ژنتیک مولکولی، تشخیص، پیشگیری و ژن درمانی در سرطان پروستات: *مقاله مروری*

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۰/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۰/۱۶

محمد رضا نوری دلویی*
رضا ابراهیم زاده وصال

گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵
email: nooridaloii@tums.ac.ir

چکیده

پروستات به‌شکل غده‌ای کوچک در زیر مثانه قرار داشته و بخش بالایی مجرای ادراری را در بر می‌گیرد. در کشورهای توسعه‌یافته سرطان پروستات دومین سرطان رایج (پس از سرطان پوست) و دومین سرطان مرگ‌آور (پس از سرطان ریه) در مردان است. چندین مطالعه تجمع خانوادگی از سرطان پروستات را نشان داده‌اند. دلیل اصلی برای این تجمع به ارث بردن ژن‌های درگیر است. سابقهٔ ارثی سرطان پروستات عامل مهمی در ابتلا به این سرطان است. ژن گیرنده آندروژن نقش مهمی در بروز و پیشرفت سرطان پروستات دارد. همچنین ژن‌های AR، CYP17، SRD5A2، HSD3B1 و HSD3B2 در متابولیسم آندروژن و تکثیر سلولی در پروستات جایگاه ویژه‌ای دارند. برخی چند شکلی‌ها در این ژن‌ها با افزایش خطر سرطان پروستات همراه است. شماری از ژن‌ها که در پروستات بیان می‌شوند و عمدتاً در ارتباط با تولید مایع منی هستند با سرطان پروستات هم در ارتباط می‌باشند. تغییرات اپی ژنتیک، به‌ویژه هیپرمتیلاسیون DNA در نواحی پروموتر نقش مهمی در کاهش بیان ژن‌های مهمی برای مراقبت و پیشگیری از بروز سرطان پروستات دارند. شماری از تغییرات مولکولی و ژنتیکی در سرطان پروستات مشاهده شده است. ژن‌های مهارکننده متاستاز هم در سرطان پروستات شناخته شده‌اند. در این مقاله‌مروری، با استفاده از ده‌ها منبع‌معتبر و جدید، تازه‌ترین یافته‌ها پیرامون ژنتیک مولکولی، پیشگیری و به‌ویژه ژن درمانی در سرطان پروستات ارایه شده است.

کلمات کلیدی: ژنتیک مولکولی، تشخیص، پیشگیری، ژن درمانی، سرطان پروستات.

مقدمه

پروستات (Prostate) به‌شکل غده‌ای کوچک در زیر مثانه قرار داشته و بخش بالایی مجرای ادراری را در بر می‌گیرد. در کشورهای توسعه‌یافته سرطان پروستات دومین سرطان رایج (پس از سرطان پوست) و دومین سرطان مرگ‌آور (پس از سرطان ریه) در مردان است. از هر شش مرد یک نفر به این سرطان مبتلا می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژی (مردم همه‌گیر شناسی) نشان داده‌اند که عامل‌های وراثتی در بروز این بیماری در ۱۰٪ موارد نقش دارند.[۱و۲] بیشترین فراوانی سرطان پروستات در آفریقا و کمترین میزان آن در جمعیت آسیایی دیده می‌شود. چندین مطالعه تجمع خانوادگی از سرطان پروستات را نشان داده‌اند. دلیل اصلی برای این تجمع به ارث بردن ژن‌های درگیر است. اولین جایگاه ژنی که در ارتباط با سرطان پروستات شناخته شد، جایگاه- ۱ سرطان ارثی پروستات Hereditary Prostate Cancer locus-1 (HPC1) بود که آلل نامزد آن است. پس از این کشف چندین ژن نامزد دیگر هم شناخته شده‌اند، اگرچه که بیشتر آنها به‌دلیل فراوانی پایین از اهمیت کمتری برخوردار هستند.[۳و۴] اکثر تومورهای پروستات آدنوکارسینوما هستند. سابقهٔ ارثی سرطان پروستات عامل مهمی در ابتلا به این سرطان است. عامل‌های ارثی در درصد کمی (۱۰٪) از موارد سرطان پروستات درگیر می‌باشند و معمولاً با شروع زودرس آن همراه هستند. در مردان، افزایش سطح آندروژن همراه با افزایش خطر سرطان پروستات است. ژن گیرنده آندروژن نقش مهمی در بروز و پیشرفت سرطان پروستات دارد. همچنین ژن‌های AR، CYP17، SRD5A2، HSD3B1 و HSD3B2 در متابولیسم آندروژن و تکثیر سلولی در پروستات جایگاه ویژه‌ای دارند. برخی چندشکلی‌ها در این ژن‌ها با افزایش خطر سرطان پروستات همراه است. جهش در گیرنده آندروژن تقریباً در همه موارد سرطان پروستات دیده می‌شود، و راه‌کارهای درمانی برای این سرطان بر کاهش یا حذف اتصال تستوسترون به گیرنده آندروژن تاکید دارند.[۵-۸] شماری از ژن‌ها که در

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

پروستات بیان می‌شوند و عمدتاً در ارتباط با تولید مایع منی هستند با سرطان پروستات هم در ارتباط می‌باشند. چندین ژن در بازوی کوتاه کروموزوم هشت به‌عنوان نامزدی برای نقش سرکوب‌کنندگی تومور آزمایش شده‌اند که امید بخش‌ترین آنها NKX3-1 می‌باشد. این ژن در اپی تلیوم پروستات طبیعی بیان می‌شود، اما در سلول‌های توموری پروستات بیان آن کاهش یافته است. همچنین ژن PTEN بر روی کروموزوم ۱۰ (10q23) در تقریباً یک‌سوم سرطان‌های پروستات جهش یافته است. همچنین غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مانند TP53, RB1, CDKN2A در مراحل اولیه سرطان به‌ندرت دیده می‌شوند، و معمولاً در مراحل پیشرفت تومور و متاستاتیک دیده می‌شوند.[۹-۱۲] تغییرات اپی ژنتیک، به‌ویژه هیپرمتیلاسیون DNA در نواحی پروموتر نقش مهمی در کاهش بیان ژن‌های مهمی برای مراقبت و پیشگیری از بروز سرطان پروستات دارند. شماری از تغییرات مولکولی و ژنتیکی در سرطان پروستات مشاهده شده است. این موارد در شروع و پیشرفت سرطان پروستات نقش دارند. ژن‌های مهار کننده متاستاز هم در سرطان پروستات شناخته شده‌اند. هیپرمتیلاسیون نواحی پروموتر برخی ژن‌ها که در آپوپتوز نقش دارند نیز در سرطان پروستات شناخته شده‌اند.[۱۳-۱۸] سرطان پروستات، در واقع حضور سلول‌های سرطانی در این عضو، به‌دلیل افزایش آندروژن و غدد فوق کلیوی است که موجب انسداد در دستگاه ادراری می‌شود. علایم هشدار دهنده اصلی سرطان پروستات عبارتند از: ادرار کردن پی‌در پی یا دشوار، جاری شدن ضعیف ادرار، عدم توانایی در ادرار، بی‌اختیاری ادراری، جریان منقطع و ضعیف ادرار، وجود خون در ادرار، خروج منی همراه با درد، درد مداوم بخش پایین کمر و ناتوانی جنسی.[۱] در کشورهای توسعه‌یافته سرطان پروستات دومین سرطان رایج (پس‌از سرطان پوست) و دومین سرطان مرگ‌آور (پس‌از سرطان ریه) در مردان است. از هر شش مرد یک نفر به این سرطان مبتلا می‌شود. مستقل از جنس و منشاء نژادی احتمالاً قوی‌ترین خطر عامل شناخته شده در این مورد سابقه ابتلاء خانوادگی است. سرطان پروستات رایج‌ترین سرطانی است که در مردان آمریکایی تشخیص داده می‌شود. احتمال اینکه یک مرد که سیگار هم مصرف نمی‌کند به سرطان پروستات مبتلا شود نسبت به سرطان‌های دیگر حدود ۱۷٪ بیشتر است. مطالعات اپیدمیولوژی (مردم همه‌گیر شناسی) نشان داده‌اند که عامل‌های وراثتی در بروز این بیماری در ۱۰٪ موارد نقش دارند.[۲] بیشترین فراوانی سرطان پروستات در آفریقا و کمترین میزان آن در جمعیت آسیایی دیده می‌شود. چندین مطالعه تجمع خانوادگی از سرطان پروستات را نشان داده‌اند.[۳] دلیل اصلی برای این تجمع به ارث بردن ژن‌های درگیر است، که برخی از این ژن‌ها نفوذ بالایی را نشان می‌دهند در حالی که سایر ژن های درگیر چندشکلی و نفوذ پایینی دارند. اولین جایگاه ژنی که در ارتباط با سرطان پروستات شناخته شد، جایگاه- ۱ سرطان ارثی پروستات (HPC1) بود که آلل نامزد آن است.[۴] پس از این کشف چندین ژن نامزد دیگر هم شناخته شده‌اند، اگرچه که بیشتر آنها به‌دلیل فراوانی پایین از اهمیت کمتری برخوردار هستند. ژن‌هایی که به نحو قابل توجهی با سرطان پروستات خانوادگی ارتباط دارند شامل: EPAC2, RNASEL CHEK2, CAPZB, vitamin D receptor, PON1 و MSR1 هستند. همچنین، جهش در رده زایای ژن BRCA2 می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش دهد. تفاوت اصلی در میزان بروز سرطان پروستات بین مردان در کشورهای‌توسعه‌یافته و در کشورهای آسیایی، انعکاسی از تفاوت‌های مهم در شیوه زندگی آنها است. رژیم غذایی، الگوی رفتارهای جنسی، مصرف الکل، برخورد با پرتوهای فرا بنفش، عامل‌های مهمی در این خصوص می‌باشند. مردان ژاپنی از غذاهای کم‌چرب به‌همراه غذاهایی که مقدار سویای بالا دارند استفاده می‌کنند که این نوع غذاها غلظت بالایی از فیتواستروژن دارند که فیتواستروژن موجود در سویا نقش محافظتی مهمی در سرطان پروستات دارا است.[۵] اکثر تومورهای پروستات آدنوکارسینوما هستند، که خصوصیات مشترک زیادی با سرطان‌های رایج اپی‌تلیال، مانند سرطان پستان و کولون دارند.[۶]

