

گیرنده‌های NMDA به عنوان اهداف درمانی احتمالی در سرطان ریه با سلول‌های کوچک (SCLC)

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

برای بیماری عودکننده، درمان موثری وجود ندارد زیرا این بیماران به درمان‌های موجود مقاوم بوده و از طرف دیگر استفاده از شیمی درمانی‌های رایج همراه با ایجاد اثرات سمی شدید می‌باشد. به SCLC معمولاً به عنوان یک تومور نورواندوکراین نگاه می‌شود و تعدادی پپتید در این نوع سرطان تولید و آزاد می‌شود. اخیراً نقش گیرنده‌های N - متیل - D - آسپاراتات (NMDA) و اهمیت احتمالی آن‌ها در سرطان ریه با سلول‌های کوچک مورد توجه قرار گرفته است. انواع 1 و 2 گیرنده‌های NMDA یعنی NMDAR1 و NMDAR2 در ارتباط با کانال‌های کلسیم برای رشته‌های عصبی هستند. این کانال‌ها توسط لیگاندهای طبیعی مثل گلايسين و

سالانه در حدود ۴۲,۰۰۰ مورد جدید سرطان ریه با سلول‌های کوچک (Small-cell lung cancer) در ایالات متحده دیده می‌شود. درمان فعلی برای بیماران مبتلا به این نوع سرطان مصرف توام چند داروی ضدسرطان (مثل سیس‌پلاتین - اتوپوزاید) همراه با پرتودرمانی یا بدون آن می‌باشد. گرچه در آغاز درمان پاسخ به درمان خوب بوده و در بیش از ده درصد موارد طول عمر بیمار زیاد می‌شود ولی به‌طور متوسط طول عمر آن‌ها فقط ۸ تا ۱۵ ماه افزایش می‌یابد. با این که حدود ۸۰ درصد بیماران که به تازگی SCLC در آن‌ها تشخیص داده می‌شود به شیمی درمانی پاسخ می‌دهند ولی بهبودی نسبی معمولاً فقط ۳ تا ۶ ماه ادامه می‌یابد. متأسفانه

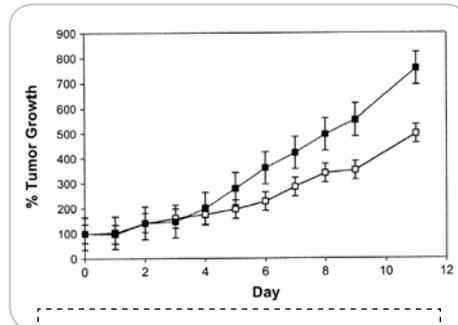
گلوتامات (NMDAR1) و گلوتامات (NMDAR2) فعال می‌شوند. عملکرد نرمال این گیرنده‌ها باعث ایجاد امواج تحریکی بین رشته‌های عصبی شده و مسؤول Long-term potentiation می‌باشد. همچنین معلوم شده که گیرنده‌های NMDA باعث فعال شدن سلسله واکنش‌های منتهی شونده به رشد (مثل مسیره‌های MAP Kinase و ERK) شده و منجر به تکثیر بعضی از سلول‌های غیرعصبی می‌شوند. از طرف دیگر، تحریک بیش از حد گیرنده‌های NMDA از طریق وارد کردن مقدار زیادی کلسیم و آپوپتوزیس می‌تواند منجر به مرگ سلولی شود که این روند تخریبی احتمالاً به عنوان یک عامل دخیل در تعدادی از بیماری‌های نورودجنراتیو (neurodegenerative diseases) مثل بیماری آلزایمر می‌باشد و از این‌رو، در سال‌های اخیر ممانتین (آنتاگونیست گیرنده NMDAR1) با موفقیت برای درمان بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو به‌طور انتخابی روی کانال‌های باز overstimulated اثر کرده، اثرات جانبی محدودی داشته و به‌طور قابل توجهی از بین رفتن حافظه را آهسته می‌کند. ممانتین همچنین برای درمان بیماری‌های نورودجنراتیو دیگر مثل بیماری پارکینسون مورد توجه قرار گرفته زیرا نشان داده شده که این دارو در موش‌های درمان شده با MPTP (مدل آزمایشگاهی برای پارکینسون) رفتارهای حرکتی را بهبود می‌دهد. اخیراً نشان داده شده که گیرنده‌های NMDA توسط سلول‌های نوروبلاستوما (neuroblastoma) انسانی (تومور متشکل از نوروبلاست‌ها) یا سلول‌های جنینی مبدأ بافت عصبی) expressed

