بررسی مسیرهای مولکولی درگیردرناپایداری ریزماهواره ها در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال

شیرین مرادی فرد[1]، شهلا محمد گنجی[1*]

۱- پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران ،ایران

* نویسنده مسئول: دکتر شهلا محمد گنجی

آدرس: اتوبان تهران -کرج،کیلومتر ۱۵،شهرک علم و فناوری پژوهش ،بلوار پژوهش، پژوهشگاه ملی و مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران، کدپستی: 1497716316 ، صندوق پستی: 14965/161

تلفن: ۴۴۷۸۷۳۰۱، نمابر: ۴۴۷۸۷۳۹۹ ، ایمیل: shahlamg@yahoo.com

چکیده:

ناپایداری ریزماهواره ها (Microsatellite instability) یکی از روش‌های مولکولی اثرانگشتی یا همان فینگرپرینتینگ است که حاصل نقص درسیستم ترمیم اشتباه (Missmatch repaire) می‌باشد ودرحدود ۱۵ ٪ ازسرطان‌های کولورکتال دیده می‌شود. اغلب ناپایداری ریز ماهواره‌ها به‌سبب جهش در ژن MMR درجرم لاین‌ها، خاموش شدن اپی ژنتیکی ژن MLH1 درتومورهای تک گیرو نیز بر اثر متیلاسیون جزایرCpG درنواحی پروموتوری ژن انکوژن BRAF دیده می‌شوند. تومورهایی که براثر MSI ایجاد می‌شوند دارای ویژگی‌های فنوتیپی مجزایی هستند و دائما با بهترین مراحل تنظیمی و درمانی درمقایسه با تومورهایی که ریزماهواره‌های پایدار دارند مرتبط هستند. تومور های MSI به داروی ۵ فلوئوراوراسیل پاسخ منفی می‌دهد و حتی ممکن است به داروهای دیگری که در درمان سرطان استفاده شده است نیز پاسخ معینی بدهند. اخیراً اطلاعات زیادی در زمینه‌ی هتروژنی تومورهای MSI گسترش پیدا کرده است، بنابراین این احتمال وجود دارد که به درک ما ازتفاوت‌هایی که در زمینه حساسیت‌های شیمیایی دارند کمک کنند. توانایی شناسایی وبررسی نقص درسیستمMMR اهمیت زیادی در رسیدگی به بیماران دارد، این امر امکان بهره برداری هرچه بیشتر و پیشرفت‌های درمانی مناسب‌تر را فراهم می‌کند .

کلمات کلیدی: ناپایداری ریزماهواره، سرطان کولورکتال، فلوئوراوراسیل، سیستم ترمیم MMR، مسیرمولکولی MSI .

مقدمه

آینده‌ی شناسایی انکولوژی برشناسایی زیرمجموعه‌های سرطان متکی است محققان دو مسیر متفاوت مولکولی را در تومورهای روده‌ی بزرگ شناسایی کرده اند که به ترتیب ناپایداری کروموزومی و ناپایداری ریز ماهواره‌ها می‌باشد. برای پی-

بردن به مسیرهای سرطانی که منجر به سرطان کولورکتال می‌شود این امر ضروری است که از ابزارهای غربالگری و مارکرهای مولکولی استفاده بشود. اکثر سرطان‌ها معمولا در ۸۵٪ موارد تک گیر هستند پس شناسایی اولیه‌ی آسیب‌ها ممکن است فرصتی را برای درمان در سرطان‌زایی ایجاد بکند. اعتقادها بر این است که علت سرطان‌زایی به سبب جهش‌های انکوژن، ژن‌ها ی مهارکننده‌ی توموری و نقص در سیستم ترمیم DNA می‌باشد.

در مسیر ناپایداری کروموزومی، که عامل ایجاد۲۰-۳۰٪ از سرطان‌های کولورکتال می‌باشد (Loganayagam 2008) و اغلب به سبب جهش یا از دست رفتن کامل یا بخشی از کروموزوم رخ می‌دهد، فرض بر این است که تراکم جهش‌ها در اکثر ژن‌ها مانند ژن‌های مهارکننده‌ی توموری و انکوژن‌ها باعث ایجاد سلول‌های غیر نرمال می‌شود و بیشتر هم در سلول‌هایی رخ می‌دهد که نقش در رشد و تکثیر دارند (Thibodeau, Bren et al. 1993).

در مسیر ناپایداری ریز ماهواره‌ها، که در حدود ۱۲-۱۵٪ از سرطان‌های کولورکتال رخ می‌دهد. در این نوع از ناپایداری بیماران دچار نقص در سیستم ترمیم DNA هستند و غالبا جهش‌ها در نواحی پلی ادنین (big A tract-BAT) و در توالی تکراری CA رخ می‌دهد، درضمن گاهی اوقات جهش‌های غیرفعال کننده در این سیستم‌ها می‌تواند روی همه‌ی ریز ماهوارها نه فقط BAT و CA اثر بگذارد (Kanthan, Senger et al. 2011).