۱) وراثت خانوادگی: سابقهٔ ارثی سرطان پروستات عامل مهمی در ابتلا به این سرطان است. سابقهٔ سرطان پروستات در اعضای نزدیک و درجه اول خانواده از جمله پدر و برادر احتمال ابتلا به آن‌را افزایش می‌دهد. عوامل ارثی در درصد کمی (۱۰٪) از موارد سرطان پروستات درگیر می‌باشند و معمولاً با شروع زودرس آن همراه هستند. چندین مطالعه، همراهی بین سرطان پستان و پروستات را شناسایی کرده‌اند، اگرچه که اساس مولکولی این ارتباط هنوز شناخته نشده است.[۷]

۲) سن: یکی از خصوصیات مشخص سرطان پروستات همراهی ویژه آن با دوران سالمندی است، در واقع سالخوردگی یکی از عامل‌های خطر مهم برای سرطان پروستات است. از هر ۹ مرد با سن بالای ۶۵ سال یک مرد به این سرطان مبتلا می‌شود.[۸]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

۳) عامل‌های هورمونی: هورمون‌های مردانه (آندروژن‌ها) و به‌ویژه «دی هیدروکسی تستوسترون» که از تستوسترون ایجاد می‌شود و فعال‌تر از آن است، نقش مهمی در رشد و گسترش سلول‌های سرطانی پروستات ایفا می‌کنند. هورمون‌های مردانه از بیضه‌ها و غدد فوق کلیه ترشح می‌شوند. این سرطان در مردانی که پیش از بلوغ اخته (برداشتن بیضه‌ها) شده‌اند، دیده نشده است که خود بر نقش هورمون‌های مردانه در ایجاد این سرطان دلالت دارد.[۹]

۴) نژاد: چنانچه که اشاره شد این بیماری در سیاه‌پوستان آمریکا بیشتر از هر نژاد دیگری دیده می‌شود. به نحو دقیق مشخص نیست که علت این تفاوت‌های نژادی مربوط‌به عامل‌های ژنتیکی، محیطی و یا ترکیبی از این دو باشد. شیوع سرطان‌های تصادفی پروستات در همه نژادها برابر است که این امر نشان می‌دهد تفاوت‌های نژادی در رشد ضایعه بیش‌از ایجاد اولیهٔ آن نقش دارد. افرادی‌که از نواحی کم‌خطر به‌نواحی پر خطر مهاجرت می‌کنند همچنان شانس ابتلای کم‌تری را خواهند داشت، اما در نسل بعدی خطر بیماری در حد متوسط خواهد بود.[۱۰]

۵) رژیم غذایی: حدود یک‌سوم افراد مبتلا به سرطان پروستات را مردان چاق تشکیل می‌دهند و در بیشتر موارد زمانی بیماری آنان آشکار می‌شود که در مراحل پیشرفته‌ای قرار دارد و به‌همین دلیل آنها بیشترین قربانیان این بیماری هستند. استفاده بیش از حد از چربی‌های جانوری موجب افزایش خطر ابتلا به این بیماری خواهد شد.[۱۱]

۶) عوامل‌محیطی: رژیم غذایی و عوامل‌محیطی نقش‌مهمی در سرطانی شدن غده پروستات دارند. مصرف سبزی‌ها و میوه‌ها اثر حفاظتی از بروز سرطان پروستات دارد، عامل‌های شیمیایی سرطان‌زا (تماس با عوامل شغلی و محیطی شانس بروز سرطان را بیشتر می‌کند، مشاغلی که شانس بروز سرطان را بیشتر می‌کنند شامل کارگرانی که با کودها، بافتنی‌ها و لاستیک سر و کار دارند. همچنین تماس با بطری‌های حاوی کادمیوم و ویروس‌ها در بروز سرطان پروستات موثر است.[۱۲]

انواع سلول‌های اپی‌تلیال پروستات و ارتباط آنها با سرطان پروستات: در بافت اپی‌تلیوم پروستات و بر اساس خصوصیات ریخت‌شناسی، دست‌کم سه نوع مشخص سلول قابل تشخیص هستند. از این میان سلول‌های ترشحی لومینال اغلب سلول‌ها را تشکیل می‌دهند، این سلول‌ها وابسته به آندروژن هستند و پروتئین‌های ترشحی پروستات را تولید می‌کنند. از جهت مولکولی، سلول‌های لومینال با بیان گیرنده آندروژن، همچنین سیتوکراتین‌های هشت و ۱۸ و نشانگر سطح‌سلولی CD 57 مشخص می‌باشند. دومین دسته‌از سلول‌ها مربوط به سلول‌های غشاء پایه غده پروستات است. این سلول‌ها سیتوکراتین‌های ۵، ۱۴، CD44 و همچنین به‌میزان اندکی گیرنده آندروژن را بیان می‌کنند، اگرچه این سلول‌ها پروتئین‌های ترشحی پروستات را تولید نمی‌کنند. سلول‌های غشاء پایه عامل‌هایی را می‌سازند که DNA را از آسیب محافظت می‌کند. سلول‌های نورو اندوکرین سومین نوع سلول‌های اپی‌تلیال پروستات می‌باشند، این سلول‌ها علائمی را برای رشد سلول‌های‌لومینال فراهم می‌کنند. سلول‌های نورو اندوکرین سلول‌هایی غیروابسته به آندروژن هستند که در سرتاسر غشاءپایه گسترده شده‌اند و کروموگرانین A، سروتونین و برخی نورو پپتیدهای دیگر را تولید می‌کنند. در پروستات طبیعی سلول‌های نوروآندوکرین جمعیت اندکی از سلول‌ها را تشکیل می‌دهند، اما تجمع سلول‌های نورو اندوکرینی نشانه مهمی از شکل‌های تهاجمی سرطان پروستات است.[۱۳]

هورمون‌های‌استروئیدی، گیرنده آندروژن و سرطان: در مردان، افزایش سطح آندروژن همراه با افزایش خطر سرطان پروستات است. ژن گیرنده آندروژن نقش مهمی در بروز و پیشرفت سرطان پروستات دارد. همچنین ژن‌های AR، CYP17، SRD5A2، HSD3B1 و HSD3B2 در متابولیسم آندروژن و تکثیر سلولی در پروستات جایگاه ویژه‌ای دارند. برخی چندشکلی‌ها در این ژن‌ها با افزایش خطر سرطان پروستات همراه است. گیرنده آندروژن به تستوسترون متصل می‌شود و تنظیم‌کننده رونویسی از ژن‌های پاسخ دهنده به آندروژن است، که بسیاری از این ژن‌ها تحریک‌کننده تکثیر سلول و رشد بافت هستند. جهش در گیرنده آندروژن تقریباً در همه موارد سرطان پروستات دیده می‌شود، و راه‌کارهای درمانی برای این سرطان بر کاهش یا حذف اتصال تستوسترون به گیرنده آندروژن تاکید دارند.[۱۴] در قلمرو انتهای آمینی ژن گیرنده آندروژن، یک چندشکلی همراهی با افزایش خطر سرطان پروستات دیده می‌شود که به‌شکل توالی‌های تکراری CAG می‌باشد. تعداد این تکرارها در بین گروه‌های نژادی مختلف، تفاوت دارد و این تفاوت با بروز و پیشرفت سرطان پروستات مرتبط است. در واقع هر چه تعداد این تکرارها کمتر باشد، خطر ابتلا به سرطان پروستات بیشتر می‌شود.[۱۵] با وجود اینکه پروستات در خانم‌ها تکامل پیدا نمی‌کند، اما گیرنده آندروژن در بافت‌های متفاوتی بروز می‌یابد و سطح بیان آن با چندین نوع سرطان ارتباط دارد. بیان گیرنده آندروژن در درصد بالایی از نمونه‌های توموری (تا ۹۵٪) سرطان تخمدان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

مشاهده شده است. آندروژن‌ها تکثیر سلولی را در تخمدان افزایش داده و میزان مرگ سلولی را پایین می‌آورند. زنانی با سطح بالای آندروژن‌ها در خون، در معرض خطر سرطان تخمدان هستند.[۱۶]

ژن‌های درگیر در غده پروستات: شماری از ژن‌ها که در پروستات بیان می‌شوند و عمدتاً در ارتباط با تولید مایع منی هستند با سرطان پروستات هم در ارتباط می‌باشند، که مهم‌ترین آنها در جدول ۱ آمده است.[۱۷] بسیاری از این ژن‌ها با تومورهای دیگر نیز در ارتباط هستند. کالیکرین ۲ (KLK2) و پادگن ویژه پروستات (Prostate Specific Antigen) نقش اساسی در بروز این سرطان دارند. برخی چند شکلی‌ها در این ژن‌ها موجب افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات می‌شود. ژن TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) به‌عنوان ژن نامزد مهمی در سرطان پروستات شناخته شده است که افزایش بیان در بافت اپی‌تلیوم پروستات نئوپلاستیک دارد.[۱۸] همچنین ژن PSP94، (Prostatic secretory protein of 94) یکی از اصلی‌ترین پروتئین‌های ترشحی در غده پروستات است و در مایع منی به‌میزان بالایی وجود دارد. این پروتئین همچنین در بافت پستان و تخمدان در خانم‌ها نیز بیان می‌شود. برخی مطالعات بر این نکته تاکید دارند که این پروتئین نقش مهار کننده توموری دارد. در بافت توموری پروستات بیان این پروتئین کاهش یافته است.

