Journal of Police Medicine

Summer 2016; Vol. 5, No. 2: 87-95

Review Article

The main factors involved in the recurrence of colorectal cancer and therapeutic methods against them

Received: 14 February 2016 **Revised:** 6 April 2016 **Accepted:** 20 April 2016

Neda Saebnia[1]
Majid SadeghiZadeh[2*]
Mohammad Javad Dehghan Esmatabadi[3]
Fatemeh Movahedi Motlagh[4]

[1]Ms.c, Department of Genetics, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
[2]Professor, Department of Genetics, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
[3]Ph.D Student, Department of Genetics, School of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
[4]Ms.c, Department of Cellular and Molecular Biology, National Institute of Genetic

[*]**Corresponding Author:**
Majid Sadeghizadeh
Tel: (+98)2182884484
email: sadeghma@modares.ac.ir

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world with a mortality rate of approximately 50% of patients. In spite of developments in therapeutic methods, surgical resection is only most effective therapeutic way in most tumors. However, ~30-40% of patients show recurrence after surgery. So, a huge need to finding of main CRC recurrence causes is feeling. In this review article, we attempt to study some of the most important CRC recurrence causes including cancer stem cells, miR-520g and its role in drug resistance, circulating tumor cells, TGF-β signaling pathway, postoperative intra-abdominal infection, catecholamins and prostaglandins and COX2 pathway and to present some combat strategies to these factors.

Keywords: colorectal cancer, cancer recurrence, cancer relapse, cancer stem cells, miR-520g.

تابستان ۱۳۹۵ – دوره ۵ – شماره ۲ – صفحات ۹۵-۸۷

مجله طب انتظامی

مقاله مروری

بررسی عوامل مؤثر در عود سرطان کولورکتال و روش‌های درمانی آن

تاریخ دریافت: ۲۵ بهمن ۱۳۹۴ **تاریخ اصلاح:** ۱۸ فروردین ۱۳۹۴۵ **تاریخ پذیرش:** ۱ اردیبهشت ۱۳۹۵

چکیده

سرطان کولورکتال (CRC) سومین سرطان شایع در دنیا می‌باشد و میزان مرگ‌ومیر آن تقریباً ۵۰ درصد بیماران است. باوجود پیشرفت‌ها در روش‌های درمانی باز هم در اکثر تومورها برداشتن تومور طی عمل جراحی تنها راه مؤثر درمانی به‌حساب می‌آید بااین‌حال حدود ۴۰-۳۰ درصد بیماران پس از جراحی عود را نشان می‌دهند. ازاین‌رو نیاز بسیار زیادی به یافتن علل اصلی عود سرطان کولورکتال احساس می‌شود که البته متأسفانه کمتر به آن پرداخته‌شده است و اطلاعات ما در این زمینه بسیار محدود است. در این مقاله مروری تلاش شده است برخی از مهم‌ترین علل عود سرطان کولورکتال ازجمله سلول‌های بنیادی سرطان، miR-520g و نقش آن در مقاومت دارویی، سلول‌های توموری در گردش، مسیر پیام‌رسانی TGF-β، کتکول‌آمین‌ها و پروستاگلاندین‌ها و مسیر COX2 موردبررسی

کلید واژه‌ها: سرطان کولورکتال، بازگشت سرطان، سلول‌های بنیادی سرطان، miR-520g

ندا صائب نیا[۱]

مجید صادقی زاده[۲*]

محمد جواد دهقان[۳]

فاطمه موحدی مطلق[۴]

[۱]کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[۲]استاد، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[۳]دانشجو دکتری، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[۴]کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران.

***نویسنده مسئول:**

مجید صادقی زاده

تلفن: ۲۱۸۲۸۸۴۴۸۴(۹۸+)