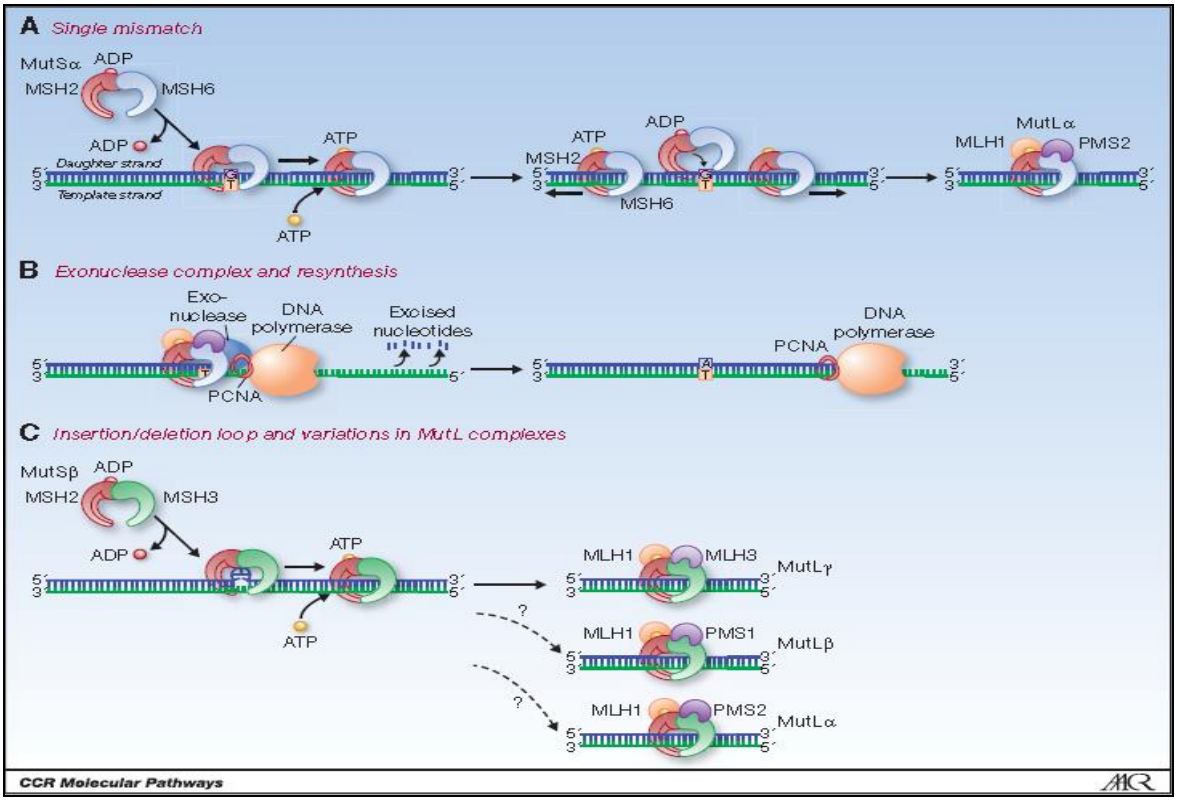
- **نحوه ی عملکرد MMR**

در اکثر سرطان‌های کلورکتال دیده شده ناپایداری کروموزومی وجود دارد که در بعضی نواحی ممکن است بخشی از بازوی کروموزوم از دست برود یا بخش‌هایی به آن اضافه شود، جابه جایی‌هایی بر روی کروموزومی ایجاد شود یا ژن‌های آن افزایش بیان پیدا کنند (Grady and Carethers 2008). غیرفعال شدن ژن سیستم ترمیم نقص در DNA یا همان (MMR) Missmatch repaire که شامل MLH1 ,MSH2 , MSH6 , PMS2 می‌باشد به وسیله جهش‌هایی که پیدا می‌کنند و یا خاموش شدن بیانشان که صورت می‌گیرد به نقص و کاهش عملکرد سیستم MMR منجر می‌شود و ما تجمعی از خطا را در DNA در داخل ریزماهواره‌ها داریم که Microsatellite instability(MSI) یا ریزماهواره‌های ناپایدار نامیده می‌شود. ریزماهواره‌ها توالی‌های کوتاه تکرار شونده‌ای در توالی DNA هستند که در سرتا سر ژنوم تومور شناسایی شده اند و مستعد ابتلا به جهش هستند(Thibodeau, Bren et al. 1993). حال فراوانی خطاها می‌تواند با نقص در توالی ریزماهواره‌ها یا همان نقص سیستم MMR در توالی ریز ماهواره‌ها مرتبط باشد. حذف و اضافه در نواحی کدکننده‌ی DNA یک جهش تغییر الگوی بیانی را ایجاد می‌کند که سبب می‌شود یک پروتئین سر دم بریده و ناقص truncated ایجاد شود. سیستم MMR خطاهای موجود در ریزماهواره‌ها را از طریق یک‌سری از مراحلی که درگیر هستند در برهمکنش پروتئین‌های MMR به عنوان هترودایمر با کمپلکس هایی که توسط MutS , MutL شکل گرفته اند تصحیح می کند (شکل۱) (Kinzler and

Vogelstein 1996). وقتی نقص در توالی پیدا شد، MSH2 با MSH6 و یا MSH3 مرتبط می‌شود تا Mutsα و یا Mutsβ را به ترتیب تشکیل دهند. علاوه بر این‌ها MLH1 با PMS2, PMS1 و یا MLH3 برای شکل دادن کمپلکس-های MutLα , MutLβ و یا MutL2 به ترتیب برهمکنش می کند (Boland and Goel 2010). برش میس مچ‌ها نیز توسط اگزونوکلئاز ۱ و proliferation cell nuclear antigen(PCNA) انجام می‌شود و به دنبالش سنتز دوباره‌ی رشته-ی DNA را داریم.