ژن‌های سرکوب‌کننده تومور و غیر فعال شدن آنها در سرطان پروستات: ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مانند RB1 عموماً غیر فعال شدن هر دو آلل را نشان می‌دهند. دو جایگاه مشخص برروی کروموزوم هشت (8p12-22 & 8p23) در اغلب موارد حذف‌های کروموزومی و آللی را در سرطان پروستات نشان می‌دهند. چندین ژن در بازوی کوتاه کروموزوم هشت به‌عنوان نامزدی برای نقش سرکوب کنندگی تومور آزمایش شده‌اند که امید بخش‌ترین آنها NKX3-1 می‌باشد. این ژن در اپی‌تلیوم پروستات طبیعی بیان می‌شود، اما در سلول‌های توموری پروستات بیان آن کاهش یافته است. همچنین ژن PTEN بر روی کروموزوم ۱۰ (10q23) در تقریباً یک‌سوم سرطان‌های پروستات جهش یافته است. این ژن آنزیمی را کد می‌کند که وظیفه دفسفریله کردن و غیر فعال نمودن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴، ۵ تری فسفات (یک مولکول پیامبر ثانویه است که از فعال شدن فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات کیناز به‌دنبال اتصال عامل‌های رشد مانند IGF-I به گیرنده به‌وجود می‌آید) را بر عهده دارد. فسفاتیدیل اینوزیتول تری فسفات فعال‌کننده پروتئین کیناز AKT است. ارسال علامت از پروتئین کیناز AKT به مهار آپوپتوز و افزایش تکثیر سلولی منجر می‌شود. همچنین غیرفعال شدن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مانند TP53, RB1, CDKN2A در مراحل اولیه سرطان به‌ندرت دیده می‌شوند، و معمولاً در مراحل پیشرفت تومور و متاستاتیک دیده می‌شوند.[۱۹]

هیپرمتیلاسیون پروموتر جزایر CpG: انحراف از متیلاسیون طبیعی در برخی از ژن‌ها، مکانیسم رایجی در بروز سرطان است. مکانیسمی که از آن به‌عنوان تغییرات اپی‌ژنتیک نام برده می‌شود.[۲۰] خاموشی ژنی که کد کننده رده pi از گلوتاتیون- S ترانسفراز (GSTP1) است با افزایش متیلاسیون در ناحیه پروموتر آن با سرطان‌زایی غده پروستات ارتباط دارد. آنزیم گلوتاتیون- S ترانسفراز می‌تواند سرطان‌زاهای الکترو-فیلیک و مواد اکسیدانت موجود در محیط را که موجب صدمه به DNA و ایجاد جهش می‌شوند خنثی کند.[۲۱] متیلاسیون پروموتر ژن GSTP1 در تشخیص مولکولی سرطان پروستات در مایعات بدن مانند ادرار و اسپرم استفاده می‌شود. ژن‌های دیگری هم در بسیاری از موارد سرطان‌های پروستات شناسایی شده‌اند که ناحیه پروموتر آنها متیله می‌باشد؛ که EDNRB، کد کننده گیرنده اندوتلین B (Endothelin B)؛ CD44، یک مولکول اتصالی سطح سلولی با مهار کننده فعالیت متاستازی؛ ER-α، کدکننده گیرنده استروژن α و ER-β، کدکننده گیرنده استروژن β از آن جمله‌اند.[۲۲] تغییرات اپی‌ژنتیک، به‌ویژه هیپرمتیلاسیون

جدول-۱: ژن‌های بیان‌شده و ارتباط با تولید مایع‌منی و سرطان پروستات

	همراهی با سرطان
KLK2	بیان افزایش یافته در سرطان پروستات
KLK2	خطر افزایش یافته از سرطان پروستات
PSA	افزایش مهاجرت سلول توموری
ACPP	بیان افزایش یافته در سرطان پروستات
PSP94	کارکرد بازدارندگی تومور
GRP	افزایش رشد تومور
PIP	بیان افزایش یافته در سرطان پروستات
TMPRSS2	افزایش بیان در سرطان‌پروستات، درگیر در سرطان‌پروستات ارثی
TGM4	حذف همبستگی با پیشرفت سرطان پروستات
DBI	بیان افزایش یافته در پروستات، مغز و سرطان کبد
SRC-1	افزایش رشد سلول سرطان پروستات
ELAC2	خطر سرطان پروستات ارثی
CDC37	بالا رفتن تکثیر سلول، افزایش بقایی سلول
MTA1	بیان افزایش یافته در سرطان پروستات

Kallikrein 2 (KLK2), Prostate specific Antigen (PSA orKLK3) Prostate Acid Phosphatase (ACPP), Microseminoprotein (PSP94 or MSMB) Gastrin-Releasing Peptide (GRP), Prolactin-Induced Protein (PIP) Transmembrane Protease Serine 2 (TMPRSS2) Transglutaminase 4 (TGM4), Diazapim Binding Inhibitor (DBI).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

DNA در نواحی پروموتر نقش مهمی در کاهش بیان ژن‌های مهمی برای مراقبت و پیشگیری از بروز سرطان پروستات دارند.[۲۳]

تغییرات مولکولی در سرطان پروستات: شماری از تغییرات مولکولی و ژنتیکی در سرطان پروستات مشاهده شده است. این موارد در شروع و پیشرفت سرطان پروستات نقش دارند (جدول ۲).[۲۴]

تغییر ژن‌های مهار کننده متاستاز در سرطان پروستات: برای اینکه سلول‌های سرطانی به جایگاه دور دست‌تری از مکان اصلی خود متاستاز پیدا کنند باید بتوانند به بافت استرومای پیرامون خود حمله کرده و پس از نفوذ در آن، توسط خون به نقطه دور دست‌تری منتقل شده و دوباره در این مکان جدید به رشد و تکثیر خود ادامه دهند. چندین ژن که فرآورده‌های پروتئینی آنها در تهاجم و متاستاز سرطان پروستات درگیر هستند شناخته شده است. برای نمونه بیان غیرطبیعی و یا کاهش بیان E-cadherin با مراحل پیشرفته در سرطان پروستات همراه است.[۲۵] در برخی موارد در سرطان پروستات کادهرین‌های دیگر هم، دچار تغییر در بیان می‌شوند. برای نمونه، بیان ژن CD44 در مراحل‌پیشرفته و متاستازی سرطان‌پروستات کاهش یافته است که مکانیسم آن، افزایش متیلاسیون ناحیه پروموتر این ژن است. تغییر در بیان مولکول‌های چسبنده دیگری نیز در این سرطان دیده می‌شود، از جمله از بین رفتن بیان لامینین V، کلاژن VII، اینتگرین-β4 گزارش شده است. به استثنای CD44، ژن‌های مهار کننده متاستاز دیگری نیز

جدول-۲: ژن‌های پیشنهاد شده درگیر در شروع و یا پیشرفت سرطان پروستات

ژن	کارکرد
جهش‌های منتهی به کاهش فعالیت	
MS	ضد عفونت، گیرنده گندیده خوار
RNASEL	ضد عفونت، آپوپتوز
ELAC2	هیدرولاز وابسته به فلز
هیپرمتیلاسیون ناحیه پروموتر منتهی به خاموشی ژن	
GSTP1	سم‌زدایی سرطان‌زا
از دست رفتن هتروزیگوتی و جهش‌های نقطه‌ای	
PTEN	بقای سلولی و تکثیر
TP53 (also P53)	بقای سلولی و تکثیر، پایداری ژنوم
از دست رفتن هتروزیگوسیتی و ناکافی بودن هاپلوییدی	
NKX3-1	تمایز سلولی و تکثیر
CDKN1B (P27KIP1)	تکثیر سول
جهش‌های نقطه‌ای	
COPEB (also KLR6)	تنظیم کننده رونویسی
AR	تکثیر سلولی، بقا و تمایز
تقویت و ازدیاد ژنی	
AR	تکثیر سلولی، بقا و تمایز
افزایش بیان در سطح mRNA و پروتئین	
HTERT	نامیرایی سلولی
HPN	پروتئاز تراشامه‌ای
FASN	سنتز اسید چرب
AMACR	متابولیسم اسید چرب، زنجیره شاخه‌دار
EZH2	مهارکننده رونویسی، تکثیر سلول
MYC	تکثیر سلول
BCL2	بقای سلول
چندشکلی‌های اثرگذار در خطر سرطان پروستات	
AR	تکثیر سلولی، بقا و تمایز
CYP17	متابولیسم آندروژن
SRD5A2	متابولیسم آندروژن

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

مانند RMS1، KAL1، NME23، MAPSIN، KISS1 و MAP2K4 هم در سرطان پروستات شناخته شده‌اند. هیپر متیلاسیون نواحی پروموتر برخی ژن‌ها که در آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) نقش دارند نیز در سرطان پروستات شناخته شده‌اند (جدول ۳).[۲۶]