پست الکترونیک:

sadeghma@modares.ac.ir

مقدمه

سرطان کولورکتال[۱] (CRC) سومین سرطان شایع می‌باشد و در سراسر جهان سالانه شیوعی بیش از ۱/۲ میلیون مورد و میزان مرگ‌ومیر تقریباً ۵۰ درصد دارد [۱]. یک نفر از هر چهار بیماری که مبتلابه بیماری فاقد غده (مرحله I و AJCC III) هستند و بیش از ۵۰ درصد بیماران در مرحله III، عود محلی و یا متاستاز را نشان می‌دهند [۲]. علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در آزمایشات تشخیص و درمان سرطان کولورکتال بر اساس آماری که در سال ۲۰۱۳ اعلام گردید ۶۰۸۰۰۰ نفر سالانه به دلیل این نوع سرطان (هشت درصد از تمام مرگ‌های به دلیل سرطان) جان خود را از دست می دهند. متأسفانه مرحله‌بندی پاتولوژیک در پیشگویی دقیق عود بیمارانی که تحت عمل جراحی برای سرطان کولورکتال محلی قرار می‌گیرند با شکست روبرو بوده است که این موضوع جای نگرانی دارد زیرا ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران با مرحله II و ۴۰-۳۰ درصد بیماران با مرحله III سرطان کولورکتال دچار عود می‌شوند [۳].

برداشتن تومور توسط جراحی به‌صورت نقطه اتکایی در درمان باقی‌مانده است و در مورد سرطان کولورکتال منطقه‌ای، بسیار مؤثر است. بااین‌حال حدود ۴۰-۳۰ درصد بیماران پس از جراحی عود را

1: Colorectal Cancer

Journal of Police Medicine
Summer 2016; Vol. 5, No. 2: 87-95

نشان می‌دهند و ۵۰-۴۰ درصد عودها در طول چند سال اول پس از جراحی اولیه بروز می کنند. چندین متغیر ازجمله شدت بیماری، بیولوژی تومور و امراض دیگر بیمار در سرانجام این بیماران نقش دارند. به‌علاوه بازه زمانی از درمان اول تا عود به خصوص در بیمارانی که در طول سال اول جراحی خود عود را نشان می‌دهند با بقای عمومی بیمار بسیار مرتبط است [۴].

سرطان کولورکتال دارای روندی چند مرحله‌ای است و برای ایجاد آن باید نواقص ژنتیکی اپی‌ژنتیکی متعددی تجمع یابند. دو نوع روند کارسینوژنز وجود دارد: ۱- اتفاقی و ۲- سلول بنیادی سرطان (CSC)

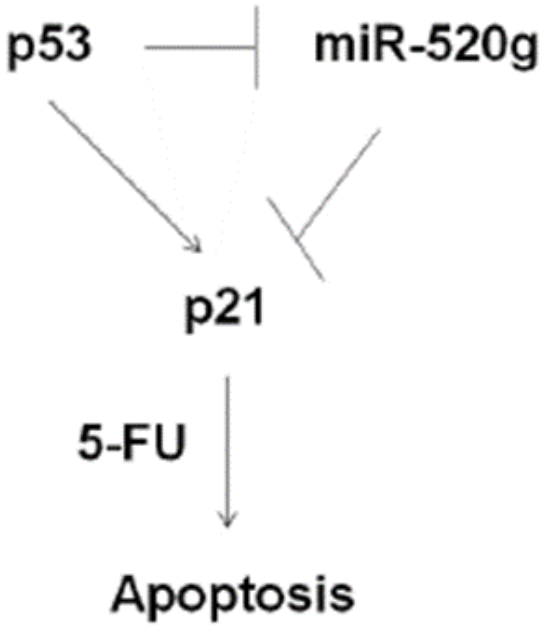
بر اساس مدل اتفاقی، هر نوع سلولی قادر به شروع و پیشبرد سرطان می‌باشد، درحالی‌که مدل CSC پیشنهاد می کند سلول‌ها در تومورها به صورت سلسله مراتبی سازمان‌بندی می‌شوند و تنها CSCها پتانسیل پیشبرد سرطان را دارند. علاوه بر این مسیرهای مولکولی متنوع نظیر Wingless/ Int (Wnt) و Notch در سرطان کولورکتال دخیل‌اند [۵].

ما در این مقاله مروری قصد داریم به بررسی برخی عوامل منجر به عود سرطان کولورکتال و مطرح نمودن برخی اقدامات پیشگیری کننده از عود بپردازیم. در زیر به بررسی چند مورد از اهداف مولکولی و ژنتیکی دخیل در عود سرطان کولورکتال می‌پردازیم.

