

ژنتیک مولکولی و ژن درمانی در سرطان مری: مقاله مروری

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۸/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۱/۲۷

چکیده

محمد رضا نوری دلویی^{۱*}

رادین ماهرالنقش^۲، محمد کاظم سیاح^۲

۱- گروه ژنتیک پزشکی

۲- دانشجوی رشته پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

سرطان مری با حدود ۳۸۶۰۰۰ مرگ و میر در سال، ششمین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است، که حاصل مجموعه عامل‌های محیطی مانند دود تنباکو، رفلاکس معدی- مری و تغییرات ژنتیکی است. رفلاکس معدی- مری مزمن معمولاً به جایگزینی مخاط سنگفرشی توسط مخاط بارت نوع روده‌ای و متاپلاستیک منجر می‌شود. بر خلاف آدنوکارسینوم مری، عامل‌های خطر و ساز و کارهای متفاوت مولکولی از جمله جهش در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور در ایجاد کارسینوم سلول سنگفرشی مری نقش دارند. مطالعات مولکولی، ناهنجاری‌های ژنتیکی را مانند دگرگونی در بیان ژن‌های P53، P16، سیکلین D1، EGFR، E-cadherin، COX-2، iNOS، RAR، hTERT، P21، APC، c-MYC، VEGF، TGTα، NF-KB در کارسینوم سلول سنگفرشی مری و آدنوکارسینوم مری نشان داده‌اند. در زمینه نقش چند شکلی ژن‌های متفاوت در خطر ابتلا به سرطان مری، بررسی‌های گوناگونی انجام شده است. توجه به تغییرات اساسی مشتمل بر خودکفایی و خوداتکایی در پیام‌های رشد، عدم حساسیت به پیام‌های ضد رشد، پرهیز از آپوپتوز، تکثیر بالقوه نامحدود، رگ‌زایی پایدار و تهاجم بافتی و متاستاز ضروری است. ترکیبات گوناگونی مانند بستانین، Curcumin، تمشک سیاه، ۵-لیپواکسیژناز (LOX)، مهارکننده‌های COX-2 شناسایی شده‌اند که در مهار سرطان‌زایی در مری نقش دارند. رویکردهای متفاوت ژن درمانی مانند ژن درمانی با استفاده از جایگزینی P53، ژن درمانی با استفاده از جایگزینی p21WAF1 و درمان با واسطه ژن‌های خودکشی تاکنون آزمایش شده است. تلاش‌هایی در جهت استفاده از نانو فن‌آوری و فن‌آوری آپتامر نیز در دست ابداع است.

کلمات کلیدی: سرطان، مری، رفلاکس معدی- مری، متاپلازی، دیسپلازی، ژنتیک مولکولی، ژن درمانی.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵-۰۲۱

email: nooridalooi@sina.tums.ac.ir

پیدمبولوژی گسترده‌ای در کشورهای متفاوت در زمینه عامل‌های خطر، بروز و شیوع انجام گرفته است. در ایالات متحده آمریکا و کشورهای غربی که از وضعیت اقتصادی خوبی بهره‌مند هستند، میزان بروز EAC از ESCC سبقت گرفته است. در مطالعات انجام گرفته در زمینه بروز EAC در ایالات متحده آمریکا، مشخص شده است در حالی که تا سال ۱۹۵۰ حتی از وجود EAC اطلاعی در دست نبوده است، در سال ۲۰۰۰ سرعت افزایش بروز آن از سایر سرطان‌ها پیشی گرفته است. شاید بتوان این افزایش چشم‌گیر در EAC را توسط افزایش قابل توجه در مبتلایان به مری‌بارت (Barrett's esophagus) توضیح داد. آمار به دست آمده در ایالات متحده آمریکا حاکی از رشد ۴۶ درصدی در مردان سفید پوست و ۳۳ درصدی در زنان سفید

مقدمه و اپیدمیولوژی: سرطان مری (Cancer the esophagus) با حدود ۳۸۶۰۰۰ مرگ و میر در سال، ششمین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان مری در سال، از حدود ۳ در ۱۰^۵ نفر سال در سفید پوستان ایالات متحده آمریکا تا بیش از ۱۰۰ در ۱۰^۵ نفر سال در برخی از نواحی چین متغیر است. این سرطان به انواع گوناگونی تقسیم می‌شود که دو نوع (کارسینوم سلول سنگفرشی مری Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) و آدنوکارسینوم مری Esophageal (EAC) Adenocarcinoma آن بسیار رایج است.^۱ اگرچه عامل‌های خطر و اپیدمیولوژی ESCC و EAC با هم متفاوت‌اند، اما پیش‌آگهی هر دو بسیار ضعیف است، به نحوی که بقای پنج ساله بیماران، ۱۰ تا ۱۳ درصد گزارش شده است.^۲ مطالعات

گرفته می‌شود. روی هم انباشته شدن خطاهای کروموزومی مانند آنیوپلوپیدی و از دست رفتن هتروزیگوسیتی (Loss of Heterozygosity (LOH)، تغییرات ژنتیکی ویژه و ناهنجاری‌های اپی‌ژنتیکی ژن‌های سرکوب‌گر تومور، مشخص کننده این بدخیمی می‌باشد.^۶ تغییرات دیگر شامل افزایش فعالیت تلومراز و تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند بیش متیله شدن است که در بخش ژنتیک مولکولی بررسی شده است.^۶

۲- تغییرات مولکولی در ESCC: بر خلاف آدنوکارسینوم مری، عامل‌های خطر و ساز و کارهای متفاوت مولکولی در ایجاد ESCC نقش دارند.^۶ نمونه‌های مرسوم ژن‌های سرکوب‌گر تومور شامل Rb و p53 است که مطالعات، نقش جهش این دو ژن را در مراحل آغازین ESCC نشان داده است. جهش در ژن BCL-2 که نقش ضد آپوپتوزی دارد، نیز مشاهده شده است.^{۱۵،۱۶} یکی از عامل‌های تأثیرگذار کارکرد بر ژن‌های سرکوب‌گر تومور، ریز ماهواره‌ها (Micro-satellites) هستند. پژوهش‌ها نشان داده است که تغییر در ریزماهواره‌ها یکی از عامل‌های مهم است که می‌تواند سلول‌های طبیعی را به سلول‌های نامیرا و نئوپلاستی تبدیل کند. بعضی از جایگاه‌های ریز ماهواره‌ها در نقاط داغ LOH در برخی از بدخیمی‌ها وجود دارند. ژن‌های سرکوب‌گر تومور در نزدیکی این نقاط داغ قرار گرفته‌اند LOH. یکی از ساز و کارهایی است که در غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور نقش دارد.^{۱۷،۱۸} یکی از ساز و کارهای بسیار مهم در ایجاد نئوپلاسم، تغییرات اپی‌ژنتیک به ویژه متیله شدن بازهای ناحیه پروموتور ژن است، که موجب غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور و تنظیم چرخه سلولی می‌شود. خاموش‌سازی اپی‌ژنتیکی عامل‌های رونویسی نیز به فقدان بیان ژن منجر می‌شود.^{۱۸،۱۹} متیله شدن جزیره CpG (CpG island) یا CGI در ناحیه پیش‌برنده، موجب خاموش شدن ژن پایین دست شده که به عنوان ساز و کار اپی‌ژنتیکی اصلی در غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب‌گر تومور شناخته می‌شود.^{۱۸،۱۹}

مطالعات ژنتیک مولکولی: مطالعات مولکولی سرطان مری، ناهنجاری‌های ژنتیکی را مانند دگرگونی در بیان ژن‌های p16، p53، سیکلین D1، EGFR، E-cadherin، COX-2، iNOS، RAR، Rb، hTERT، p21، APC، c-MYC، VEGF، TGTα، NF-κB در EAC و ESCC نشان داده‌اند. در بسیاری از موارد دگرگونی‌های ژنتیکی معینی

پوست بین سال‌های ۱۹۷۵ تا ۲۰۰۴ می‌باشد.^۳ در سال ۲۰۰۹ در ایالات متحده آمریکا، EAC دو سوم موارد سرطان مری را به خود اختصاص داده است.^۴ این در حالی است که در کشورهای شرق آسیا و آسیای مرکزی از جمله ایران، ESCC رایج‌تر است.^۳ مطالعات انجام شده در ایران نشان‌دهنده میزان بالای خطر ابتلا به سرطان مری در نواحی ساحلی دریای خزر (شمال ایران) است.^۱ هم‌چنین مطالعات سال ۲۰۰۸ که در استان کرمان انجام گرفته است بیان‌گر افزایش ۱۱ درصدی خطر ابتلا به EAC در سال است. در حالی که خطر ابتلا به ESCC کم و بیش ثابت بوده است.^۵