تشخیص سرطان پروستات: معاینه غده پروستات توسط معاینه انگشتی رکتوم (Digital rectal examination) از الگوهای غربالگری سرطان پروستات است. در این روش پزشک از طریق مقعد، غده پروستات را معاینه می‌کند. وجود سطح خشن و نامنظم بافت از علایم هشدار دهنده سرطان پروستات محسوب می‌شود. تومورهای سرطانی پادگن‌های مشخصی را تولید می‌کنند که ممکن است با آزمایش خون کشف شوند. در حال حاضر تشخیص بر پایه آزمون‌های هیستوپاتولوژیکی و یا نمونه‌های سیتولوژی از غده پروستات است.[۲۷] جدی‌ترین عارضه پس از بیوپسی از پروستات عفونت‌های مجاری ادراری یا سپسیس (Sepsis) است. پیشگیری با مصرف آنتی بیوتیک پیشنهاد شده است، با این حال حدود ۰/۵ تا ۱٪ بیماران پس از بیوپسی دچار عفونت می‌شوند. تشخیص سریع سرطان پروستات با اندازه گیری پادگن ویژه پروستات Prostate Specific Antigen (PSA) از آزمایش‌های غربالگری این بیماری است. در بیمارانی که به سرطان پروستات مبتلا هستند، مقدار این پادگن در سطح بالاتری است. شایان ذکر است که تنها سطح PSA در آزمایش خون فرد، نمایانگر ابتلا به سرطان پروستات نیست. در برخی از موارد عفونت و یا بزرگی خوش‌خیم حجم غده پروستات می‌تواند سبب افزایش میزان PSA در خون شود. از این رو، ترکیب معاینه مقعد توأم با تعیین سطح PSA خون روش دقیق‌تری برای تشخیص سرطان پروستات است. در مراحل بعدی آزمون‌های دیگری مانند تصویرنگاری مغناطیسی Magnetic Resonance Imaging (MRI)، سونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری Computer Tomography (CT) و نمونه‌برداری از غده نیز انجام می‌گیرد.[۲۸]

پادگن ویژه پروستات: این نوع پادگن یک سرین پروتئاز است که اولین بار در علوم جنایی به‌عنوان نشانگری برای منی انسان استفاده شد. سپس نشان داده شد که این آنزیم در سرم انسان قابل اندازه‌گیری است و گزارش شد که PSA از بافت سرطانی پروستات ۱۰ برابر بیشتر نسبت به بافت طبیعی به درون خون ترشح می‌شود. در سال ۱۹۹۴ سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) این پادگن را به‌عنوان نشانگری برای تشخیص زودرس سرطان پروستات پذیرفت. پیش از آن اکثر سرطان‌های پروستات با ماساژ پروستات با انگشت از راه مقعد و بررسی ترشحات پروستات انجام می‌گرفت. بررسی مقدار این پادگن راحت‌تر و غربالگری برای سرطان پروستات را در مراحل زودتری نشان می‌دهد. حد آستانه‌ای پادگن ویژه پروستات بالاتر از ۴ng/ml در نظر گرفته می‌شود. اگرچه در برخی موارد مردانی با PSA<۴ng/ml، شواهد بافت‌شناختی در ارتباط با سرطان پروستات دارند. پادگن ویژه پروستات در موارد پرسلولی خوش‌خیم پروستات Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) و یا حتی ماساژ پروستات نیز افزایش می‌یابد که استفاده از آن را به عنوان نشانگری ویژه برای

جدول-۳: هیپر متیلاسیون در ناحیه پروموتر برخی از ژن‌های درگیر در آپوپتوز در سرطان پروستات

نماد ژن	نقش در آپوپتوز	فراوانی متیله شدن
Intrinsic pathway XAF1	Interferes with the caspase-inhibiting activity of XIAP	Methylated in prostate cancer cell lines LNCaP (left supraclavicular lymph node metastasis), PC3 (bone metastasis) and DU145 (brain metastasis) 35% primary prostate cancers 0% BPH
CRBP1	Promotes apoptosis via up-regulation of ATRA synthesis	34–42.2% prostate adenocarcinomas 2.8% normal prostate 0% BPH
FHIT	FHIT-induced apoptosis may be a result of BAK up-regulation	15% prostate cancer 0% non-malignant prostate tissue (BPH prostatis and histologically non-malignant tissue adjacent to tumor)
DCR1, DCR2	Decoy receptors that fail to induce apoptosis upon TRAIL binding	50% prostate cancer 0% histologically non-malignant tissue adjacent to tumor
Extrinsic pathway TMS1	Induces apoptosis in caspase-dependent manner	Methylated in prostate cancer cell lines LNCaP, DU145, PC3, MDAPCa2b (Bone metastasis) and LAPC4 (derived from Human prostate xenograft). 47–65% primary prostate cancer 64% HGPIN 3–28% non-malignant tissue adjacent to tumor
FAS	Death receptor for the Fas ligand and induces apoptosis via indirect cleavage of caspase-8	Methylated in metastatic prostate cancer cell line DU145 12.5% prostate cancer
P53 signalling pathway RPRM	Inhibits Cdc2-cyclin b1 activity	54% prostate cancer 28% non-malignant prostate tissue (BPH, histologically normal adjacent tissue)
GLIPR1	p53 target gene	

XIAP, X-linked mammalian inhibitor of apoptosis protein; BPH, benign prostatic hyperplasia; ATRA, all-trans-retinoic acid; BAK, BCL-2-antagonist/killer; TRAIL, TNF-related apoptosis inducing ligand; HGPIN, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

تشخیص سرطان پروستات محدود می‌کند.[۲۹]

روش‌های مرسوم پیشگیری از سرطان پروستات: پیشگیری متکی بر روش‌های متعددی، مشتمل بر موارد زیر است:[۳۰و۳۱]

الف) رژیم غذایی و سرطان پروستات: بخش قابل‌توجهی از پیشگیری سرطان پروستات بر تغذیه متمرکز بوده و عوامل اصلی عبارتند از:

۱) چربی: نرخ ابتلا به سرطان پروستات از هر کشور به کشور دیگر به شدت متفاوت است، بالاترین تعداد مربوط به کشورهایی است که مردم آن بیشتر از غذاهای چرب استفاده می‌کنند. ۲) ماهی. ماهی غنی از اسیدهای چرب غیراشباع بوده و برعلیه سرطان پروستات و بیماری‌های دیگر عمل می‌کند. ۳) مصرف میوه و سبزی به‌دلیل دارا بودن موادی با خاصیت آنتی‌اکسیدان در پیشگیری از سرطان موثر است. ۴) مصرف کمتر غذاهای حاوی چربی اشباع‌شده و کلسترول. ۵) پرهیز از مصرف نوشیدنی‌های الکلی. ۶) مصرف روزانه سلنیوم یا ویتامین E و یا هر دو، می‌تواند از بروز سرطان پروستات جلوگیری کند. ۷) برخی داروهای خاص، و مواد شیمیایی مانند کادمیوم و آرسنیک قادرند خطر ابتلا به سرطان پروستات را افزایش دهند.

ب) پیشگیری دارویی: معمولاً برای درمان بزرگی پروستات یا Benign Prostate Hyperplasia (BPH) دارویی به نام فیناستراید (finasteride) تجویز می‌شود. این دارو احتمال بروز سرطان پروستات را تا ۲۵٪ کاهش می‌دهد. با این حال در مردانی که از این دارو استفاده می‌کنند احتمال بروز عوارضی چون ناتوانی یا کاهش میل جنسی و رشد پستان وجود دارد که پس از قطع دارو برطرف می‌شود. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی یا NSAIDS، نیز ممکن است از بروز سرطان پروستات و از ترشح آنزیمی به نام سایکلو اکسیژناز یا COX از سلول‌های سرطانی پروستات، جلوگیری کنند.[۳۲]

راه‌کارهای مرسوم درمانی سرطان پروستات:

۱) جراحی: برداشتن کامل غده پروستات یا پروستاتکتومی.[۳۳]

۲) جراحی سرد یا سرما درمانی: در این روش پزشک با انداختن سوند درون غده پروستات از راه شکاف کوچکی بین مقعد و کیسه حاوی بیضه‌ها نیتروژن مایع را به غده پروستات هدایت و با انجماد بافت انهدام سلول‌های سرطانی را در پی دارد. سرما درمانی روشی موثر برای درمان مراحل اولیه بیماری است. احتمال آسیب‌دیدگی مثانه و التهاب دستگاه تناسلی از عوارض جانبی این روش است.

۳) شیمی‌درمانی: این‌داروها منجر به‌انهدام سلول‌های‌سرطانی‌می‌شود.[۳۴]

۴) پرتو درمانی: در این روش کل غده را با دوز بالای اشعه درمان می‌کنند. خطر در این روش درمانی بالا است. پیش از درمان معمولاً MRI و CT برای اطلاع از حجم تومور انجام می‌شود. تابش پرتو به محل تومور به دو شکل درونی و بیرونی انجام می‌گیرد:[۳۵]

الف) پرتو درمانی بیرونی: در این روش پرتو از چند زاویه متفاوت از بیرون از بدن به تومور هدایت می‌شود. این روش کاملاً بدون درد است و به‌مدت هفت تا هشت هفته ادامه می‌یابد. اثرات پرتو ممکن است واکنش‌های پوستی به‌شکل التهاب، خارش، سوزش، ترشح یا پوسته پوسته شدن پوست را به‌دنبال داشته باشد. تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی و آسیب‌های عروقی و تنفسی می‌تواند از دیگر عوارض جانبی پرتو درمانی باشد. همچنین پرتو درمانی ممکن است موجب مهار سیستم خونساز بدن و کاهش گلبول‌های سفید و ضعف سیستم ایمنی بدن و سرانجام بروز عفونت شود.