سیستم ترمیم نقص در DNA، در برگیرنده ی ترمیم بازهاست که بخش‌های کوچکی را حذف می‌کند (PARP) -PolyADP ribose polymerases نیز به عنوان یک هدف درمانی مهم پدیدار می‌شود زیرا مهارشان به انسداد ترمیم بازها منجر می-شود درضمن این‌ها در سلول‌های توموری که BRCA کمی دارند سمی هستند و بسیار به PARP و نوترکیبی هومولوگوس درسیستم ترمیم DNA ی آسیب دیده وابسته می‌باشند (McCabe, Turner et al. 2006).

هسته‌ی PARP1 با شکستی که در رشته‌ی DNA ایجاد شود فعال شده و در ترمیم DNA درگیر می‌شود.



شکل۱. عملکرد سیستم MMR برای تصحیح خطاهای معرفی شده در ریزماهواره‌ها از طریق یک سری از مراحل درگیردر برهمکنش میان پروتئین‌های MMR به عنوان هترودایمر. A، MSH2-MSH6 (MutSα) به عنوان خطاهای تک جفت

بازی شناسایی شده اند، که نشان داده شده باز اشتباه G با T در رشته الگو جفت شده است، و باعث ایجاد یک گیره‌ی کشویی یا sliding clamp در اطراف DNA شده است، در این مرحله نیاز است که ATP به ADP تبدیل بشود. کمپلکس MutSα سپس با کمپلکس(MutLα) MLH1-PMS2 باند می‌شود. B، برش در توالی اشتباه زمانی اتفاق می‌افتد که پروتئین MMR sliding clamp روی DNA با اگزونوکلئاز ۱ و PCNA و DNA پلی مراز برهمکنش می‌دهد. این کمپلکس رشته‌ی دختری را برش می‌دهد و برمی‌گردد به روی جایگاه میس مچ ، این مجموعه بر روی DNA اتفاق می‌افتد. سپس دوباره سنتز می‌شود و اصلاح خطا اتفاق می‌افتدC، کمپلکس (MutSβ) MSH2-MSH3 لوپ بزرگ حذف/ اضافه را ایجاد می‌کند که می‌تواند عملکرد MSH2-MSH6 را کامل کند و اشتباه در تک باز را درست نماید و یک لوپ کوچک حذف /اضافه ایجاد می‌کند. برهمکنش‌های بالقوه‌ی دیگری نیز با دایمرهای دیگر MutL نشان داده شده است زیرا MLH1 می‌تواند با PMS2, PMS1 وMLH3 دایمر بشود.

- **نحوه‌ی عملکرد تومورهای MSI**

تومورهای MSI حامل جهش‌هایی مونونوکلئوتیدی در نواحی کدکننده‌ی ژنی هستند، که شامل BRAFV600E ، IGFIIR , TGFBRII می‌باشد(Grady and Carethers 2008).