عامل‌های خطر در ابتلا به سرطان مری: این سرطان مانند سایر سرطان‌ها، حاصل مجموعه عامل‌های محیطی و تغییرات ژنتیکی است. عامل‌های خطر در EAC و ESCC با هم متفاوت هستند. برای نمونه، عامل‌های محیطی و رژیم غذایی به شدت با ESCC در ارتباط هستند، درحالی‌که رفلاکس (Gastro-Esophageal reflux) مکرر و واکنش‌های التهابی پس از آن (مری بارت) نقش بسیار مهمی در EAC بازی می‌کند.^۴ خلاصه‌ای از عامل‌های خطر موثر در ESCC در جدول ۱ ذکر شده است. توقف مصرف الکل و تنباکو خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد.^۶ به نظر می‌رسد که ESCC همراه با HPVهای پرخطر، معمولاً در کشورهایی که خطر بالاتری برای ESCC دارند رایج‌تر است. ویروس پاپیلومای انسانی (Human Papilloma Virus (HPV و ویروسی است که علت اصلی سرطان گردن رحم محسوب می‌شود. متاآنالیز انجام شده توسط Syrjanen در سال ۲۰۰۲ نشان داد که HPV DNA در ۱۵/۲ درصد ESCCها وجود دارد.^{۱۰-۱۷} هلیکوباکتر پیلوری (Helicobacter pylori یا H.pylori) نیز که به طور مکرر در مخاط معده کلونیزه می‌شود و به ویژه سویه CagA+، به عنوان یک عامل خطر برای سرطان معده محسوب می‌شود، می‌تواند به عنوان یک عامل محافظت کننده در برابر EAC به شمار آید. شواهد اپیدمیولوژیک بسیاری مبنی بر این همراهی وجود دارد. برای نمونه در ایالات متحده آمریکا کاهش شیوع عفونت H.pylori، با افزایش قابل توجه در بروز EAC همراه بوده است.^{۱۱-۱۴}

تغییرات مولکولی در سرطان مری:

۱- تغییرات مولکولی در EAC: رفلاکس معدی- مری مزمن یا GERD به عنوان مهم‌ترین عامل تأثیرگذار در ایجاد EAC در نظر

p27 است. این در حالی است که مقدار mRNA آن در سلول افزایش یافته است. برای این که p27 بتواند نقش توقف چرخه سلولی را ایفا نماید باید در هسته تجمع یابد، در حالی که گزارشات نشان می‌دهد دیسپلازی درجه بالا (High Grade Dysplasia (HGD دارای تجمع سیتوپلاسمی این پروتیین است. فقدان تجمع هسته‌ای این پروتیین با افزایش عمق تهاجم، متاستاز به عقده‌های لنفاوی و کاهش بقا همراه است. بنابراین برای ارزشمند بودن p27 به عنوان یک نشانگر باید تجمع و وضعیت پس ترجمه‌ای آن بررسی شود.^{۲۱}

۵- گیرنده عامل رشد اپیدرمی: گیرنده عامل رشد اپیدرمی (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR، یک گیرنده تیروزین کینازی است که نقش مهمی در رشد و نمو سلول و تومورزایی دارد. EGFR از طریق Ras، یکی از MAPKها (Mitogen-activated protein kinase) را فعال می‌کند. سپس ERK1/2 را فعال نموده که وارد هسته شده و بیان ژن‌هایی از جمله c-Jun و c-Fos (که هر دو بخشی از خانواده ژن AP-1 هستند) و نیز COX-2 را افزایش می‌دهد.^۴

۶- E-cadherin: E-cadherin متعلق به خانواده Cadherin از مولکول‌های چسبندگی سلول به سلول وابسته به Ca^{2+} است که ارتباطات بین سلولی را القاء و نگهداری می‌کند. کاهش سطح پروتیین E-cadherin نه تنها در دیسپلازی بارت و EAC، مشاهده شده است، بلکه با پیش‌آگهی ضعیف نیز مرتبط است. تومورهای همراه با کاهش بیان E-cadherin، دارای تهاجم عمیق‌تر، متاستاز و تهاجم بیش‌تر به غدد لنفاوی نسبت به تومورهایی با حفظ بیان E-cadherin در ESCC هستند. مطالعات تکمیلی نشان داد که کاهش بیان E-cadherin تشخیص داده شده توسط روش ایمونوهیستوشیمی، با بیش متیله شدن پروموتور ژن E-cadherin همراه است.^۴

۷- COX-2: سیکلواکسیژناز، آنزیم کلیدی در متابولیسم اسید آراشیدونیک است و بیوستنز پروستاگلاندین H2 (پیش‌ساز پروستاگلوئیدها) را کاتالیز می‌کند.^۴ تنظیم رونویسی، فرایند اصلی در تنظیم بیان COX-2 می‌باشد.^{۱۲} بیان بیش از حد آنزیم COX-2 به فراوانی در سرطان‌های گوناگون، دیده شده است. به نظر می‌رسد که سهم COX-2 در سرطان‌زایی و فنوتیپ بدخیم سلول‌های تومور، به توانایی‌های آن در ۱- افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها، ۲- تبدیل عامل‌های پیش سرطانی به سرطان‌زا، ۳- مهار آپوپتوز، ۴- افزایش رگ‌زایی، ۵- تعدیل التهاب و کارکرد سیستم ایمنی بدن و ۶- افزایش

به طور مشترک در EAC و ESCC مشاهده شده است، اما در برخی از موارد بیان مکرر و نابه‌جای ژن‌ها در یکی از انواع سرطان مری بیش از نوع دیگر ذکر شده است. بیان ژن‌های تغییر یافته اغلب با عامل‌های خطر سرطان مری ارتباط نزدیکی دارد.^{۴،۱۰،۱۱}

۱- p53: p53 از مهم‌ترین ژن‌های سرکوب کننده تومور است و کارکرد اولیه آن حفظ پایداری ژنتیکی انسان و ظرفیت ترمیم DNA است. میزان بروز جهش در p53 در هر دو نوع سرطان مری بالا گزارش شده است. مطالعه ۹۸ نمونه SCC در بیمارستان‌های تهران بیانگر جهش ژن p53 در ۵۰ درصد از تومورها می‌باشد. رایج‌ترین جهش در هر دو جنس مذکر و مونث، تغییر C>T در جزایر CpG و در جنس مذکر جهش جفت باز A:T بوده است. سطح بالای جهش C>T در جزایر CpG بیانگر یک فرایند انتهایی است که در تکامل SCC در ایران نقش دارد. بروز بالای جهش A:T در جمعیت مذکر بیانگر نقش استفاده از اوپیوم (Opium)ها و سایر رفتارهای رایج در مردان می‌باشد.^۱

۲- p16: پروتیین p16 یک تنظیم کننده چرخه سلولی و مهار کننده کینازهای وابسته به سیکلین (Cyclin-Dependant Kinase (CKD و ۴ است. غیرفعال شدن ژن p16 توسط سه ساز و کار متفاوت بیش متیله شدن پروموتور ژن، جهش همراه با از دست رفتن دومین آلل و حذف هوموزیگوس انجام می‌شود.^۴ اطلاعات به دست آمده از ۱۳۴۶ بیوپسی در ۳۰۴ بیمار نشان می‌دهد که ۶۰ درصد جهش‌ها در سه جایگاه bp172 (R58X)، bp238 (R80X) و bp247 (H83Y) رخ داده است که همه آن‌ها از نوع تغییر C>T بوده‌اند. جهش در جفت بازهای ۱۷۲ و ۲۳۸ به ایجاد پروتیین دم بریده منجر می‌شود.^۲ خاموش شدن ژن p16 چه از طریق متیله شدن و چه به شیوه LOH و جهش‌های احتمالی، در ESCC یا ضایعات دیسپلاستیک مری رخ می‌دهد. مطالعات نشان داده است که متیله شدن پروموتور ژن p16 یک ساز و کار غالب برای غیر فعال کردن این ژن است.^۴

۳- سیکلین D1: پروتیین سیکلین D1 نقش حیاتی در پیشرفت چرخه سلولی در مرحله G1 دارد. بیان بیش از حد ژن سیکلین D1 در ESCC در ۲۳ تا ۷۳٪ از نمونه‌ها گزارش شده است. افزایش بیان سیکلین D1 در مری بارت با افزایش خطر EAC همراه است. افزایش بیان سیکلین D1 در EAC به ویژه در ضایعات نوع روده‌ای رایج‌تر است.^{۴،۱۰،۱۱}