ب) پرتو درمانی درونی (براکی تراپی): این روش رساندن مستقیم مقدار زیادی پرتو به ضایعه بدخیم از طریق کاشتن مواد یونیزان در بدن بیمار در اتاق عمل می‌باشد.[۳۶]

۵) آندروژن درمانی: رشد و تمایز غده پروستات در خلال تکامل بستگی به آندروژن‌های تستوسترون و دی هیدروتستوسترون دارد. اگرچه، پس از بلوغ این نیاز برطرف می‌شود. در تغییرات بدخیم پروستات، رشد وابسته به آندروژن دوباره آغاز می‌شود. اثرات سلولی آندروژن توسط گیرنده آندروژن اعمال می‌شود که سرانجام به استیله شدن هیستون‌ها و رونویسی چندین ژن منجر می‌شود. نظر به اینکه رشد سلول‌های سرطان پروستات در آغاز وابسته به آندروژن است، درمان بر اساس آندروژن شامل حذف کردن آندروژن‌های در گردش خون است. این عمل می‌تواند با جراحی یا اخته کردن حاصل شود. همچنین می‌توان به‌شکل استفاده دراز مدت از آگونیست‌های آزاد کننده هورمون لوتئینیزه، استروژن و یا آنتی‌آندروژن‌ها (مانند فلوتامید، نیلوتامید، سیپروترون استات) انجام گیرد. این روش درمانی، بیماری را در بسیاری از موارد متوقف می‌کند. اما معمولاً برگشت بیماری دو تا سه سال بعد آغاز می‌شود که جزئیات آن ناشناخته است.[۳۷]

ژن درمانی: ژن درمانی فرایندی است که با تغییر ژنوتیپ معیوب به سالم برای درمان بیماری استفاده می‌شود. بنابراین هدف جایگزین کردن آلل معیوب یک ژن با آلل سالم و فعال می‌باشد. اگرچه این روش درمان ژنتیکی، فن‌آوری نوپایی است اما موفقیت‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

چشمگیری از آغاز تاکنون داشته است. برای وارد کردن ژن به سلول‌های مورد نظر باید از یک حامل که ناقل نامیده می‌شود استفاده کرد. رایج‌ترین ناقلی که مورد استفاده است ویروس‌ها می‌باشند. ویروسی که به‌عنوان ناقل استفاده می‌شود به‌طور ژنتیکی معیوب شده و قادر به بیماری‌زایی نیست. سلول‌های مورد نظر با ناقل آلوده می‌شوند و ناقل با الصاق یافتن به ژنوم سلول میزبان ژن مورد نظر را وارد ژنوم سلول می‌کند. یکی از مهم‌ترین مراحل برای ژن درمانی، روشی مناسب، تا حد امکان بی‌ضرر و نسبتاً راحت برای انتقال ژن مورد نظر به داخل سلول می‌باشد. در این بین هر سیستمی مزایا، معایب و کاربردهای خاص خود را دارد. در جدول ۴ خصوصیات برخی از ناقلان که در ژن درمانی استفاده می‌شود آمده است[۴۱-۳۸]

انواع ناقلان ویروسی در ژن درمانی:

۱) رتروویروس‌ها: مادهٔ ژنتیکی در رتروویروس‌ها (Retroviruses) به‌شکل RNA است، در حالی‌که مادهٔ ژنتیکی میزبان به‌شکل DNA می‌باشد. هنگامی که یک روتروویروس سلول میزبان را آلوده می‌کند پیش از ترکیب مادهٔ ژنتیکی ویروس با ژنوم میزبان، لازم است که نسخهٔ DNAای از مولکول RNAاش تولید کند. این عمل طی فرایندی به نام رونویسی معکوس توسط آنزیم ترانس کریپتاز معکوس انجام می‌شود (اساساً DNA الگوی تولید RNA می‌باشد اما کارکرد این آنزیم بر عکس است، به‌همین دلیل به‌این صورت نامگذاری شده است). پس از تولید این نسخهٔ DNA و آزاد شدن آن در هستهٔ سلول میزبان توسط آنزیم اینتگراز Integraz وارد DNA میزبان می‌شود. اکنون ژنوم ویروس بخشی از مادهٔ ژنتیک میزبان شده و همراه با آن همانندسازی و تقسیم می‌شود. یکی از معایب استفاده از روتروویروس‌ها این است که عمل آنزیم اینتگراز به‌شکل تصادفی است بنابراین الصاق ژنوم ویروس در مکان مشخصی از ژنوم میزبان انجام نمی‌گیرد. به این ترتیب ممکن است اینتگره شدن در میان یکی از ژن‌های سلول میزبان انجام گیرد و ژن در اثر جهش کارکرد طبیعی خود را از دست دهد و یا اگر در محدودهٔ یک ژن تنظیم‌کننده تقسیم سلولی اینتگره شود، تقسیم سلول از کنترل خارج شده و سلول سرطانی می‌شود. افزون براین روتروویروس‌ها، تنها قادر به آمیخته شدن با ژنوم سلول‌هایی هستند که تقسیم سلولی فعال دارند.[۴۴-۴۲و۴۰و۳۹]

۲) آدنوویروس‌ها: این ویروس‌ها می‌توانند به‌عنوان ناقلان در ژن درمانی استفاده شوند، زیرا قادرند دامنه وسیعی از انواع سلول‌ها را آلوده کنند. مادهٔ ژنتیک آدنوویروس‌ها به‌شکل DNA دو رشته‌ای می‌باشد. هنگامی که این ویروس‌ها سلول میزبان را آلوده می‌کنند، برخلاف رتروویروس‌ها، به درون ژنوم میزبان وارد نمی‌شوند، از این رو از امکان جهش‌زایی درجی جلوگیری می‌شود. این نحوه عمل عیبی که دارد آن است که بیان ژن عرضه شده معمولاً ناپایدار بوده و اغلب موقتی است. همچنین برخلاف رتروویروس‌ها، آدنوویروس‌ها قادر هستند سلول‌های غیرتقسیم شونده را آلوده کنند و تا ۳۶kb، DNAی بیگانه را حمل می‌کنند.[۴۴-۴۲و۴۰]

۳) ویروس‌های مجتمع- آدنو (AAV): AAVها، ویروس‌های DNAی تک رشته‌ای هستند که برای آلوده کردن سلول‌ها به آدنوویروس‌ها به‌عنوان ویروس‌کمکی نیاز دارند. در غیاب ویروس کمکی یا مددکار، DNAی ویروس مجتمع- آدنو به درون DNAی کروموزومی در یک جایگاه خاص بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۹، (19q13.3-qter) وارد می‌شود. این ویروس‌ها قادر به آلوده کردن گستره وسیعی از انواع سلولی بوده، بیان ژنی دراز مدت نشان می‌دهند و دارای ویژگی فقدان تولید پاسخ ایمنی علیه سلول‌های آلوده شده هستند. این ویروس‌ها تنها می‌توانند دخول DNAی بیگانه- یعنی DNAیی را که در خود جای داده‌اند- تا اندازهٔ ۵kb حمل کنند.[۴۲]

روش‌های غیرویروسی در ژن‌درمانی Non-viral methods: ویروس‌ها، تنها راه وارد کردن DNA به سلول‌ها نیستند؛ طی فرایندی به نام Transfection سلول‌ها می‌توانند DNA مورد نظر را از محیط‌شان جذب کنند. از روش‌های ترنسفکشن تکان دادن سلول با جریان

جدول-۴: ویژگی‌های ناقلان ویروسی برای ژن درمانی

ناقل	ویروس مجتمع با آدنو	آدنوویروس	رتروویروس
مزایا	Integrates into chromosome 19 Targets nondividing cells	High virus titer Highly efficient transfer Targets nondividing cells	Stable integration Large insert capacity Biology well investigated
معایب	Biology not well known Small insert capacity	Host immune response Transient expression	Low titer Infects only dividing cells
کاربرد	Direct injection	Direct injection Ex vivo transfer	Ex vivo strategy Initially well used

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

الکتریکی، یا همیوغی با لیپوزم حاوی ژن مورد نظر است. اگرچه این فنون به اندازهٔ ناقل‌های ویروسی کارایی ندارند، اما به جهت ایمنی بیشتر نسبت به استفاده از ویروس‌ها مورد توجه‌اند و در فن‌آوری ساخت ناقل تلاش‌های زیادی صورت گرفته است.[۴۲و۴۳و۴۷و۴۸]

ژن درمانی در سرطان، به‌ویژه سرطان پروستات:

۱) درمان براساس ژن‌های سرکوب‌کننده تومور: از آنجا که در سرطان هر دو آلل این ژن‌های سرکوب‌کننده تومور جهش می‌یابد، این راه‌کار بر پایه این است که ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مانند P^{53}، RB، P^{21} را به درون سلول‌های تومور به‌روشی مناسب وارد کنیم. این روش محدودیت‌هایی دارد. در همه موارد سرطان‌های پروستات ژن P^{53} درگیر نمی‌باشد. رایج‌ترین حذف‌های آللی در سرطان پروستات مربوط به کروموزوم‌های هشت، ۱۰، ۱۱ و ۱۶ است که نشان‌دهنده حذف ژن‌های سرکوب‌کننده تومور در این جایگاه‌های کروموزومی است. انتقال بخش‌هایی از این کروموزوم‌ها به درون سلول‌های توموری پروستات به کاهش رشد آنها منجر شده است.[۴۹-۵۲]

