور فعال کردن ژن‌های پیش آپوپتوزی مانند Bax ، کاسپاز ۶ تا ۸، FADD و TRAIL در محیط in vitro استفاده کرده‌اند و در نتیجه بیان انتخابی این ژن‌ها در تومورهایی که تلومراز مثبت هستند دیده شده است.

راهکار دوم استفاده از ژن‌های خودکشی (Suicide genes) است. مطالعات متعدد ژن‌های خودکشی مختلفی را عرضه کرده‌اند که این ژن‌ها در سلول‌های سرطانی پیش دارو را به داروی فعال تبدیل می‌کنند. پیش دارو در حضور ژن‌های خودکشی موجب القای انتخابی مرگ در سلول‌های سرطانی می‌گردد. مثال‌هایی از این دسته عبارت از وارد کردن ژن سیتوزین دآمیناز باکتریایی و پیش داروی ۵- فلوروسیتوزین و وارد کردن ژن نیتروردوکتاز باکتریایی و پیش داروی آلکیله‌کننده CB۱۹۵۴ می‌باشد.

این مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از پروموتر hTERT علاوه بر این که اثرات سیتوتوکسیک قدرتمندی ایجاد می‌کند، به‌صورت بالقوه برای سلول‌های طبیعی بی‌خطر است. پس استفاده از این‌گونه استراتژی‌ها در کارآزمایی‌های بالینی منطقی به نظر می‌آید (۷ ، ۱).

در راهکار سوم بزرگترین مانع، کنترل تکثیر ویروس تنها در سلول‌های توموری است که به این منظور روش‌های مختلفی آزمایش شده است:

الف ـ انجام یک حذف در ناحیه ژن‌هایی که در سلول‌های طبیعی برای همانندسازی ویروس ضروری است ولیکن در سلول‌های توموری ضروری نمی‌باشد.



شکل ۳ ـ سه راه‌کار مختلف ژن درمانی ضدتومور

ب ـ ایجاد یک پروموتر اختصاصی تومور در ویروس که همانندسازی آن را در سلول طبیعی محدود می‌کند.

ج ـ تغییر در پوشش ویروس به طوری که به صورت انتخابی برداشت آن را توسط سلول‌های سرطانی افزایش دهد.

انواع متعددی از این ویروس‌های conditionally replicative (همانندسازی‌کننده بر حسب شرایط) در مطالعات بالینی و پیش بالینی آزمایش شده‌اند. از بین این‌ها آدنوویروس‌ها بیش از بقیه مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

پروموتر hTERT می‌تواند به منظور تنظیم بیان ژن‌های ضروری در همانندسازی ویروس مورد استفاده قرار گیرد، در نتیجه همانندسازی ویروس تنها در سلول‌های تلومراز مثبت انجام می‌پذیرد.

■ بحث و نتیجه‌گیری

ترکیبات ضدسرطانی در دست بررسی شامل ترکیباتی هستند که عملکردهای مختلف تومور را مهار می‌کنند، مانند خودکفایی تومور در ایجاد سیگنال‌های رشد (مهارکنندگان انتقال سیگنال) مقاومت یا عدم حساسیت به سیگنال‌های ضد رشد (تنظیم‌کنندگان چرخه سلولی)، اجتناب از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (تنظیم‌کنندگان آپوپتوز) رگ‌زایی (مهارکنندگان آنژیوژنز) و توسعه بافتی و توانایی متاستاز (مهارکنندگان src و MMP).

توانایی تقسیم نامحدود تنها خصوصیت سلول‌های سرطانی است که تابه‌حال دارویی برای آن در بالین وجود نداشته است، ولیکن در مراحل پیش کلینیکی تعداد زیادی از این داروها از جمله داروهایی که بر روی تلومر یا آنزیم تلومراز اثر می‌کنند در مرحله مطالعاتی هستند. مطالعات فاز I به خصوص در زمینه‌های ایمونولوژیکی تکمیل شده‌اند. هر چند مطالعات تکمیلی فاز I و مراحل اولیه فاز II انجام نشده‌اند. یکی از راه‌های افزایش شانس موفقیت در ارایه ترکیبات دارویی به بازار انتخاب بیماران دارای تومورهای تلومراز مثبت و سپس درمان این بیماران با ترکیبات مورد نظر و معتبر ساختن روش با استفاده از روش‌های تعیین متوسط طول تلومرها مانند ایمونوهیستوشیمی، فلورسنت کمی با هیبریدیزاسیون در جا (Q-FISH, Flow-FISH) ، ساترن بلات و سایر روش‌ها می‌باشد. در نهایت بررسی اثر سینرژیک این داروها با داروهای سیتوتوکسیک فعلی یا سایر مطالعاتی که سودمندی استفاده از این داروها را در رژیم‌های توام درمانی نشان دهد، ضروری به نظر می‌رسد.

زیرنویس

1. Alternative Lengthening of Telomere

2. human Telomerase Reverse Transcriptase

3. human Telomerase RNA Template

4. Tumor Associated Antigen

منابع

1. Ulaner GA. Telomere maintenance in clinical medicine. Am J Med 2004;117(4):262-269.

2. Sun PM. Wei LH. Luo MY. Liu G. The telomerase activity and expression of hTERT gene can serve as indicators in the anti-cancer treatment of human ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;130(2):249-257.

3. Granger MP. Wright WE. Shay JW. Telomerase in cancer and aging. Crit Rev Oncol Hematol 2002;41(1):29-40.

4. De Cian A. Lacroix L. Douarre C. Targeting telomeres and telomerase. Biochimie 2008;90(1):131-155.

5. Moore MJB. Schultes CM. Cuesta J. Trisubstituted acridines as G-quadruplex telomere targeting agents. Effects of extensions of the 3,6- and 9-side chains on quadruplex binding, telomerase activity, and cell proliferation. J Med Chem 2006;49(2):582-599.

6. Baykal A. Rosen D. Zhou C. Telomerase in breast cancer: a critical evaluation. Adv Anat Pathol 2004;11(5):262-268.

7. Olaussen KA. Dubrana K. Domont J. Telomeres and telomerase as targets for anticancer drug development. Crit Rev Oncol Hematol 2006;57(3):191-214.

8. Tarkanyi I. Aradi J. Pharmacological intervention strategies for affecting telomerase activity: Future prospects to treat cancer and degenerative disease. Biochimie 2008;90(1):156-172.

9. Rezler EM. Bearss DJ. Hurley LH. Telomeres and telomerases as drug targets. Curr Opin Pharmacol 2002;2(4):415-423.