۴- p27: بیش از ۸۰٪ موارد EAC نشان‌دهنده سطوح پایین پروتیین

نمونه‌های سرطانی از جمله EAC و ESCC از دست رفته است. BPDE قادر است که بیان RRIG1 را مهار نماید. RRIG1 تاثیر RAR- β 2 را بر رشد سلولی و بیان ژن (مانند ERK1/2 و COX2) میانجی‌گری می‌کند.^۴ ۱۰- ژن ۴ مرتبط با سرطان مری: ژن ۴ مرتبط با سرطان مری (Esophageal Cancer Related Gene 4 (ECRG4)، ژن جدیدی است که توسط Lin-Wei Li در سال ۲۰۰۹ شناسایی و کلون شده است. این ژن در بین گونه‌های گوناگون به شدت حفاظت شده است که احتمالاً به دلیل نقش مهم آن در سلول‌های یوکاریوت می‌باشد.^{۲۲} در مطالعه‌ای که این گروه انجام دادند، بیان ECRG4 در ESCC توسط متیله شدن پروموتور کاهش می‌یابد. با استفاده از دمتیله شدن می‌توان بیان آن را در سلول‌های ESCC به حالت اول برگرداند. همراهی قابل توجهی بین تنظیم رو به پایین بیان ECRG4 و اندازه اولیه تومور، مناسب است. موضوعی به گره‌های لنگاوی و مراحل آسیب شناختی بالینی در ESCC وجود دارد. بیان بالای ECRG4 با بقای طولانی بیماران ESCC رابطه دارد.^{۲۲}

۱۱- ژن‌های ترمیم DNA: در مورد تغییرات ژن‌های ترمیم DNA

توان تهاجمی سلول تومور، مربوط باشد.^۴

۸- RAR- β 2: بیان RAR- β 2 اغلب به تدریج در بافت‌های پیش سرطانی و بدخیم مری از دست می‌رود. بسیاری از سلول‌های سرطانی مری، ریه و پستان که RAR- β 2 را بیان نمی‌کنند به درمان رتینوئید مقاوم هستند. احیای بیان RAR- β 2، رشد سلول‌های ESCC را سرکوب و آپوپتوز را القا نموده و مانع شکل‌گیری تومور در محیط آزمایشگاه و در موش می‌شود. پژوهش‌های تکمیلی نشان داده است که کاهش بیان RAR- β 2 با افزایش بیان RAR- β 4 در بافت سرطانی مری همراه است. بر روی هم، این مطالعات نشان داده است که RAR- β 2 نقش مهمی در سرکوب پیشرفت سرطان دارد. بنابراین می‌توان گفت که RAR- β 2 یک ژن سرکوب‌گر تومور است.^۴

۹- ژن ۱ القا شده توسط گیرنده رتینوئید: ژن ۱ القا شده توسط رتینوئید Retinoid Receptor Induced Gene 1 (RRIG1) یک ژن القا شده توسط گیرنده رتینوئید است که به طور متمایز توسط سلول‌های RAR- β 2 منفی و RAR- β 2 مثبت در ESCC بیان می‌گردد. RRIG1 به طور گسترده در بافت‌های طبیعی بیان می‌شود اما بیان آن در بسیاری

جدول- ۱: قدرت ارتباط عامل‌های محیطی با سرطان سلول سنگفرشی مری در ایالات متحده آمریکا، نواحی پرخطر در چین و در شمال شرقی ایران.^۱

عامل‌های خطر	ایالات متحده آمریکا	چین	ایران، استان گلستان
دود تنباکو	بسیار قوی	متوسط	متوسط
مصرف الکل	بسیار قوی	فاقد ارتباط	فاقد ارتباط
مصرف تریاک	فاقد داده	فاقد داده	محتمل
نوشیدنی‌های داغ	فاقد داده	محتمل	محتمل
وضعیت اجتماعی- اقتصادی پایین	قوی	قوی	قوی
کمبود مواد غذایی			
دریافت کم میوه و سبزیجات	متوسط	متوسط	متوسط
کمبود سلنیوم	فاقد داده	قوی	فاقد ارتباط
کمبود روی	فاقد داده	قوی	فاقد داده
هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای	محتمل	محتمل	محتمل
ترکیبات N- نیترو	محتمل	محتمل	محتمل
الیاف سیلیس	فاقد داده	فاقد داده	فاقد داده
عوامل ویروسی	نامشخص	نامشخص	فاقد داده
بهداشت نامناسب دهان	فاقد داده	متوسط	محتمل
تماس با حیوانات	فاقد داده	فاقد داده	محتمل

بسیار قوی و قوی: نشان‌دهنده خطر نسبی بالا، متوسط: نشان‌دهنده خطر نسبی نسبتاً بالا، محتمل: داده‌ای از خطر نسبی ندارد. اما داده‌های متفرقه نشان‌دهنده احتمال وجود ارتباط است. فاقد ارتباط: شواهد نشان‌دهنده عدم وجود ارتباط است. نامشخص: نتایج متناقض

جدول-۲: ژن درمانی برای سرطان مری

منبع	ناقل تحویل دهنده ژن	ژن هدف	راهبرد
Matsubara et al, 1999b	Retrovirus	p53	درمان با جایگزینی ژن
Shimada et al, 2001	Adenovirus	P53	
Shimada et al, 2006			
Matsubara et al, 2001b	Electroporation	P53	
Oohira et al, 2004	Adenovirus	P53	
Fujii et al, 2001	Adenovirus	P21WAF1	
Tanaka et al, 2004	Gene gun	P21WAF1	
Matsubara et al, 1999a	Retrovirus	HSV-TK	درمان با ژن خودکشی
Matono et al, 2003	Retrovirus	HSV-TK	
Nakamura et al, 2001	Adenovirus	UPRT	
Shimizu et al, 2001	Adenovirus (AxCA.UT)	UPRT, HSV-TK (Double suicide gene therapy)	
Matsubara et al, 1998	Retrovirus	IL-2	درمان ایمونوژن
Sugaya et al, 1998	Retrovirus	GM-CSF	
Shan et al, 2004	Retrovirus	IL-21, IL-23	
Gupta et al, 2002	Adenovirus	TNF- α	
Tsunoo et al, 2002	Cationic multilamellar liposome	IFN- β	
Matsubara et al, 2001a	Electroporation	GM-CSF, IL-2	
Hanari et al, 2007	Electroporation	HSV-TK, IL-21	درمان خودکشی / ایمونوژن
		ویروس	درمان اونکولیتیک
Stiles et al, 2003	HSV type -1 (NV1066)		
Davydova et al, 2004	Adenovirus (Ad5/Ad3-chimeric Cox-2) Promoter - driven conditionally replicative adenovirus)		

روی کروموزوم 19q13.2 قرار دارد و ۱۷ اگزون دارد. اندازه این ژن حدود ۳۱/۹ kb است. ۲۳ عدد SNP رمزکننده غیر مترادف (Nonsynonymous coding SNP) در این ژن وجود دارد. از این میان، سه چند شکلی رایج تر هستند که به جانشینی اسید آمینه در کلید رمز ۱۹۴ منجر می شوند. چند شکلی Arg399Gln رایج ترین نوع است که در سمت پایانه COOH قلمرو واکنشی PARP (PARP interacting domain) قرار گرفته است. Liping Dai, در سال ۲۰۰۹ پژوهشی در زمینه نقش چند شکلی های نام برده انجام داده و نشان دادند که ژنوتیپ هموزیگوت Gln/Gln و ژنوتیپ هتروزیگوت Arg/Gln در چند شکلی Arg399Gln، با افزایش خطر ابتلا به ESCC همراه

(مانند ATM) در سرطان مری، مطالعات اندکی انجام شده است. BPDE می تواند به ژن ATM متصل شود. BPDE سطح پروتیین ATM و شکستگی دو زنجیره ای DNA را در سلول های سرطانی مری افزایش می دهد. مری بارت به طور مکرر نسخه های توالی DNA را که شامل ژن ATM است، به دست می آورد.^۴

۱۲- ژن XRCC1: پروتیین XRCC1 که توسط ژن X-ray repair cross-complementing group 1 یا XRCC1 رمزگذاری می شود، یکی از اجزای مهم مسیر ترمیم به روش برش باز می باشد. XRCC1، آسیب باز و شکستگی در DNA تک رشته ای را که توسط پرتو یونیزه کننده و عامل های آلکیله کننده ایجاد می شود، ترمیم می کند.^{۲۳} ژن XRCC1 بر