۲) ژن درمانی تصحیحی در درمان سرطان پروستات: اساس این روش بر پایه تصحیح ژن معیوب و یا دچار کمبود در سلول‌های توموری یعنی برای برگرداندن آن به وضعیت طبیعی است. ژن های نامزد در این راه‌کار درمانی در جدول ۵ آمده است.[۵۳]

۳) درمان براساس ژن‌های خودکشی: ژن‌های خودکشی (Suicide genes) آنزیم‌هایی را کد می‌کنند که داروهایی را که برای سلول سمی نیستند به متابولیت‌های سمی و کشنده برای سلول تبدیل می‌کنند. پس از انتقال ژن خودکشی به درون سلول‌های سرطانی، این داروها تجویز می‌شوند که در پی آن آنزیم‌های بیان شده این داروها را به متابولیت‌های سمی تبدیل می‌کنند و سرانجام سلول‌ها می‌میرند. یک نمونه از این ژن‌ها تیمیدین کیناز ویروس هرپس سیمپلکس (HSV-tk) است. سلول‌هایی که این ژن را دریافت کرده‌اند نسبت به داروی گانسیکلوویر (Ganciclovir) حساسیت دارند زیرا این آنزیم این دارو را فسفریله کرده و این شکل از دارو فرآیند همانندسازی DNA را مهار می‌کند و سرانجام به مرگ سلولی منجر می‌شود.[۵۴] آنزیم مورد استفاده دیگر در این راه‌کار درمانی، سیتوزین دآمیناز باکتری اشریشیاکولی *Escherichia coli* است. ژن این آنزیم سیتوزین را به یوراسیل تبدیل می‌کند. پس از قرار دادن این ژن در سلول‌های توموری، با تزریق ۵- فلئوسیتوزین که این آنزیم آن‌را به متابولیت فعال ۵- فلئویوراسیل تبدیل می‌کند، این ماده مهارکننده سنتز DNA و RNA است و بنابرایـن به مرگ سلول های توموری منجر می‌شود.[۵۵] با

جدول-۵: راه‌کار ژن درمانی ترمیمی در سرطان پروستات

کمبود در سرطان پروستات	کارکرد طبیعی	اهداف ژن درمانی ترمیمی
Mutated in 20-75% of PCAs	Regulation of cell cycle G1/S checkpoint, apoptosis, response to stress/DNA damage	Tumor suppressors p53
Allelic loss in 27-40% of PCAs	Cell cycle regulation and differentiation	Rb
Decreased expression in 50% of PCAs	Regulation of PI3K cell survival pathway	pTEN
Markedly reduced expression in 43% untreated primary PCAs; no alteration in BPH Down regulation byandrogen	Cyclin-dependent kinase inhibitor involved in cell cycle regulation	p16 (CDKN2)
Decreased expression in metastatic PCAs	Cell–cell and cell–matrix interactions	KAI-1
Amplified in 20% of advanced PCAs	Transcription factor regulating proliferation/differentiation	Oncogenes myc
Uniformlyelevated in androgen-independent PCAs	Inhibition of apoptosis	bcl-2
Mutated in 25% PCA in US men; in Japanese cases PCA _25% mutated	GTP-binding proteins involved in growth regulation	Ras
Elevated in 100% bone metastases Factor	Receptor tyrosine kinase for hepatocyte growth	c-met
Increased IGF-I levels associated with increased risk of PCA	Growth factors/growth factor regulatoryproteins	Growth factors IGFs/IGFBPs
Tumor progression mayinvolve dysregulation of prostate TGF-□growth inhibition	Growth factor - growth-inhibitoryin normal	TGF-β
Deficient or absent expression in _50% of PCAs	Signal transduction/intercellular adhesion	Cell-adhesion molecules E-cadherin
Deficient expression in 42% of PCAs	Signal transduction/intercellular adhesion	α-catenin
Mutated in 5% of PCAs	Signal transduction/intercellular adhesion	β-catenin
Decreased expression with increasing stage interactions	Intercellular adhesion/cell–matrix	CD44
Absent expression secondaryto promoter hypermethylation in PIN and 98% of clinical PCAs	Detoxification of electrophilic carcinogens	Detoxification GSTP1

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

بهره‌گیری از این راه‌کار درمانی بر روی ۱۶ مرد با تشخیص قطعی سرطان پروستات، به کمک ناقل آدنوویروسی، تزریق ناقل Ad5-CD/TK، به درون غده پروستات انجام شده است. پس از انتقال ناقل به‌مدت یک تا دو هفته از پیش داروهای ۵- فلئوسیتوزین (5-FC) و گانسیکلوویر (GCV) استفاده کردند. این ناقل، حامل دو ژن سیتوزین دآمیناز و تیمیدین کیناز به شکل همیوغ شده است. تقریباً در نیمی از بیماران کاهش قابل‌توجهی در میزان PSA (بیش از ۲۵٪ کاهش در میزان سرمی آن) در طول مدت درمان دیده شده است.[۵۶]

۴) درمان براساس ژن‌های تعدیل‌کننده سیستم ایمنی: اگرچه برخی تومورها پادگن‌هایی بیان می‌کنند که توسط سیستم ایمنی شناخته می‌شوند اما پاسخ موثری از سوی سیستم ایمنی بدن به این پادگن‌ها داده نمی‌شود و در نتیجه از پیشرفت سرطان ممانعت به عمل نمی‌آید.[۵۷] کاهش و یا فقدان بیان نوع I مولکول‌های Major Histocompatibility Complex (MHC) و همچنین مولکول‌هایی مانند B7 در بسیاری از تومورها از جمله سرطان پروستات مشاهده شده است که به کاهش ارائه پادگن به سلول‌های T سیتوتوکسیک منجر می‌شود.[۵۸] در این روش از تومور واکسن‌هایی برای بالا بردن پاسخ ایمنی بر علیه سلول‌های ایمنی استفاده می‌شود. ایجاد ایمنی بر علیه تومورها به‌ویژه ایمنی سلولی فرآیندی چند مرحله‌ای است و چندین نوع سیتوکین و مولکول را شامل می‌شود. در بین اینها سیتوکین‌هایی مانند IL-2، IL-12، GM-CSF بیشتر استفاده می‌شوند. در این روش بخشی از سلول‌های توموری از بدن خارج می‌شوند. سپس ژن سیتوکین را به کمک ناقل ژن کد کننده وارد آنها می‌نمایند، این سلول‌ها در مرحله بعد به درون بدن بیمار برگردانده می‌شوند. این روش به‌شکل In vivo هم انجام می‌شود و در این روش از ناقلی که ژن کد کننده سیتوکین مورد نظر را دارد به‌طور مستقیم به درون بدن، استفاده می‌شود.[۵۹] در سرطان پروستات، از آدنو ویروس‌های حامل cDNAهای اینترلوکین ۱۲ و B7-1 (AdmIL12/B7-1)، استفاده شده است. این ژن‌ها تحت کنترل پروموتر CMV (Cytomegalovirus) و ناحیه پلی آدنیله شدن SV40 (Simian Virus 40) قرار گرفتند که پس از انتقال به سلول‌های توموری کاهش قابل‌توجهی در اندازه تومور دیده شد.[۶۰] همچنین انتقال ژن زنجیره α-۲ گیرنده IL13 به درون سلول‌های توموری پروستات در یک راه‌کار درمانی استفاده شد که حاصل آن کاهش در اندازه تومور پس از انتقال بود.[۶۱]

۵) درمان براساس ویروس‌های انکولیتیک: این نوع از ویروس‌ها به نحوی دستکاری ژنتیکی شده‌اند که پس از همانند سازی و تکثیر در درون سلول‌های توموری به تخریب ولیز آنها منجر می‌شوند. یکی از این ویروس‌ها ONYX-015 است که شکل تغییر یافته‌ای از آدنو ویروس‌ها است، ONYX-015 در سلول‌های توموری که در بیان p^{53} نقص دارند تکثیر و همانند سازی نموده و به مرگ آنها منجر می‌شود. در این روش درمانی، نمونه‌های دیگر از ویروس‌های انکولیتیک، CN706 (ازآدنوویروس‌ها) و G207 (از ویروس‌های هرپس) هستند.[۶۲] از ویروس‌های مهندسی شده سرخک (MeaslesVirus) در مورد درمان سرطان پروستات استفاده شده است که پس از انتقال به درون سلول‌های توموری به لیز آنها منجر شد.[۶۳]