می‌شوند. در این سلول‌ها، گلوتامات کانال‌های کلسیم را فعال کرده و این اثر در حضور گلاسیسین افزایش می‌یابد. نشان داده شده که درمان با زیادی گلوتامات یا آگونیست‌های گیرنده NMDA منجر به مرگ سلول شده است. همچنین نشان داده شده که گیرنده‌های NMDAR1 و NMDAR2 فانکشنال، توسط سلول‌های کلاسیک SCLC و تومورهای SCLC expressed شده و وجود آن‌ها برای رشد تومورهای SCLC انسانی پیوند زده شده در موش سوری (xenofrafts in mice) مهم می‌باشد. تست‌های cell viability نشان داده که رشد سلول به وسیله آنتاگونیست‌های NMDAR1 مثل دیزوسیلیپین (MK-801) و ممانتین به‌طور قابل توجهی آسیب می‌بیند. ایفن‌پرودیدل (Ifenprodil) آنتاگونیست گیرنده‌های NMDAR2B نیز باعث مهار رشد و افزایش عمر این سلول‌ها می‌شود. حاصل مطالعات اخیر این بوده که گیرنده‌های NMDA از اجزاء سازنده تومورهای نورواندوکراین (به دست آمده از بیماران مبتلا به SCLC اولیه یا راجعه، موضعی یا متاستاتیک) بوده و نشان داده شده که سلول‌های SCLC، در محیط کشت برای گیرنده‌های NMDAR1 و NMDAR2B، RNAها را اکسپرس می‌کنند. این گیرنده‌ها ظاهراً شباهت به گیرنده‌های موجود در مغز انسان (NMDAR1) و human neuroblastoma دارند. پروتئین‌های گیرنده NMDAR1 در SCLC فانکشنال بوده و برای رشد سلول مهم هستند. آنتاگونیست‌های گیرنده NMDAR1 مثل ممانتین و دیزوسیلیپین (MK801) به‌طور قابل توجهی Cell viability را در SCLC cell lines

پیوندهای آدنوکارسینومای ریه و رابدومیوسارکومای انسان روی موش، نشان داده که درمان با MK801 باعث افزایش زمان زنده ماندن (survival time) موش‌های مبتلا به آدنوکارسینوما و آهسته شدن رشد رابدومیوسارکوما می‌شود.

پروتئین‌های گیرنده NMDR2 نیز به‌طور فاشکنشال در SCLC مهم هستند و نشان داده شده که آنتاگونیست اختصاصی گیرنده NMDAR2B به نام آیفن پرودیل (Ifenprodil) باعث کاهش چشم‌گیر در رشد سلول‌های NCIH82 و NCIH345 شده است.

با توجه به مطالعات ذکر شده، عقیده بر این است که گیرنده‌های NMDA روی تومور SCLC وجود دارند و برای رشد سلول‌ها و زنده ماندن آن‌ها ضروری می‌باشند و احتمال دارد که برای تشخیص و درمان بیماران مبتلا به تومور SCLC (به ویژه در نوع عود یافته) بتوان از طریق بلاک کردن این گیرنده‌ها بهره جست.



شکل ۱ - رشد تومورهای Small-cell از NCIH345 cells به‌طور قابل توجهی در اثر درمان با دوزهای پلکانی از MK-801 از ۰/۱ mg/kg یک بار در روز تا ۰/۳ mg/kg دو بار در روز کاهش می‌یابد. حجم تومور توسط میکرومتر اندازه‌گیری شده است.

کاهش داده است. به نظر می‌رسد که در محیط کشت روی سلول‌های SCLC، ممانتین تقریباً دو برابر موثرتر از MK-801 موثر می‌باشد. به‌طوری‌که اشاره شد، تصور می‌شود که ممانتین (برخلاف MK-801) به‌طور انتخابی باعث بلاک شدن کانال‌های باز overstimulated (کانال‌های پاتولوژیک) شده و روی کانال‌های normally functioning اثرات جانبی کمی ایجاد می‌کند. ممانتین اثر انتخابی روی گیرنده‌های NMDA تومورهای SCLC (به ویژه تومورهای عودکننده) در بیماران دارد.

در تجربیات حیوانی نشان داده شده که MK-801 با دوزهای ۰/۱ mg/kg یک بار در روز تا ۰/۳ mg/kg دو بار در روز باعث کاهش معنی‌دار در سرعت رشد تومور می‌شود. این اثر روی رشد حتی با دوزهای کمتر از ۰/۱ mg/kg نیز ایجاد می‌شود (شکل ۱).

مطالعات Stepulake و همکارانش روی

منابع

1. North WG. NMDA receptors are expressed by small-cell lung cancer and are potential targets for effective treatment. Clin Pharmacol Adv Appl 2010; 2: 31-40.
2. North WG. Presence of functional NMDA receptors in a human neuroblastoma cell-line. Mol Chem Neuropathol 1997; 30: 77-94.
3. Sonkusare SK. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope. Pharmacol Rev 2005; 51: 1-17.