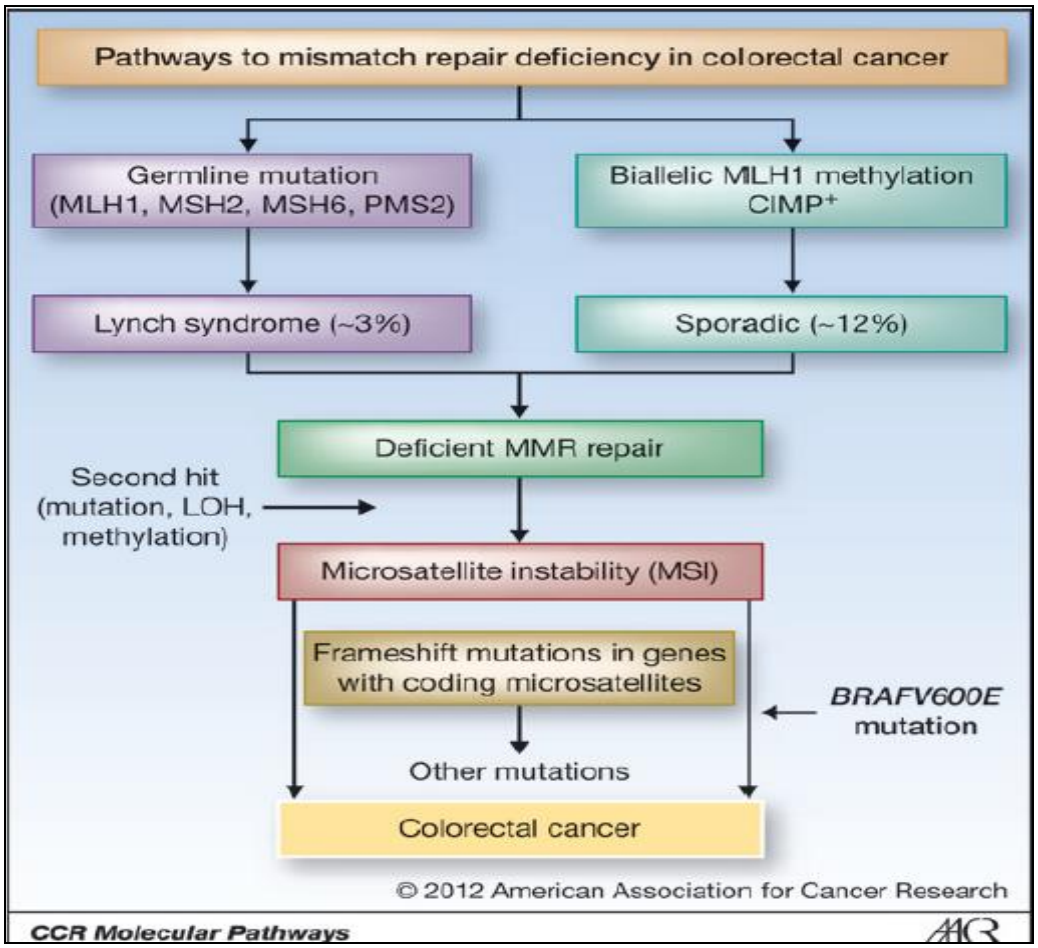
کاهش فعالیت سیستم ترمیم DNA و ایجاد ناپایداری در ریزماهواره‌ها به سبب جهش در ژن‌های MMR و همچنین هایپرمتیله شدن جزایر CPG در اطراف نواحی پروموتوری مربوط به MLH1 و دیگر ژن‌ها به عنوان یک فنوتیپ متیله شده در جزایر CPG شناخته می شود (شکل ۲) (Herman, Umar et al. 1998). تومورهای CpG islan Metylation Phenotype(CIMP) دارای بیشترین MSI در سرطان‌های تک گیر روده‌ی بزرگ هستند. به علاوه درغیرفعال شدن اپی ژنتیکیMLH1 , Nagasaka و همکارانش گزارشی ارائه دادند مبنی بر اینکه متیلاسیون ارثی MSH2 به سبب حذف اگزون آخر EPCAM است که در مجاورت MSH2 می‌باشد.

جهش‌های MMR سبب ایجاد سندروم لینچ می‌شوند (که به عنوان سرطان روده‌ی بزرگ ارثی و غیر پولیپی شناخته می-شود) ویک اختلال اتوزومی غالب است که حدود ۳٪ از همه‌ی سرطان‌های کولورکتال را در بر می‌گیرد(Hampel, Frankel et al. 2008).

- **نقش نقص سیستم MMR در سرطان کولورکتال**

نقص درسیستم MMR حاکی از ناپایداری ریزماهواره‌ها و یا از دست رفتن پروتئین‌های MMR می‌باشد. محققان به طور روزمره تحقیقاتی را در راستای شناسایی بیماران مستعد ابتلا به سندروم لینچ در جهت بررسی MSI و یا آنالیز بیان پروتئین-های MMR با ایمونوهیستوشیمی انجام دادند (Hampel, Frankel et al. 2008). در سرطان کولورکتال باعامل نقص در سیستم ترمیم DNA، دارای ویژگی‌های پاتولوژیکی متفاوتی مانند غلبه کلون پروگزیمال ، قدرت تمایزی ضعیف ویا mucinous histology ، افزایش تعداد تومور و نفوذ به لنفوسیت‌ها می‌باشد (Ribic, Sargent et al. 2003). در مطالعه ای که درون یک جمعیت انجام شده است میزان MSI در سرطان کولورکتال ۱۵٪ است و این امرنشان داد که در stageII در مقایسه با stageIII معمول تر است.