نیست.^{۳۳}

۱۳- گلو تاتیون S-ترانسفراز: اغلب مواد سرطان زای محیطی، توسط آنزیم های مرحله I اکسید و فعال شده، سپس توسط آنزیم های مرحله II مانند گلو تاتیون S-ترانسفراز (GST) Glutathione S-Transferase (GST) سم زدایی می شوند.^{۲۴}

GST-P1 ایزو فرم اصلی GST می باشد که در بافت پوششی مری انسان بیان می شود و از نظر ژنتیکی، چند شکلی است. ژن GST-P1 دارای دو گونه چند شکلی است، یکی در کلید رمز ۱۰۵ (تغییر ایزولوسین به والین) و دیگری در کلید رمز ۱۱۴ (تغییر آلانین به والین).^{۲۴} پژوهش های انجام شده توسط Sharifi در سال ۲۰۰۸ نشان می دهد میان گونه ایزولوسین یا والین (در کلید رمز ۱۰۵ ژن GST-P) و خطر ابتلا به ESCC و هم چنین میان ژنوتیپ GST-P و بیان p53 در بافت مری، ارتباطی وجود ندارد.^{۲۴}

۱۴- ریز RNAها: ریز RNAها (miRNAs یا MicroRNAs) دسته ای از RNAهای کوچک غیر رمز دار می باشند که با هدف گیری mRNAها به روش شکستن یا مهار ترجمه، در تنظیم بیان ژن نقش دارند. بی نظمی miRNAها در بسیاری از تومورها مانند سرطان پستان، لوسمی، سرطان ریه و سرطان کولون گزارش شده است.^{۲۵} پژوهش ها نشان می دهد که miR-21 در تنظیم تراید و تهاجم ESCC نقش دارد. هم چنین پلی سیسترون miR-106b-25 که به روش تقویت ژنومی فعال می شود، در پیشرفت نئوپلاسم مری نقش مهمی دارد.^{۲۵} miRNAها می توانند از طریق تاثیر بر چندین مسیر پیام رسانی، به عنوان فعال کننده یا مهار کننده متاستاز تومور عمل کنند. مطالعات Ye در سال ۲۰۰۸ نشان داده است که SNP در ناحیه pre-miR423 با اثر قابل توجه پیمانه یا مقدار ژن (Gene-dosage)، به کاهش خطر ابتلا به سرطان مری منجر می شود.^{۲۶-۲۷}

چند شکلی های ژنتیکی: چند شکلی های ژنتیکی، تغییرات رایج ارثی در بازهای DNA یا کلید رمز ژنتیکی است که دارای شیوع زیاد و نفوذ کم می باشد. در این میان، چند شکلی های تک نوکلئوتیدی رایج ترین موارد هستند.^{۲۸، ۲۹} در زیر چند شکلی هایی را که با ESCC و EAC همراهی نشان داده اند معرفی شده است:^{۲۸}

الف) چند شکلی های شناخته شده در ESCC:

۱- آلدیید دهیدروژناز ۲ (Aldehyde Dehydrogenase 2) (ALDH2).

۲- الکل دهیدروژناز ۲ (Alcohol Dehydrogenase 2) (ADH2).

۳- آنزیم های سم زدایی مرحله I که مربوط مسیر فعال سازی خانواده سیتوکروم p450 هستند (مانند CYP1A1) و مرحله II (مانند کینین اکسیدوردوکتاز [Quinine Oxidoreductas 1] (NQO1)).

ب) چند شکلی های شناخته شده در EAC:

۱- ژن ها ترمیم DNA مشتمل بر XPC و XPD، ۲- سیکلین D1، ۳- p73، ۴- آنزیم های مرحله II: GSTT1، GSTP1 و GSTM3. شماری چند شکلی تک نوکلئوتیدی در پروموتور COX-2 در قومیت های متفاوت شناسایی شده است.^{۲۸} در سال های اخیر تلاش هایی مبنی بر ساخت ریز آرایه های DNA (DNA micro-arrays) و تراشه های SNP، توسط شناخت چند شکلی های ژنتیکی انجام گرفته است.^{۲۸}

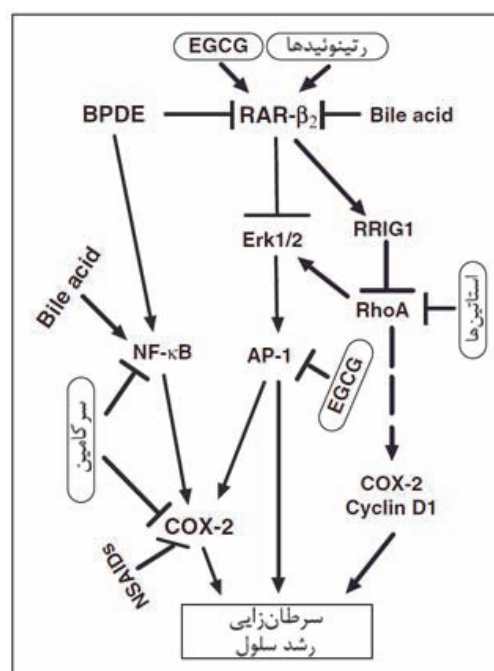
نشان گر ها: تومور هایی مانند ESCC که اغلب در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شوند، نیاز به یک رویکرد چند جانبه دارند. در دو متآنالیز که توسط Greer و GebSKI در سال ۲۰۰۷ انجام گرفت، تجزیه و تحلیل آزمون های تصادفی از شیمی درمانی نئوآدیوانت (Neoadjuvant) و رادیوشیمی درمانی پیش از عمل جراحی برای بیماران مبتلا به سرطان مری، تنها افزایش بقای کمی را نشان داد. در دهه اخیر، نشان گر های مولکولی گوناگونی شناسایی شده اند که با استفاده از فن آوری های نوین مولکولی برای شناسایی نشان گر های پیش بینی کننده و پیش آگهی دهنده در بیماران مبتلا به سرطان مری تحت درمان چند جانبه، مورد استفاده قرار گرفته است.^{۲۹} رده بندی Hanahan و Weinberg برشش تغییر اساسی (نشانه) مولکولی در ایجاد سرطان تاکید دارد: خودکفایی و خوداتکایی در پیام های رشد، عدم حساسیت به پیام های ضد رشد، اجتناب از آپوپتوز، تکثیر بالقوه نامحدود، رگ زایی پایدار، تهاجم بافتی و متاستاز.^{۲۹-۳۴}

درمان مولکولی سرطان مری و ژن درمانی: شناختن تغییرات مولکولی که در سرطان مری رایج می باشد، به ابداع روش های درمانی جدید بر پایه این تغییرات انجامیده است. عمده ژن درمانی های متفاوتی را که تاکنون آزمایش شده است، در جدول ۲ مشاهده می شود.^۴ پژوهش ها حاکی از نقش اسید رتینوئیک در سرکوب بیان EGFR و سیکلین D1 است (شکل ۱). مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهد که سلول های سرطانی که RAR-β2 را بیان نمی کنند، نسبت به اسید

مهارى EGCG مى تواند بيان سيكلين D1 و COX-2 را هدف گيرى نمايد. EGCG مى تواند به بسته BH3 در پروتئين ضد آپوتوزى Bcl-2 متصل شده و آپوتوز را القا کند.^{۳۷}

ژن درمانى با استفاده از جايگزينى p53: ناهنجارى هاى p53 در ۴۰ تا ۶۰ درصد بيماران سرطان مری و حتى در ضايعات پيش سرطانى آن مشاهده شده است. در واقع تغييرات ژنتيکى p53 پيشگوى مناسبى براى پاسخ درمانى و بقا مى باشد.^{۳۸} ترانس فکشن (فاژ آلايى) نوع طبيعى p53 به علت فراوانى جهش آن در EAC و SCC و نقش مرکزى آن در تنظيم رشد و آپوتوز، يک روش درمانى جالب براى سرطان مری است. Tagawa در ژاپن نشان داد که وقتى سلول هاى سرطانى داراى جهش p53، توسط نوع وحشى p53 ترانسسانى (منتقل) مى شوند، نسبت به شيمي درمانى و پرتو درمانى بسيار آسيب پذير خواهند شد. آن ها کارآمدى ضد تومورى اين روش را در آزمايشگاه و موجود زنده با استفاده از ناقل آدنوويروس نوترکيب Ad5CMV-p53 در ESCC ارزيايى کردند. در اين آدنوويروس نوع پنج، ناحيه E1 توسط cDNA ژن p53 جايگزين شده است. اين ناقل به خوبى توانست ژن p53 را تحويل هدف دهد. به دنبال بيان p53، القای پروتئين p21 و مرگ سلولى از طريق آپوتوز انجام گرفت. کارآمدى اين روش در ESCC نسبت به روش مشابه در گليوبلاستوم، سرطان پستان و سرطان گردن رحم کم تر بود. روش ديگرى که توسط Matsubara انجام گرفت استفاده از انتقال p53 توسط ناقل پلاسميدى بود. تحويل ژن توسط پلاسميد در صورتى که همراه با يک انرژى فيزيکى براى کمک به ورود پلاسميد به سلول نباشد روش ناکارآمدى خواهد بود.^{۳۹، ۴۰}