۱- miR-520g و مقاومت دارویی

مقاومت دارویی یکی از دلایل عمده بازگشت سرطان کولورکتال می‌باشد که هنوز آگاهی زیادی در مورد مکانیسم و راه حل های درمانی آن وجود ندارد. ژنگ[1] و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که بیان miR-520g با مقاومت دارویی سلول‌های سرطان کولون در ارتباط است. microRNAها، RNAهای غیر کد کننده کوچکی هستند که بیان ژن هدف را مهار می‌کنند. در مطالعات ژنگ و همکارانش، بیان miR-520g سبب مقاومت در برابر آپوپتوز ناشی از داروی ۵-FU یا oxaliplatin به صورت in vitro و کاهش تأثیر ۵-FU[2] در مهار رشد تومور در یک مدل xenograft موشی به صورت in vivo گردید. miR-520g از طریق کاهش بیان p21 که برای القای آپوپتوز ناشی از ۵-FU لازم است، سبب مقاومت دارویی می‌گردد. ازآنجایی‌که p53، بیان miR-520g را سرکوب می‌کند حذف p53 سبب افزایش بیان miR-520g می‌گردد. در سلول‌های $p53^{-/-}$ بیان miR-520g افزایش‌یافته و سلول‌ها نسبت‌به ۵-FU مقاوم می‌شوند [۶].

مطالعات ژنگ و همکارانش نشان می‌دهد که هم p53 و هم p21 برای آپوپتوز ناشی از ۵-FU در سلول‌های سرطان کولون لازم



شکل ۱: محور پیام‌رسانی p53/miR-520g/p21 [۶]. p53 و p21 برای القای آپوپتوز ناشی از ۵-FU ضروری هستند. در سلول‌هایی که p53 در آن‌ها جهش‌یافته است مهار از روی miR-520g برداشته شده و این miRNA می‌تواند از طریق کاهش بیان p21 مانع آپوپتوز ناشی از ۵-FU و در نتیجه مقاومت دارویی گردد.

هستند. این یافته‌ها نشان می دهد که محور پیام رسانی p53/miR-520g/p21 نقش مهمی در پاسخ سرطان کولورکتال به شیمی‌درمانی ایفا می کند (شکل ۱). ژنگ و همکارانش در مطالعه خود، miR-520g را به‌عنوان یک هدف بالقوه در برابر مقاومت دارویی در سرطان کولورکتال به‌خصوص در بیماران دارای p53 جهش‌یافته معرفی می کنند [۶].

miR-520g همچنین می‌تواند از طریق هدف‌ها و مسیرهای دیگری غیر از p21 عمل نماید. ژنگ و همکارانش دریافتند که بیان XIAP و survivin، دو پروتئین pro-survival، توسط miR-520g در رده‌های سلولی HCT116 و RKO کارسینومای کولون انسانی افزایش می‌یابد. در گذشته مشخص شده بود که XIAP و بقای سلولی را تحت شرایط استرس در سلول‌های سرطان کولون افزایش می‌دهند [۷ و ۸] و ناک‌دون[3] نمودن بیان آن ها حساسیت شیمیایی سلول‌های سرطان پانکراس را به ۵-FU و gemcitabine افزایش می‌دهد [۹]. مکانیسم‌هایی که توسط آن‌ها miR-520g بیان XIAP و بقا را افزایش می‌دهد هنوز مشخص نشده‌اند [۶]. بررسی‌های انجام‌شده نشان می دهند که بیان miR-520g در سرطان کولورکتال در مقایسه با نمونه‌های کنترل

[1:] Zhang, [2:] 5-Fluorouracil, [3:] Knockdown

مجله طب انتظامی
تابستان ۱۳۹۵ – دوره ۵ – شماره ۲ – صفحات ۹۵-۸۷

افزایش نشان می‌دهد. ازآنجایی‌که جهش‌های غیرفعال‌کننده p53 در سرطان کولورکتال بسیار رایج هستند این جهش‌ها می‌توانند یک مکانیسم احتمالی برای افزایش بیان miR-520g باشند. بااین‌حال مکانیسمی که توسط آن p53 بیان miR-520g را سرکوب می‌کند هنوز مشخص نشده‌اند [۶]. نشان داده‌شده است که چندین miRNA پاسخ ۵-FU را از طریق هدف‌گیری ژن‌های مختلف در سلول‌های سرطان کولون میانجی‌گری می‌کنند. برای مثال miR-21 از طریق کاهش بیان hMSH2 سبب مقاومت به ۵-FU می‌گردد [۱۰]. miR-143 حساسیت به ۵-FU را توسط کاهش بیان ERK5، NFκB و Bcl-2 افزایش می‌دهد [۶].