MSI درstage IV که همان حالت متاستاتیک سرطان کولورکتال می‌باشد به صورت غیرمعمول است و اتفاق نمی‌افتد (Koopman, Kortman et al. 2009). باز هم در بین افرادی کهcancer(CRC) colorectal دارند MSI در بین بانوان به خصوص افراد مسن به فراوانی دیده می‌شود، همه‌ی این‌ها در مقایسه با مردانی است که فرکانس متیلاسیون متفاوتی را در MLH1 نشان می‌دهند.در همه‌ی مشاهدات و اطلاعات بدست آمده از بیمارانی که به طور رندوم در این بررسی شرکت داشتند، نشان داد که نقص در MMR در مقایسه با تومورهایی که ازنظر MMR نقصی ندارند و ریزماهواره‌های پایداری دارند به طور مستقل بابهبودی و بقا در ارتباط است (Sargent, Marsoni et al. 2010). درتومورهایی که نقص درسیستم MMR دارند درمقایسه با مواردی که دچارMMR بسیار پیشرفته هستند به صورت قابل توجهی میزان بازگشت تومور کاهش میابد (Sinicrope, Foster et al. 2011). درسرطان کولورکتال MSI معمولا دارای DNA دورشته ای است. در بررسی-هایی که محققان انجام دادند این نتایج حاصل شده است که دربیماران stageII وstageIII مبتلا به کولون کارسینوما ، باوجود داده‌هایی که در این زمینه وجود دارد بررسی MSI و یا MMR به طور معمول به فعالیت‌های کلینیکی وابسته نیست که بتوان بیماران را باتوجه به پیش بینی بیماریشان مدیریت درمانی کرد، به همین دلیل بیماران را با توجه به حالت MSI و از دست دادن بخش اللی ازبازوی بلند کروموزوم شماره‌ی ۱۸ درجایگاه (ECOG-E5202) به گروه‌های باریسک خطر بالا (high) و پایین (low) طبقه بندی می‌کنند.بدین صورت که بیماران با تومورهای باریسک خطرپایین و دارای MSI که کروموزوم q۱۸ سالم دارند به هیچ دارویی پس از عمل جراحی نیاز ندارند، درحالی که در بیماران باریسک خطر بالا ،یک‌سری اجونت‌ها را دریافت می‌کنند و تحت شرایط پرهیزی قرار دارند، مخصوصا در stageIII از داروهای ۵ فلوئوراوراسیل (5-FU) و اگزالیپلاتین استفاده می‌کنند.



شکل۲. دومسیر مولکولی رانشان می‌دهد که می‌تواند به سرطان کولورکتال MSI منجر شود. این‌ها شامل جهش‌هایی در ژن MMRدر جرم لاین‌ها هستند.جهش‌های جرم لاین MMR به ایجاد سندرم لینچ منجرمی‌شوند که تقریبا یک پنجم از همه‌ی مبتلایان به سرطان کولورکتال MSI را دربرمی‌گیرد. متداول ترین حالت، مدل غیر ارثیMSI است که به علت غیرفعال شدن اپی‌ژنتیکی MLH1 که پیش زمینه‌ی هایپرمتیله شدن پروموتورهای چندین ژن و CIMP را دارد رخ می‌دهد. این تومورهای تک گیر نشان می‌دهند که CIMP وBRAFV600E نقاط داغی برای جهش هستند که به تشخیص مواردی از سندرم لینچ کمک می‌کند.

-پیشرفت‌های بالینی بر اساس ترجمه

میکروRNAها (miRNA) می‌توانند بیان MMR را تنظیم کنند و روی پایداری ژنوم در سرطان کولورکتال اثر بگذارند. بیان نابجای مربوط به miR-155 و یا miR-21 به طور مستقلی نشان داده است که درتنظیم MMR نقش دارند و MSI را در سرطان روده‌ی بزرگ القا می‌کنند. در افرادی که سرطان کولورکتال دارند افزایش بیان miR-21 وmiR-155 به طور غیرمستقیم به سطح بیان پروتئین های hMLH1 و hMLH2 وابسته است. درمدل زنوگرافت

سرطان روده‌ی بزرگ افزایش بیان miR21 کاهش اثر 5-FU را نشان داده است که بیانگر ارتباط آن با تنظیم hMSH2 می باشد(Kasinski and Slack 2011).

در رده‌ی سلولی MSI و سرطان کولورکتال انسانی جهش در ژن Heat Shock Protein110 (HSP110) دیده شده است. پروتئین ناقص و ترانکیت حاصل از این ژن HSP110 فعالیت چپرونی خودش را از دست می‌دهد. بررسی-ها نشان داده است که این جهش‌ها حساسیت MSI را درسلول‌های سرطانی کولورکتال به 5-FU و اگزالوپلاتین نشان می‌دهند و در حالتی که 5-FU به تنهایی استفاده شد اثر مثبتی را از خود نشان داد که بسیارجالب توجه بود (Dorard, de Thonel et al. 2011).

در سرطان کلورکتال MSI، که غیرفعال شدن اپی ژنتیکی MLH1 درآن رخ می‌دهد ، نشان دهنده‌ی این است که فراوانی جهش BRAFV600E حدود ۵۰٪ است در مقایسه با جهش کلی B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF) که حدود ۸-۱۱٪ در کل سرطان‌های روده‌ی بزرگ دیده می‌شود . BRAF که کد کننده سرین / ترئونین کیناز است، از اجزای اصلی و مهم مسیر سیگنالی RAF/MEK/ERK می‌باشد. در سرطان CRC که جهش درBRAF(که جایگاهش در اگزون ۱۵ است) رخ می‌دهد به جانشینی یک تک V600E aa منجر می‌شود.

جهش‌های BRAF به صورت متقابل با جهش‌های KRAS رخ می‌دهند و عموما هم با تومورهای MSS در ارتباط هستند.

پس حضور جهش‌های BRAF حاکی از وجود سرطان کلورکتال MSI است واحتمال ایجاد بیماری سندروم لینچ راپیش بینی می‌کند.