ژن درمانى با استفاده از جايگزينى p21WAF1: اثر ضد تومورى p21WAF1 را در سلول هاى سرطانى مری بررسى کردند. بيان اين ژن که به واسطه ناقل آدنوويروس انجام گرفت، توانست رشد سلول ها را کاهش دهد. مهار رشد سلول ها با القای Involuvrin، يک نشانگر تمايز سلول هاى سنگفرشى، همراه بود. بر اساس اين مطالعه، آن ها ژن درمانى p21WAF1 را با استفاده از فن آورى تفنگ ژنى انجام دادند. تحويل ژن با استفاده از تفنگ ژنى، از يک موج شوک براى تسريع ورود ريزذرات پوشيده از پلاسميد به سلول يا بافت هدف استفاده مى کند. از آن جا که اين روش به گيرنده هاى سطحى سلول وابسته نيست، مى تواند ژن ها را به دامنه وسيعى از سلول هاى پستانداران وارد نمايد. Zhang در سال ۲۰۰۷ گزارش کرد که تفنگ ژنى از ساير



شکل - ۱: هدف گرفتن RAR-β2 به عنوان يک راه حل براى جلوگيرى از سرطان مری. BPDE و اسيد صفراوى عامل هاى خطر در سرطان زایى مری هستند. اعتقاد بر اين است که اين عامل ها از طريق مهار بيان RAR-β2 و تنظيم رو به بالاى فسفوريلاسيون ERK1/2 و بيان EGFR عمل مى کنند که به القای بيان COX-2 و AP-1 منجر مى شود. افزون بر اين، BPDE و اسيد صفراوى مى توانند NF-κB را جهت بيان بيش تر COX-2 فعال نمايد. BPDE مى تواند بيان RRG1 (احتمالاً از طريق کاهش RAR-β2) کاهش دهد. RRG1 تاثير RAR-β2 را بر رشد و بيان ژن سلول هاى سرطانى ميانجى گرى مى کند. پروتئين RRG1 به RhoA متصل شده، فعاليت آن را مهار نموده و در پى آن فسفوريلاسيون ERK1/2 و بيان COX-2 و سيکلين D1 را مهار مى کند. اين عمل به کاهش تهاجم، تکثير و شکل گيرى کلونى سلول سرطانى مى انجامد. بنا بر اين هدف گيرى اين ژن توسط EGCG، Curcumin و استاتين ها مى تواند به طور موثرى از سرطان مری جلوگيرى کند.^۴

رتينوئيد مقاوم هستند.^۴ NSAID ها نيز مى توانند آپوتوز را القا کنند. NSAID با افزايش آپوتوز و در نتيجه کاهش اندازه کلون در کاهش خطر ابتلا به EAC نقش دارند. NSAID ها مى توانند از تکثير سلول هاى سرطانى و رگ زایى جلوگيرى نمايند.^{۳۵، ۳۶} EGCG و ساير آنالوگ هاى آن داراى فعاليت هاى ضد اکسيدانى بوده، آنزيم هاى متابوليزه کننده زنوبيتويک ها را تعديل کرده و از پيشرفت تومور جلوگيرى مى کنند. EGCG پيام رسانى عامل هاى رشد (EGFR و ERK 1/2) را مهار مى کند. هم چنين مى تواند از فعاليت متالوپروتئينازهاى ماتريکس Matrix Metalloproteinase (MMP) نوع دو و ۹ ممانعت کند. کارکرد

۲- اوراسیل فسفوریبوزیل ترانسفراز / ۵-فلوئوروسیتوزین
 ۵- فلئوروراسیل (5-fluorouracil یا 5-FU) یکی از پرکاربردترین ترکیباتی است که در درمان سرطان به کار می‌رود. در سلول‌های پستانداران، 5-FU هم به ۵-فلوئوروراسیل تری‌فسفات (5-FUTP) یا ۵-فلئورو-۲'دئوکسی یوریدین ۵'مونوفسفات (5-fluoro-2'-deoxyuridine 5-FdUMP) تبدیل می‌شود. 5-FUTP به RNA متصل شده و در پردازش RAN اختلال ایجاد می‌کند، در حالی که 5-FdUMP به نحو غیر قابل بازگشت، آنزیم تیمیدیلات سنتاز و در نتیجه ساخت DNA را مهار می‌کند. استفاده از 5-FU به دلیل غلظت موضعی کم و سمیت سیستمیک آن محدود شده است. این محدودیت با ژن درمانی خودکشی توسط پیش دارو/ آنزیم رفع شده است. UPRT می‌تواند با دور زدن واکنش‌های محدود کننده سرعت که توسط آنزیم‌های سلولی کنترل می‌شود، مستقیماً 5-FU را به FUMP تبدیل کرده و سمیت 5-FU را افزایش دهد.^{۳۹}

درمان ایمونوژن: درمان ایمونوژن یکی از روش‌های ایمنی درمانی است که از ساختارهای DNAی نو ترکیب جهت رمزدهی سیتوکین‌ها، پادگن‌های تومور و مولکول‌های فرعی استفاده می‌شود. شمار زیادی از سیتوکین‌ها که پاسخ‌های ایمنی را تعدیل می‌کنند، شناسایی و فعالیت ضد توموری آن‌ها بررسی شده است. اگرچه استفاده مستقیم از درمان سیتوکینی نو ترکیب در ریشه‌کن کردن تومور کارآمد است، اما به دلیل نیمه عمر پایین و سمیت آن امکان‌پذیر نیست. روش‌های ژنتیکی اجرا شده شامل ترانسفکشن ژن سیتوکین توسط ناقلان ویروسی، انتقال ژن سیتوکین توسط پلاسمید یا توسط لیپوزوم‌های کاتیونی چند لایه می‌باشد.^{۳۹} در سال ۲۰۰۷، Hanari نتیجه درمان ترکیبی استفاده از ژن درمانی خودکشی با HSV-TK/GCV و ژن درمانی ایمنی با IL-21 را منتشر کرد. او نشان داد که تومورهای القا شده با IL-21 در موش‌هایی که کمبود سلول‌های T نداشتند، کاملاً ناپدید شدند. این موضوع نشان می‌دهد که IL-21 فعالیت ضد توموری سلول‌های T و کشنده طبیعی را القا می‌کند.^{۳۹} روش دیگر بر سلول‌های دندریتی (DC) Dendritic Cell (DC) استوار است. DCها که ارایه دهنده پادگن‌های تومور به سلول‌های ایمنی هستند، نقش حیاتی در مراحل نخستین ایمنی سلولی دارند. DC فعال شده توسط ویروس Sendai که غیرقابل سرایت بوده و ژن F در آن حذف شده است

روش‌های تحویل ژن، ساده‌تر بوده و کم‌تر تهاجمی است. سلول‌هایی که p21WAF1 را بیان نمی‌کردند، پس از به کارگیری این روش، مهار قابل توجهی در رشد آن‌ها مشاهده شد. استفاده ترکیبی از ترانس فکشن p21WAF1 و داروی ضد سرطان 5-FU نسبت به استفاده از 5-FU به تنهایی، مهار رشد بیش‌تری نشان داده است.^{۳۹} انتقال دوگانه ژن جهت تقویت ژن درمانی می‌تواند تاثیر انتقال یک ژن را افزایش دهد. پژوهش‌های سال ۲۰۰۸ نشان داده است که ژن‌های p16, p14 و p33 قادرند که مرگ آپوپتوزی (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) سلول‌های سرطانی را که p53 دریافت کرده‌اند افزایش دهند. هم‌چنین اثر هم افزای mdm2 در ترکیب با ژن p33 و p53 مشاهده شده است.^{۳۸} درمان با واسطه ژن‌های خودکشی: این روش بر مبنای ترانس داکت سلول‌های توموری با یک ژن خودکشی و به دنبال آن تزریق سیستمیک یک پیش دارو، معمولاً داروی ضد ویروس، می‌باشد. فرآورده آنزیمی که توسط ژن خودکشی رمزدهی می‌شود، پیش داروی غیر سمی را به یک متابولیت بسیار سمی تبدیل کرده و سلول توموری را از بین می‌برد.^{۳۹-۳۲}