۲- سلول‌های بنیادی سرطان (CSCs)[1]

در حال حاضر ناکامی در درمان سرطان به دلیل عدم پاسخ به درمان یا سرکوب اولیه تومور نیست بلکه به دلیل بازگشت سرطان پس از درمان می‌باشد که به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی سرطان (CSCs) در آن نقش اساسی داشته باشند. در حال حاضر چالش اصلی یافتن عوامل و راهکارهایی است که سرطان و بازگشت تومور را هدف قرار می‌دهند [۱۱]. اگر روش‌های درمانی بتوانند به طرز کارآمدی CSCها را از بین ببرند می‌توان از بازگشت سرطان پیشگیری نمود. درمانی که ۹۵ درصد از سلول‌های یک تومور را از بین می‌برد به دلیل اینکه اندازه تومور را کوچک می‌کند مؤثر تلقی می‌شود اما بااین‌حال ممکن است در از بین بردن CSCها ناکارآمد باشد و به اندازه کافی CSC باقی بگذارد که درنهایت منجربه بازگشت تومور می‌گردند [۱۱]. بر اساس اظهارات دکتر خورخه موسکات[2] مدیر برنامه Cell Death and Survival Networks در سنفورد برنهم[3] شواهد حاکی از آن است که سلول های بنیادی سرطان مسئول شروع، پیشرفت، متاستاز، عود و مقاومت دارویی سرطان هستند [۱۲]. به گفته وایوپولوس[4] و همکارانش در سال ۲۰۱۲، CSCها مسئول عود تومور هستند زیرا داروهای معمول قادر به از بین بردن مخزن CSCها نمی باشند بنابراین طراحی مداخله‌گرهایی که CSCها را هدف قرار می‌دهند اقدامی مناسب به نظر می‌رسد که سبب افزایش تأثیرگذاری راه های درمانی رایج و کاهش عود منطقه‌ای و متاستاز می‌گردد. CSCها به اقدامات درمانی متداول بسیار مقاوم‌اند و به دلیل بیان ژن های تعمیری DNA آنزیم‌های سم‌زدایی و انتقال‌دهنده‌های دارو، مسئول عود تومور هستند [۵]. سلول‌های بنیادی سرطان کولورکتال مارکرهای مختلفی دارند که برخی از آن‌ها در عود سرطان نقش دارند (جدول ۱) [۵].

اگرچه روش‌های ضد توموری بخش اعظمی از سلول‌های سرطانی را حذف می‌کند و منجر به کاهش اندازه تومور و بهبود بیماری می‌گردد اما به دلیل دست‌نخورده گذاشتن مخزن CSCها قادر به پیشگیری از عود نیستند. در مقابل اگر چه درمان‌هایی که CSC را هدف قرار می‌دهند منجر به کاهش اندازه تومور در کوتاه مدت نمی‌شوند اما از رشد و متاستاز آینده آن جلوگیری می کنند [۱۴-۱۳]. داده‌های آزمایشگاهی تأییدکننده این مطلب هستند که CSCها مسئول مقاومت به شیمی‌درمانی و بازگشت بیماری هستند [۱۸-۱۵]. CSCها اهدافی منطقی برای طراحی مداخله گرهایی هستند که پاسخ‌گویی به روش‌های درمانی سنتی را افزایش خواهند داد و در کاهش عود منطقه‌ای و متاستاز شرکت دارند [۵]. تودارو[5] و همکارانش یکی از علت‌های دخیل بودن CSCها در عود و متاستاز تومور را این‌چنین مطرح می‌کنند که ازآنجایی که داروهای شیمی‌درمانی با توانایی تقسیم سلول‌هایی که به‌سرعت رشد می‌کنند تداخل می‌نمایند درنتیجه CSC تا ممکن است دست‌نخورده باقی بمانند که این امر منجر به عود و متاستاز تومور می گردد [۱۹]. در مطالعات تودارو و همکارانش یک آنتی‌بادی مختص اینترلوکین-۴ (IL-4) سبب کاهش زنده ماندن هر دو نوع سلول های سرطان کولون دارا و فاقد مارکر سطح سلولی CD133 ($CD133^-$ و $CD133^+$) و افزایش تأثیر شیمی‌درمانی گردید. این مشاهده پیشنهاد می‌کند آن دسته از مسیرهای مولکولی که مربوط به رشد توده تومور هستند نیز می‌توانند به منظور حساس کردن سلول های بنیادی سرطان به درمان های کشنده سلولی به صورت موفقیت‌آمیزی مورد هدف قرار گیرند [۲۰].