- **بررسی اثرداروها برروی سلول‌های توموری**

اطلاعاتی کلی از این بررسی‌ها بدست امد نشان داد که در بیماران دارای سرطان کلورکتال درstageII/III استفاده از اجونت‌ها کمک کننده بوده است، بخصوص اینکه در مطالعاتی که در زمینه QUASAR اجونت انجام شد جهش BRAF در تومورهای stageII بیماری قابل پیش بینی نبود، اما بادریافت اجونت‌های PE TACC-3 trial کاهش کلی در بقای تومورها stageII/III صورت گرفت. اما این سوال همچنان باقی ماند که آیا جهش BRAF می‌تواند اطلاعاتی را درجهت زیرمجموعه-های تومورهای MSI ارائه دهد، و یا CIMP-high در پیش بینی بیماری در بیماران که سرطان کلورکتال دارند درحالاتی که جهش‌های BRAF,MSI را به طور مستقل بروز می‌دهند در ارتباط می‌باشد (French, Sargent et al. 2008).

در یک‌سری از مطالعات نشان داد که استفاده از نمونه‌های CIMP برای درمان با 5-FU بی‌نتیجه باقی ماند. اما در مطالعاتی که اخیرا انجام شده است، بیمارانی که دارای سرطان کلورکتال در stageII/III هستند ودارای تومورهای CIMP مثبت می-باشند اجونت 5-FU هیچ تاثیری ندارد اما آنهایی که CIMP منفی هستند دیده شده است که قدرت بقاشان افزایش یافته

است. نکته‌ی مهمی که دراین بین است به این امر اشاره می‌کند که تفاوتی که در بین این بررسی‌ها وجود دارد به تفاوت در متیلاسیون مارکر ها و CIMP استفاده شده وابسته است (Sinicrope and Sargent 2012).

از دیگر مشکلات و مواردی که توجهات را به خود جلب کرد این بود که آیا تومورهای جرم لاین MSI که منشا تک گیردارند حساسیت شیمیایی متفاوتی هم دارند؟

در یکسری از مطالعات تومورهای متاستازی با استفاده از5-FU کاهش یافتند البته این‌ها در stageIII سرطان روده‌ی بزرگ بودند که نقص درسیستم MMR نیزداشتند. درآنالیزهایی که نقص در سیستم MMR رابررسی می‌کند نشان داده شد که هر تیماری که مفید است منحصرا برای تومورهای مشکوک جرم لاین کاربرد دارد، اگر چه برای دستیابی به همه ی این مواردباید برای ژن‌های MMR ژنوتایپینگ انجام شود. مطالعات نشان داد که MSI یک مارکر منفی پیشگویی در پاسخ به 5-FU است. در این مطالعات از سلول‌های کولورکتال سرطانی که MLH1 آن دارای نقص در HCT116 است استفاده شد که این‌ها به5-FU مقاومت نشان می‌دادند. مطالعات زنوگرافت توموری نیز در این زمینه انجام شد و براین امرتاکید کرد که MSI با مقاومت به ۵-Fu مرتبط است. در بیشتر مطالعات البته نه در همه‌ی آن‌ها بر روی بیماران که تومورهای MSI داشتند نشان داد که در سرطان کولون با استفاده از اجونت ۵-Fu هیچ تاثیری دربقا نداشته است.

مارکرهای آنالیزوری نیز در این مطالعه بسیار هدایتگر بوده اند و بخش‌های کنترلی غیر مرتبط را به هم مرتبط کردند. اگر چه بیشتر مطالعات همسو با این ملاک و معیارها نیستند ، مثلا مطالعاتی بر علیه نتایج حاصله در بیماران CRC که در stageII/III اند و با ۵-Fu تیمار شده اند و درمان شده اند وجود دارد مبنی بر اینکه در تومورهایی که نقص MMR دارند اثر مثبت و موثر ۵-Fu وجود ندارند ولی در آن‌هایی که MMR سالم دارند اثر مثبت خود را نشان می‌دهد.

علاوه براین در بیمارانی که stageII CRC دارند نشان داده شده است که MSI نمی تواند ۵-Fu را به عنوان اجونت در درمان استفاد کند. مطالعات پری کلینکالی نیز نشان داد که سلول‌های MSI CRC و تومور زنوگرافت در مقایسه با سلول‌های MSS حساسیت زیادی به irinotecan دارند، اگر چه که مکانیسم‌های مولکولی تا حدی تعیین شده اند.

Irinotecan یک داروی ضد سرطان است که به صورت قدرتمند آنزیم توپوایزومراز Iرا مهار می‌کند پس در نتیجه همانند سازی مربوط به DNA را مهار می‌کند.