۶) ژن درمانی بر اساس ریز RNA: ریز RNAها (microRNA) دسته‌ای از مولکول‌های کوچک از جنس RNA هستند که توسط آنزیم RNA Polymerase II رونویسی می‌شوند اما بر خلاف سایر مولکول‌های RNA از روی آنها پروتئینی ساخته نمی‌شود. طولی در حدود ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید دارند و تاکنون بیش از ۱۸۰۰ نمونه از آنها در گیاهان و جانوران و حتی چند نمونه در ویروس‌ها شناسایی شده‌اند و به‌عنوان بازدارنده، نقش مهمی را در تنظیم بیان ژن‌ها ایفا می‌کنند. در ژنوم انسان در تنظیم بیان بیش‌از ۳۰ ژن ایفای‌نقش می‌کنند. این‌مولکول‌های RNA پس از اتصال به مولکول mRNA مورد نظر خود مانع از ترجمه آن به پروتئین و یا تخریب آن توسط ایجاد ساختار RNA Inducing Silencing Complex (RISC) می‌شوند. این رده از مولکول‌ها در تنظیم فرآیندهای گوناگونی از جمله آپوپتوز، کنترل چرخه سلولی، رشد و تمایز بافتی و تکامل جنین نقش مهمی دارند. برخی ریز RNAهای جانوری و نقش آنها در جدول ۶ آمده است.[۶۴] بیان miRNAهای متفاوت در انواع و مراحل مختلف سرطان‌های گوناگون تفاوت دارد و از این مولکول‌ها به‌عنوان راه‌کار جدیدی در درمان سرطان استفاده می‌شود. استفاده از Anti-miRNAs و Antisense Oligonucleotides (ASO) با هدف مهار اختصاصی بیان miRNAهای مختلف قابل انجام است، اگرچه که این شیوه در مراحل ابتدایی خود به سر می‌برد.[۶۵] مطالعات اخیر در این زمینه بر این نکته تاکید دارند که تهاجم و متاستاز تومور نیز با miRNAها کنترل می‌شود.[۶۶] در جدول ۷ افزایش و همچنین کاهش بیان انواع متفاوت miRNAها در انواع مختلف سرطان ذکر شده است. مواردی که افزایش بیان را نشان می‌دهند مانند

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

جدول-۶: از تعدادی از ریز RNAهای جانوری و نقش آنها

نقش	mRNA هدف	ریز RNA	
تمایز سلول‌های بنیادی	lin-14, lin-28	lin-4	C.elegans
تمایز سلول‌های بنیادی	Lin-41, hbl-1, daf-12, pha-4	Let-7	C.elegans
تمایز سلول‌های بنیادی	hbl-1	miR-48, miR-84, miR-241	C.elegans
تمایز و تقسیم سلولی و اندام‌زایی	Let-60	miR-84	C.elegans
عدم تقارن نورون‌های حسی چپ و راست بدن	Cog-1	Lsy-6	C.elegans
عدم تقارن نورون‌های حسی چپ و راست بدن	die-1	miR-273	C.elegans
تنظیم رشد سلولی و آپوپتوز	hid	bantam	D.melanogaster
شکل‌گیری الگوهای جنینی	E(spl)/bHLH, bearded family	miR-2a, -2b, -6, -7	D.melanogaster
شکل‌گیری قلب	Hand2	miR-1	M.musculus
تنظیم ترشح انسولین	Myotrophin (Mtpn)	miR-375	M. musculus

جدول-۷: کاهش و یا افزایش miRNAهای مختلف در انواع گوناگون سرطان

سرطان	miRNA انواع
Prostate cancer	let-7↑, miR-195↑, miR-203↑, miR-128a↓
Breast cancer	miR-21↑, miR-146↑, miR-155↑, miR-10b↓, miR-17-5p↓, miR-125b↓, miR-145↓, miR-125b↓
Cholangiocarcinoma	miR-21↑, miR-141↑, miR-200b↑
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	miR-15↓, miR-16↓
Colorectal neoplasia	miR-10a↑, miR-17-92↑, miR-20a↑, miR-31↑, miR-96↑, miR-183↑, let-7↓, miR-143↓, miR-145↓
Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)	miR-21↑, miR-155↑, miR-221↑
Head and neck cancer	miR-21↑, miR-205↑
Hepatocellular carcinoma (HCC)	miR-18↑, miR-224↑, miR-199↓, miR-195↓, miR-200↓, miR-125↓
Lung cancer	let-7↓, miR-17-92↑
Lymphomas	miR-155↑, miR-17-92↑
Ovarian cancer	miR-200a,b,c↑, miR-141↑, miR-199a↓, miR-140↓, miR-145↓, miR-125b↓
Pancreatic cancer	miR-221↑, miR-181a↑, miR-21↑, miR148a,b↓
Papillary thyroid carcinoma	miR-221↑, miR-222↑, miR-146↑, miR-181↑
Pituitary adenomas	miR-212↑, miR-026a↑, miR-150↑, miR-152↑, miR-191↑, miR-192↑, miR-024-1↓, miR-098↓, miR-15a↓, miR-16-1↓
Brain cancer (Glioblastoma)	miR-21↑, miR-221↑, miR-12↓, miR-181a,b,c↓
Stomach cancer	miR-21↑, miR-103↑, miR223↑, miR-218↓
Testicular germ cell tumours	miR-372↑, miR-373↑

انکوژن‌ها و مواردی که کاهش بیان را نشان می‌دهند مانند ژن‌های مهار کننده تومور عمل می‌کنند. بیان مشخص و ویژه رده‌های مختلف miRNA مختلف در انواع گوناگون سرطان به‌شکل افزایش و یا کاهش یافته، پیشنهاد کننده راه‌کار جدید ژن درمانی در زمینه سرطان است.[۶۷] دانش فنی طراحی و استفاده از اولیگو نوکلئوتید آنتی‌سنس (Antisense oligonucleotide)، ابزاری قدرتمند برای جلوگیری از بیان مولکول‌های miRNA مشخص است. استفاده از این مولکول‌های اولیگو بهترین راه‌کار برای کنترل بیان مولکول‌های miRNA است. این نوع از مولکول‌های اولیگو را آنتاگومیر (Antagomir) می‌نامند. در بحث ژن درمانی سرطان پروستات می‌توان با انتقال اولیگو نوکلئوتید آنتی سنس‌های let-7, miR-195 و miR-203 به درون سلول‌های توموری از بیان افزایش یافته آنها جلوگیری کرد.[۶۸]

References

1. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. Campbell's Urology. 8th ed. Sydney: Elsevier Science Publishers, 2002.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer Statistics: American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
3. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-47.
4. Cansino Alcaide JR, Martínez-Piñeiro L. Molecular biology in prostate cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 148-52.
5. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371: 1710-21.
6. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000; 14: 2410-34.
7. Isaacs WB, Xu J, Walsh PC. Hereditary prostate cancer. In: Chung LW, Isaacs WB, Simons JW, editors. Prostate Cancer: Biology, Genetics, and the New Therapeutics. Totowa NJ: Humana Press; 2001. p. 13-37.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

8. Xu J. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-57.
9. Muehlenbein MP, Bribiescas RG. Testosterone-mediated immune functions and male life histories. *Am J Hum Biol* 2005; 17: 527-58.
10. Miller GJ. Prostate cancer among the Chinese: pathologic epidemiologic and nutritional considerations. In: Resnick MI, Thompson IM, editors. Advanced Therapy of Prostate Disease. London: Decker; p. 18-27.
11. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Miyanaga N, Takashima N, Okumura K, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci* 2004; 95: 238-42.
12. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, Abdulkarim B. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 303-13.
13. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res* 1985; 45: 3663-7.
14. Abate-Shen C, Shen MM. Diagnostics: The prostate-cancer metabolome. *Nature* 2009; 457: 799-800.
15. Summers K, Crespi B. The androgen receptor and prostate cancer: a role for sexual selection and sexual conflict? *Med Hypotheses* 2008; 70: 435-43.
16. Modugno F. Ovarian cancer and polymorphisms in the androgen and progesterone receptor genes: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 319-35.
17. Summers K, Crespi B. The androgen receptor and prostate cancer: a role for sexual selection and sexual conflict? *Med Hypotheses* 2008; 70: 435-43.
18. Wilson S, Greer B, Hooper J, Zijlstra A, Walker B, Quigley J, et al. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J* 2005; 388: 967-72.
19. Bookstein R. Tumor suppressor genes in prostate cancer. In: Chung LW, Isaacs WB, Simons JW, editors. Prostate cancer: biology, genetics, and the new theraputics. Totowa, NJ: Humana Press, 2001: 61-93.
20. Murphy TM, Perry AS, Lawler M. The emergence of DNA methylation as a key modulator of aberrant cell death in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 11-25.
21. Meiers I, Shanks JH, Bostwick DG. Glutathione S-transferase pi (GSTP1) hypermethylation in prostate cancer: review 2007. *Pathology* 2007; 39: 299-304.
22. Sasaki M, Tanaka Y, Perinchery G, Dharia A, Kotcherguina I, Fujimoto S, et al. Methylation and inactivation of estrogen, progesterone, and androgen receptors in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 384-90.
23. Perry AS, Foley R, Woodson K, Lawler M. The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 357-77.
24. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-64.
25. Gao AC, Isaacs JT. Molecular basis of prostate carcinogenesis. In: Coleman WB, Tsongalis GJ, eds. The molecular basis of human cancer. Totowa, NJ: Humana Press; 2002: p. 365-79.
26. Murphy TM, Perry AS, Lawler M. The emergence of DNA methylation as a key modulator of aberrant cell death in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 11-25.
27. Frydenberg M, Wijesinha S. Diagnosing prostate cancer. Reprinted from Australian Family Physician, May 2007.
28. Wilkinson AN, Brundage MD, Siemens R. Approach to primary care follow-up of patients with prostate cancer. *Can Fam Physician* 2008; 54: 204-10.
29. Alapont Alacreu JM, Navarro Rosales S, Budía Alba A, España Furió F, Morera Martínez F, Jiménez Cruz JF. PSA and hK2 in the diagnosis of prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2008; 32: 575-88.
30. Fleshner N, Zlotta AR. Prostate cancer prevention: past, present, and future. *Cancer* 2007; 110: 1889-99.
31. Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP. Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 158-64.
32. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-24.
33. Jewett MA, Fleshner N, Klotz LH, Nam RK, Trachtenberg J. Radical prostatectomy as treatment for prostate cancer. *CMAJ* 2003; 168: 44-5.
34. Fleshner N, Al Azab R. Prostate cancer: chemoprevention update 2005. *Can J Urol* 2005; 12 Suppl 2: 2-4.
35. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-11.
36. Abascal Junquera JM, Hevia Suarez M, Abascal García JM, Abascal García R, Gonzalez Suárez H, Alonso A, et al. Brachyterapy in localized prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2007; 31: 617-26.
37. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. *Lancet* 2008; 371: 1710-21.
38. Djavan B, Nasu Y. Prostate cancer gene therapy-what have we learned and where are we going? *Rev Urol* 2001l; 3: 179-86.