۱- HSV-TK / گانسیکلوویر: رایج‌ترین روش در ژن درمانی خودکشی، استفاده از تیمیدین کیناز هرپس ویروس نوع ۱ (Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase (HSV-TK)) / گانسیکلوویر (Ganciclovir (GCV)) می‌باشد. HSV-TK پیش داروی GCV را به GCV مونوفسفات تبدیل کرده که توسط کینازهای سلولی فسفوریله شده و ترکیب سمی GCV تری‌فسفات را تولید می‌کند. GCV تری فسفات به DNA پیوسته و DNA پلیمراز سلولی را مهار می‌کند. از آن‌جا که سلول‌های پستانداران فاقد HSV-TK هستند، GCV زمانی اثر سمی خواهد داشت که ترانس فکشن سلول‌های با ژن HSV-TK انجام گرفته باشد. در این روش دیده شده است سلول‌های مجاور نیز که توسط HSV-TK ترارسانی نشده‌اند، گشته شده و در نتیجه، کارآمدی این روش افزایش می‌یابد. این "اثر ناظر (Bystander effect)" توسط ساز و کارهای متفاوتی از جمله انتقال سلول به سلول متابولیت سمی از طریق اتصالات شکاف‌دار انجام می‌گیرد.^{۳۹,۴۰} Matsubara در سال ۲۰۰۸ اولین بار اثر درمانی این روش را در الگوی انسانی سرطان مری به آزمون نهادند و نشان داد که ژن p53 می‌تواند بر کارآمدی HSV-TK/GCV تاثیرگذار باشد. Matono نیز نشان داد که رتینوییک می‌تواند اثر ژن درمانی خودکشی را بهبود ببخشد.^{۳۹}

رگ‌زا، نقشی قطعی در تهاجم تومور و متاستاز سرطان مری بازی می‌کند، ژن درمانی ضد رگ‌زایی می‌تواند روشی مناسب علیه مراحل پیشرفته سرطان مری به حساب آید.^{۳۸} اخیراً، NK4 به عنوان آنتاگونیست رقابتی سیستم HGF-c-Met جداسازی شده است. جدا از آنتاگونیست HGF، NK4 می‌تواند رگ‌زایی القا شده توسط VEGF و عامل رشد فیبروبلاست پایه‌ای Basic Fibroblast Growth Factor (BFGF) را مهار نماید. بنابراین NK4 یک مولکول با کارکرد دوگانه است که هم به عنوان آنتاگونیست HGF و هم به عنوان مهار کننده رگ‌زایی عمل می‌کند. نشان داده شده است که استفاده از NK4 در ESCC، سلول‌های سرطانی را از نظر رشد و گسترش به حالت "ایستا" تبدیل می‌کند.^{۳۸} یکی دیگر از روش‌های جلوگیری از رگ‌زایی تومور، استفاده از RNAی مداخله گر است. اگرچه بسیاری از عامل‌های رشد دخیل هستند، اما آنژیوپوئین-۱ (Angiopoietin-1) ((Ang-1)) نقش محوری در رگ‌زایی تومور دارد. اتصال Ang-1 به گیرنده Tie-2 موجب کاهش نفوذپذیری اندوتلیال و افزایش پایداری و بلوغ رگ می‌شود.^{۳۳} سرطان مری به طور طبیعی جزء سرطان‌های عروقی است. مطالعات بسیاری نشان‌دهنده نقش Ang-1 در بیماری‌زایی سرطان مری است.^{۳۳} استفاده از RNAی مداخله‌گر کوچک Small Interfering RNA (siRNA) می‌تواند به نحو کاملاً انتخابی موجب مهار بیان Ang-1 شود. تحویل siRNA به سلول هدف می‌تواند به صورت بیرونی با استفاده از ساخت مصنوعی آن، یا بیان درونی توسط تحویل پلاسمید یا ناقل مناسب انجام گیرد. ساخت مصنوعی siRNA بسیار هزینه بر بوده و نشان داده شده است که دارای نیمه عمر کوتاه است، هم‌چنین به دلیل میزان ترانس فکشن پایین، تنها به صورت گذرا می‌تواند ژن هدف را مهار نماید. استفاده از siRNA بر پایه DNA ناقل، نسبت به روش قبلی کارآمدتر بوده اما این روش نیز در بالین محدودیت‌های نسبی دارد.^{۳۳} برای غلبه بر این محدودیت‌ها، Xiao-Hong Liu موفق شد یک سیستم بیان بر پایه ناقل آدنووایروس بسازد که در آن رشته‌های سنس و آنتی سنس توالی Ang-1، تحت کنترل پروموتور H1 به شکل ساختارهای سنجاق سر (Hairpin) رونویسی شده و سپس توسط RNase دو رشته‌ای ویژه، به siRNAهای کارکردی پردازش می‌شود. کارآمدی ترانس فکشن در این روش ۱۰۰ درصد گزارش شده است.^{۳۳}

درمان هدف‌گیری شده EGFR: EGFR یا ErbB1 یک گیرنده ترانس

(SeV/dF) و به صورت DCs/SeV/dF نمایش داده می‌شود، فعالیت ضد توموری بسیار قوی در ESCC دارد. SeV/dF توانایی بسیار بالای جهت ترانسفکشن DCها دارد. تزریق درون توموری DCs/SeV/dF می‌تواند مهار تومور را حتی در مراحل که کاملاً رگ‌دار شده است، انجام دهد.^{۳۸}

درمان اونکولیتیک: برای غلبه بر کارآمدی پایین آلوده‌سازی سلول‌های توموری توسط ویروس‌های فاقد صلاحیت از نظر همانندسازی، از ویروس‌های واجد صلاحیت از نظر همانندسازی جهت تکثیر در سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. این ویروس‌ها به عنوان عامل‌های مستقیم‌کننده سلولی محسوب می‌شوند که سلول‌های آلوده را با لیز کردن نابود می‌کنند.^{۳۹}

۱- هرپس سیمپلکس نوع ۱: HSV-1 به عنوان اولین ویروس مهندسی ژنتیک شده در ویروس درمانی سرطان مری استفاده شد. این ویروس به طور طبیعی خاصیت لیزکنندگی سلولی را داشته و طیف وسیعی از سلول‌ها را لیز می‌کند. این ویروس با ژنوم بزرگ قادر است بدون از دست رفتن خاصیت لیزکنندگی، توسط شمار زیادی ترانس ژن‌های درمانی جایگزین شود. NV1066 یک جهش یافته تقلیل یافته HSV است که از سویه F مشتق شده و دارای یک حذف شدگی در تکرارهای درونی است. NV1066 هم‌چنین دارای الحاق ژن پروتیین فلورسنت سبز تقویت شده Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) تحت کنترل پروموتور سایتومگالوویروس، جهت تسهیل مشاهده سلول‌های آلوده شده، می‌باشد. تقلیل یافتن NV1066 به دلیل حذف یک نسخه از ژن دیپلوئید "نوروویروانس" است. افزون بر اثر درمانی آن، این سویه توانایی استقرار در سرطان مری پیشرفت کرده و متاستاز داده را دارد.^{۳۹}

۲- آدنووایروس

آدنو ویروس به نحو قابل توجهی در بسیار از کارآزمایی‌های بالینی در سرطان‌های متعدد استفاده شده است.