پس رده‌های MSI CRC و تومورهای انسانی حامل تعداد زیادی از جهش‌ها در ژن‌های MRE11A، hRAD50 هستند که این‌ها ترمیم DNA را که در دو رشته اش دچار شکست شده است کنترل می‌کنند. جهش در این ژن‌ها در مقایسه با سلول-های وحشی نشان دهنده‌ی حساسیت زیاد به داروی کامپتوتسین است. پس جهش‌های ثانویه در ژن‌هایی که در تنظیم شکستن دو رشته ی DNA نقشی دارند بیشتر از MSI ممکن است مسئولیت افزایش حساسیت به داروی کامپتوتسین را

داشته باشند (Sinicrope and Sargent 2012). جهش‌های MRE11A در ۷۰-۸۵٪ از سرطان‌های کولورکتال دیده شده است. استفاده از اجونت trial (CALGB) ، از نظر آماری درMSI در مقایسه با تومورهایMSS بهبود را نشان داده است. دراین بخش از بررسی‌ها از دیگر اجونت‌ها مثل(PETACC-3) در بیمارانی که دارای CRC باstageII/III بودند استفاده شد، طی بررسی‌هایی که انجام داده شد تزریق 5-Fu/leucororin را به همراه irinotecan یا بدون آن مورد بررسی قرار دادند و مقایسه کردند. درنتیجه مشاهده کردندکه افزایش مقدار irinotecan برخلاف تومور هایMSS کمکی به بهتر شدن بیماران دارای مشکل MSI نمی کند و بنابراین عملکرد مفید irinotecan در سرطان MSI CRC به طورکامل مشخص نیست و نیاز به مطالعات زیادی دارد. مطالعات نشان داد که سلول‌هایی که دارای نقص MMR هستند برخلاف نقشی که در برابر اگزالوپلاتین دارند به ciplatin و کربوپلاتین مقاوم هستند.

پروتئین‌های MMR ترکیبات اضافی اگزالوپلاتین‌ها را تشخیص نمی‌دهند زیرا اگزالوپلاتین‌ها شامل بخش‌های حجیم و بزرگی هستند که با DNA از طریق سیتوتوکسیک‌های بین رشته ای و درون رشته ای ترکیبات اضافی ترکیب می‌شوند. حساسیت شیمیایی اگزالوپلاتین‌ها مستقل ازسیستم MMRمی‌باشد. اطلاعات حاکی از آن است که ژنMSH3 درسیستم MMR در برابر اگزالوپلاتین وسیس پلاتین مقاومت نشان می‌دهد و توقفشان می‌تواند حساسیت به این دارو را به حالت اول بازگرداند.

MSH2,MSH3 که هترودوبلکس $Muts\beta$ را شکل می‌دهند ، با نواحی بین رشته ای برهمکنش دارند و به وسیله‌ی پلاتینویوم که اساسش داروهای ضد سرطان می‌باشد القا می‌شوند.ژن‌های MSH3 در سرطان‌های روده ای که دارای نقص درسیستمMMR هستند معمولا تحت تاثیر جهش‌های سوماتیکی قرار می‌گیرند، هرچند تنها اطلاعات محدودی وجود دارد که در دسترس است و به بیمارانی که تومور MSI دارند و از داروی اگزالوپلاتین ترکیب شده با 5-Fu استفاده کرده اند پرداخته است ولی اطلاعات پیش بینی بیماران از دست رفته و در دسترس نیست.

نتایج حاصل از این مطالعات نشان دهنده‌ی این امر بود که پیش بینی اثربیماری MMR به طور حفاظت شده ای باقی مانده بود زیرا توقع بر این است که اگزالوپلاتین صرف نظر از حالتی که MMR دارد مزایا وشرایط متعادلی را فراهم کند. مزیت مهار کننده‌های PARP در نقص تومورهای MSI در نوترکیبی همولوگوس سبب شد که جهش در ژن‌های کد کننده‌ی ریزماهواره-ها مانند hRAD50,MRE11A داشته باشیم که هریک در ترمیم دو رشته‌ی DNA درگیر هستند (Sinicrope and Sargent 2012). درردە‌های سلولی MSI ترجیح سمیت سلولی به مهار کننده‌ی ABT-888,PARP-1 دیده شد که در مقایسه با نمونه‌های وحشی و سلول‌های MSS دربرگیرنده‌ی چند نمونه جهش یافته MRE11-A است.

در مطالعات اخیر نشان دادندکه عملکرد MSH3 در حفاظت بر علیه شکستن دو رشته ی DNA است این عمل به وسیله‌ی ترکیبی از اگزالوپلاتین و مهار کننده PARP انجام می‌شود ، تا درنهایت سایتوتوکسیک‌هایی که بر روی سلول‌های سرطان کولورکتال اثر ضد دارند را تولید می‌کنند.

البته مطالعات نشان داد که مواد مصنوعی کشنده هم میتوانند به طور بالقوه در سرطان MSI به کار گرفته بشوند. غربالگری نیز برای شناسایی داروهایی انجام شد که در سلول های دارای کمبود MSH2 مرگ سلولی را القا می‌کنند ، مثلا در سلول های توموری که متوتروکسات شناسایی شده است دیده شده است که به متوقف کردن فعالیت دی هیدروفورات ردوکتاز ودرنهایت به افزایش مرگ در سلول‌های مشابه این‌ها منتهی می‌شود.