جدول ۱: مارکرهای سلول‌های بنیادی سرطان کولورکتال [۵]

مارکر	عملکرد	نقش در سرطان
CD133 (prominin-1)	گلیکوپروتئین ترا غشایی[6] pentaspan، سازمان‌بندی غشای پلاسمایی	شروع تومور در xenograftها، تشکیل کلنی در ارتباط با: پیش‌آگهی ضعیف، بقای کم، عود، متاستاز و مقاومت به درمان.
فعالیت مسیر Wnt، B-catenin	بقا و تکثیر مخزن SC[7]	فعالیت آن با افزایش کولون‌زایی و تومور زایی و تشخیص موارد CRC در مرحله اولیه با خطر بالای عود در ارتباط است.
ژن‌های چند توان[8] Oct-4، Sox-2، Nanog، Lin 28، Klf-4، c-myc	فاکتور رونویسی	در ارتباط با پیش‌آگهی ضعیف، عود، بازگشت دور، مقاومت به درمان.

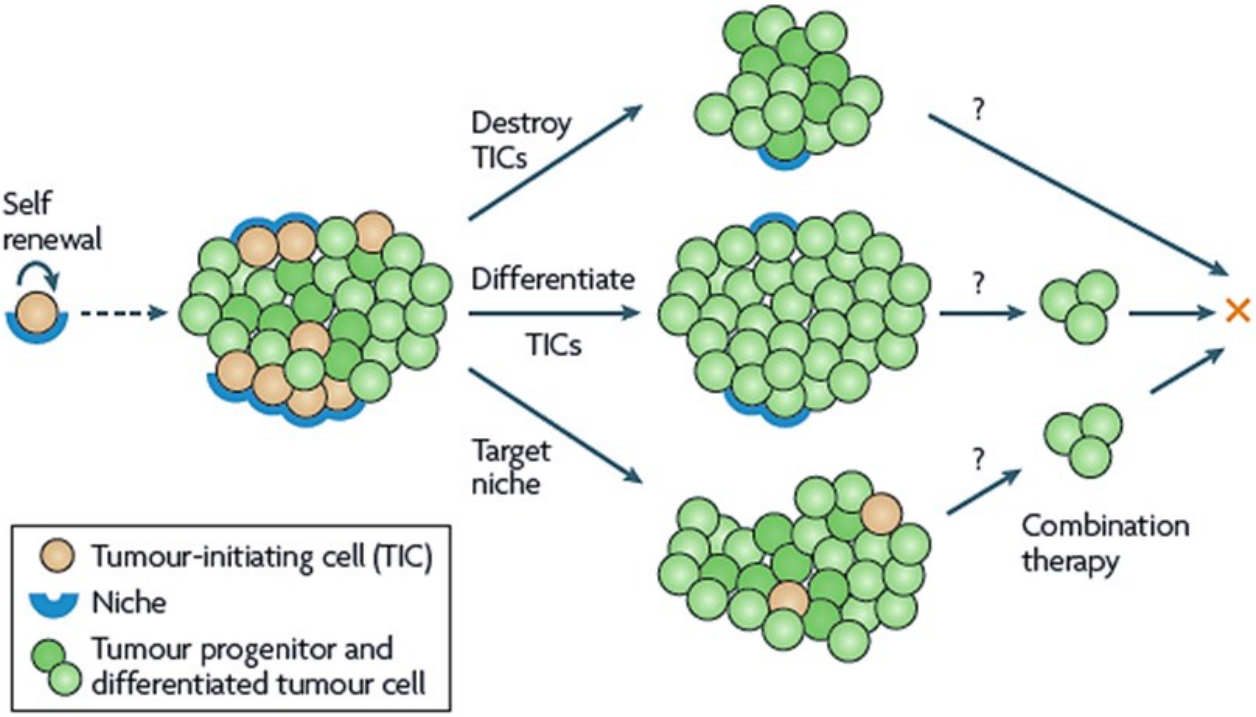
[1:] Cancer Stem Cells, [2:] Jorge Moscat , [3:] Sanford- Burnham, [4:] Vaiopoulos, [5:] Todaro, [6:] Transmembrane, [7:] Stem Cell, [8:] Stem Cell