برای نمونه استفاده از آدنووایروس ONYX-015 که در آن E1B حذف شده است، توانست با تزریق مستقیم درون توموری در سرطان سلول سنگفرشی دهان به طور انتخابی سلول‌های سرطانی فاقد p53 را لیز نماید.^{۳۸}

ژن درمانی ضد رگ‌زایی: از آن‌جا که عامل‌هایی مانند VEGF، عامل رشد هپاتوسیت (HGF) Hepatocyte Growth Factor و سایر ترکیبات

RAD50 جهش یافته به از دست رفتن کارکرد MRN منجر شده و سلول سرطانی را به شیمی درمانی با سیس پلاتین حساس تر می‌کند.^{۴۵} مهار بیان ژن α -mannosidase Man2c1، آنزیم آلفا-مانوزیداز آنزیمی است که نقش شکستن شکل آلفای مانوز را بر عهده دارد. سرکوب بیان این ژن می‌تواند موجب متوقف شدن سلول‌ها در مرحله S و مرحله G2 و در نهایت آپوپتوز شود. چندین ساز و کار گوناگون برای توضیح نحوه تاثیر مهار این ژن پیدا شده است که از این میان دو مورد زیر شایان تاکید است:^{۴۶}

- ۱- ایجاد اختلال در کارکرد میکروتوبول‌ها و اسکلت سلولی
- ۲- افزایش بیان E-cadherin: از آنجا که مجموعه E-cadherin-catenin نقش حیاتی در اتصالات بین سلولی و مهار رشد سلولی دارد، افزایش بیان E-cadherin به مهار رشد سلول منجر می‌شود. واکسن سرطان: ایمنی درمانی سرطان به فعال شدن سیستم ایمنی برای شناسایی پادگن‌های توموری کمک می‌کند. پادگن‌های توموری به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: ۱- پادگن‌های ویژه تومور (Tumor Specific Antigens (TSAs) که برای هر تومور منحصر به فرد می‌باشند و نتیجه جهش در ژن‌های طبیعی هستند. ۲- پادگن‌های همراه تومور (Tumor Associated Antigens (TAAs) که پروتئین‌های طبیعی انسانی هستند و در سلول‌های توموری بیش از حد بیان می‌شوند.^{۴۷} دسته مهمی از TAAها، ژن‌های گروه سرطان/بیضه (Cancer/Testis (CT) هستند. این ژن‌ها تنها در سلول‌های سرطانی و بیضه بیان می‌شوند. پژوهش‌ها نشان داده است که لئوسیت‌های T کشنده می‌توانند پادگن‌های CT را در بیماران سرطانی (بدون ایمنی درمانی) شناسایی کنند.^{۴۷}
- ۳- MelCancerVac® یک واکسن درمانی سرطان است که بر پایه بار کردن (Load) سلول‌های دندریتی گرفته شده از بیمار، با ماحصل تجزیه سلول (Lysate) توموری Allogeneic ساخته شده است. Lysate سلول توموری به عنوان مخزنی کامل از پادگن‌های گوناگون سرطانی می‌باشد. کلون سلولی ملانوم که برای تولید Lysate سلول توموری به کار رفته است، DDM1.7 می‌باشد.^{۴۷} تلاش‌هایی در جهت استفاده از نانو فن‌آوری و نیز فن‌آوری آبتامر، در دست ابداع است.^{۴۸،۴۹} که در مجموع، در کنار روش‌های تازه‌ای که در این مقاله مورد بحث قرار گرفت، چشم‌اندازی امید بخش را در مسیر درمان اساسی این سرطان در سطح مولکول نوید می‌دهد.

ممبران با فعالیت تیروزین کینازی است. فعال شدن این گیرنده و واکنش‌های پس از آن به تکثیر سلول سرطانی، جلوگیری از آپوپتوز، رگ‌زایی، تهاجم و رشد متاستازی منجر می‌شود.^{۴۴} مهارکننده‌های درمانی EGFR به دو دسته‌ی پادتن‌های مونوکلونال و مهارکننده‌های تیروزین کینازی کوچک مولکول (Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) تقسیم می‌شوند. مهارکننده‌های تیروزین کینازی کوچک مولکول می‌توانند در درون سلول از طریق رقابت با ATP به قلمرو تیروزین کینازی گیرنده متصل شوند. پادتن‌های مونوکلونال به شکل برون سلولی به گیرنده متصل شده و از اتصال لیگاند و دایمری شدن جلوگیری می‌کند. برخی از پادتن‌های مونوکلونال دارای یک ساز و کار دیگر از طریق سیستم ایمنی هستند. فعال شدن سیستم ایمنی به سیتوتوکسیسیته سلولی وابسته به پادتن (Antibody-Dependant Cellular Cytotoxicity (ADCC) و فعال شدن کمپلمان منجر می‌شود. یک تفاوت مهم دیگر بین این دو ترکیب، ویژگی (Specificity) آن‌ها است. پادتن‌های مونوکلونال بسیار انتخابی عمل می‌کنند در حالی که TKIهای کوچک مولکول می‌توانند گیرنده‌های کینازی دیگر را مهار کنند، بنابراین می‌تواند عوارض جانبی زیان‌آوری بر جای بگذارد. تفاوت دیگر این دو ترکیب در فارماکوکینتیک است. TKIهای کوچک مولکول مانند Erlotinib و Gefitinib به شکل خوراکی و بر اساس نیمه عمرشان مصرف می‌شوند. پادتن‌های مونوکلونال مانند Cetuximab و Panitumumab به شکل درون وریدی مصرف می‌شوند و نیمه عمر آن‌ها حتی می‌تواند تا چند روز به طول بی‌انجامد.^{۴۴}

استفاده از RAD50 جهش یافته جهت حساس کردن سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی: داروهای بر پایه پلاتین که موجب القای آسیب DNA می‌شوند، به عنوان خط اول شیمی درمانی در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان مری استفاده می‌شوند. مقاومت سلول‌های سرطانی به آسیب DNA موجب کاهش کارآمدی این ترکیبات از جمله سیس پلاتین (Cisplatin) می‌شود. افزایش ترمیم DNA توسط مجموعه MRN (Mre11/Rad50/Nbs1) برای مقاومت به شیمی درمانی ضروری است. در زمینه ساخت یک ناقل آدنووایروس نوترکیب که حاوی RAD50 جهش یافته می‌باشد، پژوهش‌هایی انجام گرفته است. RAD50 جهش یافته دارای قلمرو قلبی (Hook domain)، اما فاقد جایگاه کنش با MRE11 و هم‌چنین فاقد قلمروهای C-ATPase و N-terminal و N- که برای ترمیم DNA ضروری هستند، می‌باشد. بیان