علاوه بر این‌ها، مطالعات نشان داده است که داروهای شناسایی شده مسیر های PI3K/AKT/mTOR را مورد هدف قرار می‌دهند وبه طور انتخابی رده‌های سلولی سرطان MSI را مهار می‌کنند، این امر نیز ذکرشده است که ناپایداری کروموزومی با مقاومت Taxone در ارتباط است و تومورهایMSI ممکن است حساسیت خوبی به درمان Taxone داشته باشند .

برای بررسی بیشتر در این زمینه در کلینیکال ترایا اخیرا ازپاتوپیلون [1]استفاده کردند،که یک نوع داروی ضد ناپایداری میکروتوبول ها در بیمارانی است که تومورهای MSI داشتند. روش بعدی که بکارگرفته شد استفاده از فاکتورهای دمتیله کننده‌ای بود که می‌توانست بدون انتخاب MLH1 را دمتیله کند. وجود جهش BRAF در سرطان‌های کلورکتال MSI به طور معمول رخ می‌دهد ، پس انتخاب مهار کننده‌ی BRAF مانند PLX-4032 از درمان‌های جالب توجه ای می‌باشد (Sinicrope and Sargent 2012) .

نتیجه گیری:

شناخت انواع مولکول‌های سرطانی انسانی نشان دهنده‌ی آینده شخصی انکولوژی است و می‌تواند تکامل دارویی و استراتژی-های مربوط به آن را هدایت کند. سرطان کلورکتال با MSI دارای ویژگی های فنوتیپی متفاوتی است همچنین ویژگی‌های علت شناسی متفاوتی نیز دارد که شامل غیر فعال شدن اپی ژنتیکیMLH1 و جهش‌های سوماتیکی BRAF در برابر جهش های جرم لاین در ژن‌های MMR ،که باعث شکل گیری سندروم لینچ می‌شود.

در بررسی‌های انجام شده نشانه‌هایی است که مبنی بر هتروژن بودن مولکولی در تومورهای MSI به همراه جهش‌های ثانویه ای است که در ژن‌هایی که تنوع بیولوژیکی فرآیندها را تنظیم می‌کند رخ می‌دهد.

به طور کلی میتوان گفت، نشانه‌ها حاکی از آن است که تومورهای MSI درمقایسه با سرطان‌های که ریزماهواره‌های پایدار دارند یا همان (MSS) microsatellite-stable ، عمدتا دارای رفتارهای کلینیکی متفاوتی هستند و به داروهای ضد سرطان پاسخ می‌دهند.

تومورهای MSI با پیش بینی بیماری مرتبط هستند ودراین زمینه کاردبرد دارند ولی به داروی 5-Fu مقاوم هستند و نسبت به آن پاسخ منفی می‌دهند ، هرچند که پیش بینی اثر MMR برای داروهای اگزالوپلاتین و یا

[1] patupilone

irinotecan در تومورهای MSI از مواردی است که هنوز در حال بررسی و مطالعه می‌باشد(Sinicrope and Sargent 2012).

فهرست منابع

1. Boland, C. R. and A. Goel (2010). "Microsatellite instability in colorectal cancer." Gastroenterology **138**(6): 2073-2087. e2073.
2. Dorard, C., et al. (2011). "Expression of a mutant HSP110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves disease prognosis." Nature medicine **17**(10): 1283-1289.
3. French, A. J., et al. (2008). "Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer." Clinical Cancer Research **14**(11): 3408-3415.
4. Grady, W. M. and J. M. Carethers (2008). "Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis." Gastroenterology **135**(4): 1079-1099.
5. Hampel, H., et al. (2008). "Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer." Journal of Clinical Oncology **26**(35): 5783-5788.
6. Herman, J. G., et al. (1998). "Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma." Proceedings of the National Academy of Sciences **95**(12): 6870-6875.
7. Kanthan, R., et al. (2" .(٠١١Fecal molecular markers for colorectal cancer screening." Gastroenterology Research and Practice **2012**.
8. Kasinski, A. L. and F. J. Slack (2011). "MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy ".Nature Reviews Cancer **11**(12): 849-864.
9. Kinzler, K. W. and B. Vogelstein (1996). "Lessons from hereditary colorectal cancer." Cell **87**(2): 159-170.
10. Koopman, M., et al. (2009). "Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer." British journal of cancer **100**(2): 266-273.

11. Loganayagam, A. (2008). "Faecal screening of colorectal cancer." International journal of clinical practice **62**(3): 454-459.

12. McCabe, N., et al. (2006). "Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibition." Cancer research **66**(16): 8109-8115.

13. Ribic, C. M., et al. (2003). "Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer." New England Journal of Medicine **349**(3): 247-257.

14. Sargent, D. J., et al. (2010). "Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer." Journal of Clinical Oncology **28**(20): 3219-3226.

15. Sinicrope, F. A., et al. (2011). "DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy." Journal of the National Cancer Institute **103**(11): 863-875.

16. Sinicrope, F. A. and D. J. Sargent (2012). "Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications." Clinical Cancer Research **18**(6): 1506-1512.

17. Thibodeau, S., et al. (1993). "Microsatellite instability in cancer of the proximal colon." science **260**(5109): 816-819.