۳۹. نوری دلویی محمد رضا. اصول ژنتیک پزشکی امری، در ترجمه طرح ژنوم انسانی. سال ۲۳، شماره ۱۳، ۱۳۸۷.

۴۰. نوری دلویی، محمدرضا، نظری برژن درمانی و چشم انداز آن؛ قسمت اول، مجله اورولوژی ایران، انجمن اورولوژی ایران، سال اول، شماره ۴، زمستان ۱۳۷۳، صفحات ۷۵-۶۵.

۴۱. نوری دلویی محمدرضا. نظری بر ژن درمانی و چشم انداز آن. مجله اورولوژی ایران، انجمن اورولوژی ایران ۱۳۷۴: سال ۲، شمـــــاره ۵ و ۶، صفحات ۱۳ تا ۲۱.

۴۲. نوری دلویی محمدرضا، حسینی مونا. ژنتیک مولکولی، ژن درمانی و چشم اندازهای آن در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال. مجله طب و تزکیه، وزارت بهداشت ودرمان و آموزش پزشکی ۱۳۷۷: شماره ۳۰، صفحات ۵۷ تا ۸۰. (مقاله باز آموزی).

۴۳. نوری دلویی محمدرضا، نیک پور برزو. ژن درمانی در سرطان و پیشرفتهای آن، مجله رازی، شرکت پخش رازی ۱۳۷۸: سال ۱۰، شماره ۵، صفحات ۹ تا ۲۸.

۴۴. نوری دلویی محمدرضا، حسینی مونا. ژنتیک مولکولی، ژن درمانی و چشم اندازهای آن در بیماران مبتلا، به ملانومای بدخیم. قسمت اول، مجله طب و تزکیه، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ۱۳۷۸: شماره ۳۳، صفحات ۶۳ تا ۷۱.

۴۵. نوری دلویی محمدرضا، حسینی مونا. ژنتیک مولکولی، ژن درمانی و چشم اندازهای آن در بیماران مبتلا به ملانوی بدخیم. مجله طب و تزکیه، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی ۱۳۷۸: شماره ۳۴، صفحات ۶۰ تا ۷۱.

46. Gao AC, Lou W, Ichikawa T, Denmeade SR, Barrett JC, Isaacs JT. Suppression of the tumorigenicity of prostatic cancer cells by gene(s) located on human chromosome 19p13.1-13.2. Prostate 1999; 38: 46-54.

۴۷. نوری دلویی محمدرضا. سرطان و ژن های سرطان زا. مجله علمی- ترویجی رشد تخصصی آموزش زیست شناسی، نشریه گروه زیست شناسی دفتر برنامه ریزی و تألیف کتب، وزارت آموزش و پرورش ۱۳۷۰: سال ۶، شماره ۲۳: صفحات ۶ تا ۱۳.

۴۸. نوری دلویی محمدرضا. سرطان و ژن های سرطان زا. مجله علمی- ترویجی رشد تخصصی آموزش زیست شناسی، نشریه گروه زیست شناسی دفتربرنامه ریزی و تالیف کتب، وزارت آموزش و پرورش ۱۳۷۰، سال ۶، شماره ۲۴: صفحات ۶ تا ۱۰.

۴۹. نوری دلویی محمدرضا. ژنهای جلوگیری کننده تومور: کلید معمای سرطان. مجله علوم دانشگاه الزهرا (س) ۱۳۷۱: سال ۳، شماره های ۵ و ۶: صفحات ۵۰ تا ۵۸.

50. Shahabi M, Noori Daloii MR, Langan JE, Rowbottom L, Jahanzad E, Khoshbin E, et al. An investigation of the tylosis with oesophageal cancer (TOC) locus in Iranian patients with oesophageal squamous cell carcinoma. Int J Oncol 2004; 25: 389-95.
51. Noori-Daloii MR, Hajebrahimi Z, Najafi L, Mesbah-Namin SA, Mowjoodi A, Mohammad Ganji S, et al. A comprehensive study on the major mutations in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient polymorphic variants identified in the coastal provinces of Caspian Sea in the north of Iran. *Clin Biochem* 2007; 40: 699-704.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

52. Momeny M, Khorramizadeh MR, Ghaffari SH, Yousefi M, Yekaninejad MS, Esmaeili R, et al. Effects of silibinin on cell growth and invasive properties of a human hepatocellular carcinoma cell line, HepG-2, through inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation. *Eur J Pharmacol* 2008; 591: 13-20.
53. Mabjeesh NJ, Zhong H, Simons JW. Gene therapy of prostate cancer: current and future directions. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9: 115-39.
54. Herman JR, Adler HL, Aguilar-Cordova E, Rojas-Martinez A, Woo S, Timme TL, et al. In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1239-49.
55. Mazhar D, Waxman J. Gene therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93: 465-9.
56. Freytag SO, Stricker H, Movsas B, Kim JH. Prostate cancer gene therapy clinical trials. *Mol Ther* 2007; 15: 1042-52.
57. Melcher A, Gough M, Todryk S, Vile R. Apoptosis or necrosis for tumor immunotherapy: what's in a name? *J Mol Med* 1999; 77: 824-33.
58. Kwon ED, Hurwitz AA, Foster BA, Madias C, Feldhaus AL, Greenberg NM, et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 8099-103.
59. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. Gene therapy for prostate cancer at the University of California, Los Angeles: preliminary results and future directions. *World J Urol* 2000; 18: 143-7.
60. Hull GW, Mccurdy MA, Nasu Y, Bangma CH, Yang G, Shimura S, et al. Prostate cancer gene therapy: comparison of adenovirus-mediated expression of interleukin 12 with interleukin 12 plus B7-1 for in situ gene therapy and gene-modified, cell-based vaccines. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4101-9.
61. Joshi BH, Leland P, Calvo A, Green JE, Puri RK. Human adrenomedullin up-regulates interleukin-13 receptor alpha2 chain in prostate cancer in vitro and in vivo: a novel approach to sensitize prostate cancer to anticancer therapy. *Cancer Res* 2008; 68: 9311-7.
62. Djavan B, Nasu Y. Prostate cancer gene therapy-what have we learned and where are we going? *Rev Urol* 2001; 3: 179-86.
63. Msaouel P, Iankov ID, Allen C, Morris JC, von Messling V, Cattaneo R, et al. Engineered measles virus as a novel oncolytic therapy against prostate cancer. *Prostate* 2009; 69: 82-91.
۶۴. نوری دلویی محمد رضا. ریز RNA کوچک اما راهبردی و پر رمز و راز، مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۵۸: دوره ۶۴، شماره۶، ۱۳۸۵: ۵ تا ۱۸.
65. Wang G, Wang Y, Feng W, Wang X, Yang JY, Zhao Y, et al. Transcription factor and microRNA regulation in androgen-dependent and -independent prostate cancer cells. BMC Genomics 2008; 9 Suppl 2: S22.
66. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007; 449: 682-8.
67. Zhang B, Farwell MA. microRNAs: a new emerging class of players for disease diagnostics and gene therapy. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 3-21.
68. Esau CC, Monia BP. Therapeutic potential for microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 101-14.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]

Tehran University Medical Journal; Vol. 67, No. 1, Apr 2009: 1-14

Molecular genetic, diagnosis, prevention and gene therapy in prostatic cancer: *review article*

Noori Daloii M R.*
Ebrahimzadeh Vesal E.

Department of Medical Genetics, School of Medicine

Tehran University of Medical Sciences

Received: December 22, 2008 Accepted: January 05, 2009

Abstract

The prostate is a small gland located below the bladder and upper part of the urethra. In developed countries prostate cancer is the second common cancer (after skin cancer), and also the second leading cause of cancer death (after lung cancer) among men. The several studies have been shown prostate cancer familial aggregation. The main reason for this aggregation is inheritance included genes. The family history is an important risk factor for developing the disease. The genes AR, CYP17, SRD5A2, HSD3B1 and HSD3B2 are all intimately involved in androgen metabolism and cell proliferation in the prostate. Each shows intraspecific polymorphism and variation among racial-ethnic groups that is associated with the risk of prostate cancer. Some of genes expressed in the prostate are in association with the production of seminal fluid and also with prostate cancer. Epigenetic modifications, specifically DNA hypermethylation, are believed to play an important role in the down-regulation of genes important for protection against prostate cancer. In prostate cancer numerous molecular and genetic aberrations have been described. It is now well established that cancer cells exhibit a number of genetic defects in apoptotic pathways. In this review article, the most recent data in molecular genetic, prevention and especially gene therapy in prostate cancer are introduced.

Keywords: Molecular genetic, diagnosis, prevention, gene therapy, prostate cancer.

* Corresponding author: School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN
Tel: +98-21-88953005
email: nooridaloii@tums.ac.ir

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-22]