References

- Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern Iran: a review. *Arch Iran Med* 2007;10(1):70-82.
- Sampliner RE, LaMont JT, Bonis PA. Epidemiology, pathobiology, and clinical manifestations of esophageal cancer. [CD-ROM] UpToDate 17.2; 2009.
- Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3(2 Suppl):S2-5.
- Xu XC. Risk factors and gene expression in esophageal cancer. *Methods Mol Biol* 2009;471:335-60.
- Haghdoust AA, Hosseini H, Chamani G, Zarei MR, Rad M, Hashemipour M, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Kerman, Iran. *Arch Iran Med* 2008;11(4):364-70.
- Jobe B, Hunter J, Thomas C, editors. Esophageal Tumors: Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 27-38.
- Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol* 2009;15(25):3142-7.
- Noori Dalooi MR. Medical Molecular Genetics in The Third Millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publishing; 2009.
- Noori Dalooi MR. Emery's Elements of Medical Genetics. 5th ed. Tehran: Jame-e-Negar and Salemi Publishing; 2009.
- Hussain S, Bharti AC, Salam I, Bhat MA, Mir MM, Hedau S, et al. Transcription factor AP-1 in esophageal squamous cell carcinoma: alterations in activity and expression during human Papillomavirus infection. *BMC Cancer* 2009;9:329.
- Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut* 2008;57(6):727-33.
- Hu HM, Kuo CH, Lee CH, Wu IC, Lee KW, Lee JM, et al. Polymorphism in COX-2 modifies the inverse association between Helicobacter pylori seropositivity and esophageal squamous cell carcinoma risk in Taiwan: a case control study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:37.
- Früh M, Zhou W, Zhai R, Su L, Heist RS, Wain JC, et al. Polymorphisms of inflammatory and metalloproteinase genes, Helicobacter pylori infection and the risk of oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2008;98(4):689-92.
- Ingravallo G, Dall'Olimo L, Segat D, Fassan M, Mescoli C, Dazzo E, et al. CDX2 hox gene product in a rat model of esophageal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:108.
- Noori Dalooi MR, Yaghubi MM. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer. *Razi J* 1999;11(2):11-112. [Persian]
- Noori Dalooi MR, Yaghubi MM. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer. *Razi J* 1999;11(1):7-27. [Persian].
- An JY, Fan ZM, Gao SS, Zhuang ZH, Qin YR, Li JL, et al. Loss of heterozygosity in multistage carcinogenesis of esophageal carcinoma at high-incidence area in Henan Province, China. *World J Gastroenterol* 2005;11(14):2055-60.
- Noori Dalooi MR, Sharifi M. Transcription suppression by DNA methylation. *J Biol Edu* 2001;15(48):30-9. [Persian]
- Oka D, Yamashita S, Tomioka T, Nakanishi Y, Kato H, Kaminishi M, et al. The presence of aberrant DNA methylation in noncancerous esophageal mucosae in association with smoking history: a target for risk diagnosis and prevention of esophageal cancers. *Cancer* 2009;115(15):3412-26.
- Paulson TG, Galipeau PC, Xu L, Kissel HD, Li X, Blount PL, et al. p16 mutation spectrum in the premalignant condition Barrett's esophagus. *PLoS One* 2008;3(11):e3809.
- Jobe B, Hunter J, Thomas C, editors. Esophageal Tumors: Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 53-60.
- Li LW, Yu XY, Yang Y, Zhang CP, Guo LP, Lu SH. Expression of esophageal cancer related gene 4 (ECRG4), a novel tumor suppressor gene, in esophageal cancer and its inhibitory effect on the tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2009;125(7):1505-13.
- Dai L, Wang K, Zhang J, Lv Q, Wu X, Wang Y. XRCC1 gene polymorphisms and esophageal squamous cell carcinoma risk in Chinese population: A meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2009;125(5):1102-9.
- Sharifi R, Allameh A, Biramijamal F, Mohammadzadeh SH, Rasmi Y, Tavangar SM, et al. Relationship between genetic polymorphism of glutathione S-transferase-p1 and p53 protein accumulation in Iranian esophageal squamous cell carcinoma patients. *Indian J Cancer* 2008;45(1):8-12.
- Tian Y, Luo A, Cai Y, Su Q, Ding F, Chen H, et al. MicroRNA-10b promotes migration and invasion through KLF4 in human esophageal cancer cell lines. *J Biol Chem* 2010;285(11):7986-94.
- Noori Dalooi MR, Alvandi E. Micro RNA: Little but a mysterious method. *Tehran Uni Med J* 1385;64(6):5-19.
- Ye Y, Wang KK, Gu J, Yang H, Lin J, Ajani JA, et al. Genetic variations in microRNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1(6):460-9.
- Jobe B, Hunter J, Thomas C, editors. Esophageal Tumors: Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 93-102.
- Vallböhmer D, Brabender J, Metzger R, Hölscher AH. Genetics in the pathogenesis of esophageal cancer: possible predictive and prognostic factors. *J Gastrointest Surg* 2010;14 Suppl 1:S75-80.
- Noori Dalooi-MR, Shahriar Hesami S. Telomerase and its inhibition in cancer. *Tehran Uni Med J* 1388;67(9):599-607.
- Noori Dalooi MR, Ebrahimzade Vesal R. Molecular genetics, diagnosis, prevention and gene therapy in prostate cancer. *Tehran Uni Med J (TUMJ)* 2009;67(1):1-14.
- Adams L, Roth MJ, Abnet CC, Dawsey SP, Qiao YL, Wang GQ, et al. Promoter methylation in cytology specimens as an early detection marker for esophageal squamous dysplasia and early esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1(5):357-61.
- Li H, Diao TY, Zhou ZY, Yang FY, Ma Q, Li QH. Relationship between the expression of hTERT and EYA4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells with the progressive stages of carcinogenesis of the esophagus. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:145.
- Langer R, Ott K, Specht K, Becker K, Lordick F, Burian M, et al. Protein expression profiling in esophageal adenocarcinoma patients indicates association of heat-shock protein 27 expression and chemotherapy response. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8279-87.
- Jobe BA, Thomas CR, Hunter JG, editors. Esophageal Cancer: Principles and Practice. New York: Demos Med Publishing; 2009. p. 771-82.
- Galipeau PC, Li X, Blount PL, Maley CC, Sanchez CA, Odze RD, et al. NSAIDs modulate CDKN2A, TP53, and DNA content risk for progression to esophageal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2007;4(2):e67.
- Yang CS, Wang X, Lu G, Picinich SC. Cancer prevention by tea: animal studies, molecular mechanisms and human relevance. *Nat Rev Cancer* 2009;9(6):429-39.
- Shimada H, Matsushita K, Tagawa M. Recent advances in esophageal cancer gene therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008;14(1):3-8.

39. Park JC, Moon C. Gene therapy for esophageal cancer. *Cancer Ther* 2008;6:35-46.
40. Noori Dalooi-MR, Nikpur B. Gene therapy in cancer and its advancements. *Razi J* 1999;10(5):9-28. [Persian]
41. Noori Dalooi MR. Gene therapy and its outlook. *J of Iran Urology*. 1373; 1 (4): 65 – 75.
42. Noori Dalooi-MR. Gene therapy and its outlook. *J of Iran Urology*. 1374; 2 (5): 13 – 21.
43. Liu XH, Bai CG, Yuan Y, Gong DJ, Huang SD. Angiopoietin-1 targeted RNA interference suppresses angiogenesis and tumor growth of esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1575-81.
44. Dragovich T, Campen C. Anti-EGFR-targeted therapy for esophageal and gastric cancers: An evolving concept. *J Oncol* 2009;804108.
45. Abuzeid WM, Jiang X, Shi G, Wang H, Paulson D, Araki K, et al. Molecular disruption of RAD50 sensitizes human tumor cells to cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Invest* 2009;119(7):1974-85.
46. Tian Y, Ju JY, Zhou YQ, Liu Y, Zhu LP. Inhibition of alpha-mannosidase Man2c1 gene expression suppresses growth of esophageal carcinoma cells through mitotic arrest and apoptosis. *Cancer Sci* 2008;99(12):2428-34.
47. Weinert BT, Krishnadath KK, Milano F, Pedersen AW, Claesson MH, Zocca MB. Real-time PCR analysis of genes encoding tumor antigens in esophageal tumors and a cancer vaccine. *Cancer Immun* 2009;9:9.
48. Noori Dalooi MR, Ghafrani M. Nanotechnology in laboratory diagnosis and molecular medicine: The importance and outlook. *J Nanotech* 2008;6(123):596-608. [Persian]
49. Noori Dalooi-MR, Ghafrani M. Aptamer technology, a new method in molecular medicine, diagnosis and treatment. *J Nanotech* 2000;7(131):357-62. [Persian]

Molecular genetics and gene therapy in esophageal cancer: *a review article*

Received: November 18, 2010 Accepted: May 17, 2011

Abstract

Mohammad Reza Noori Dalooi
Ph.D.^{1*}
Radin Maheronnaghsh²
Mohammad Kazem Sayyah²

1- Department of Medical Genetics,
Faculty of Medicine, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran Iran.

2- Students of Medicine of Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Background: With approximately 386,000 deaths per year, esophageal cancer is the 6th most common cause of death due to cancer in the world. This cancer, like any other cancer, is the outcome of genetic alterations or environmental factors such as tobacco smoke and gastro-esophageal reflux. Tobacco smoking is a major etiologic factor for esophageal squamous cell carcinoma in western countries, and it increases the risk by approximately 3 to 5 folds. Chronic gastro-esophageal reflux usually leads to the replacement of squamous mucosa by intestinal-type Barrett's metaplastic mucosa which is considered the most important factor causing esophageal adenocarcinoma. In contrast to esophageal adenocarcinoma, different risk factors and mechanisms, such as mutations in oncogenes and tumor suppressor genes, play an important role in causing esophageal squamous cell carcinoma. Molecular studies on esophageal cancers have revealed frequent genetic abnormalities in esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, including altered expression of p53, p16, cyclin D1, EGFR, E-cadherin, COX-2, iNOS, RARs, Rb, hTERT, p21, APC, c-MYC, VEGF, TGT- α and NF- κ B. Many studies have focused on the role of different polymorphisms such as aldehyde dehydrogenase 2 and alcohol dehydrogenase 2 in causing esophageal cancer. Different agents including bestatin, curcumin, black raspberries, 5-lipoxygenase (LOX) and COX-2 inhibitors have been found to play a role in inhibiting esophageal carcinogenesis. Different gene therapy approaches including p53 and p21WAF1 replacement gene therapies and therapy by suicide genes have also been experimented. Moreover, efforts have been made to use nanotechnology and aptamer technology in this regard.

Keywords: Dysplasia, esophageal cancer, gastroesophageal reflux, gene therapy, metaplasia, molecular genetics.

* Corresponding author: Department of
Medical Genetic, Faculty of Medicine,
Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 88953005
email: nooridalooi@sina.tums.ac.ir