Journal of Police Medicine
Summer 2016; Vol. 5, No. 2: 87-95

در میان عوامل مختلفی که مسیرهای خود نوسازی[1] را هدف قرار می‌دهند مولکول‌های کوچکی که هدفشان مسیر Hedgehog است تحت مطالعات بالینی اولیه هستند و نتایج امیدوار کننده ای نشان داده‌اند (جدول ۲) [۱۱]. GDC-0449 یک مولکول کوچک خوراکی و آنتاگونیست SMO می‌باشد که در آزمایشات بالینی فاز I در تومورهای پیشرفته کارسینومای سلول بازال سمیت کم و پاسخ های نسبی نشان داده است. این مولکول در حال بررسی در آزمایشات فاز II برای سرطان کولورکتال متاستاز دهنده و سایر تومورهای اپیتلیال پیشرفته می‌باشد [۱۱]. چندین آنتی‌بادی علیه مارکرهای سطح سلولی سلول های آغازگر تومور در مطالعات بالینی وجود دارند (جدول ۲). EPCAM در تومورهای جامد بسیاری به میزان زیاد بیان می‌شود و اخیراً نشان داده شده است که در سلول های آغازگر تومور در سرطان سینه، پروستات، کولون و پانکراس بیان می‌گردد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مختص EPCAM اثرگذاری اندکی در آزمایشات بالینی نشان داده‌اند این امر پیشنهاد می‌کند که تحمل ایمنی یا ADCC[2] القاشده توسط این mAbها به‌خودی‌خود نمی‌تواند در آزمایشات بالینی در از بین بردن سلول‌های توموری‌ای که EPCAM در آن‌ها بیان بالایی دارد مؤثر باشد. به‌منظور غلبه بر محدودیت‌های آنتی بادی های برهنه[3]، catumaxomab به‌گونه‌ای طراحی گردید که هم به EPCAM انسانی (مولکول هدف روی تومور) و هم CD3 انسانی (مولکول هدف روی سلول‌های T) متصل گردد در نتیجه سلول‌های سرطانی به نزدیکی سلول‌های سیستم ایمنی آورده می شوند که می‌تواند منجر به تخریب آن ها گردد. علاوه بر این catumaxomab، ADCC را القا می‌کند و تحت مطالعات پیشرفته در بیماران با آسیت‌های بدخیم می باشد. برعکس mAbهای علیه CD44 می‌توانند سلول‌های آغازگر تومور را تمایز دهند و دارای فعالیت تک عاملی در مدل‌های بالینی معین هستند (جدول ۲). اینکه آیا این mAbها در آزمایشات بالینی فعالیت تک عاملی نشان خواهند داد یا همچنان نیاز به جفت شدن با رویکردهای سایتوتوکسیک دارند نیاز به بررسی بیشتر دارد [۱۱].

فرضیه سلول بنیادی سرطان

بر اساس فرضیه سلول بنیادی سرطان سلول‌های توموری هتروژن هستند و فقط سلول‌های بنیادی سرطان قادر به تکثیر گسترده، ایجاد سلول های تمایزیافته و تشکیل تومورهای جدید هستند. روش های درمانی متنوعی برای هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطان وجود دارند. به‌منظور از بین بردن این سلول‌ها می‌توان مسیرهای حیاتی آن‌ها را مهار نمود (برای مثال توسط مهارکننده های



شکل ۲: فرضیه سلول بنیادی سرطان و استراتژی‌های درمانی برای هدف قرار دادن سلول‌های آغازگر تومور [۱۱]. درمان ترکیبی شامل تخریب سلول‌های آغازگر تومور (TIC) ایجاد تمایز در سلول‌های بنیادی سرطان و اقدامات ضد رگ زایی از کارآمدترین روش‌های درمان و پیشگیری از عود سرطان می‌باشد.

[1]: Self-Renewal , [2]: Antibody- Dependent Cellular Cytotoxicity, [3]: Naked

مجله طب انتظامی
تابستان ۱۳۹۵ – دوره ۵ – شماره ۲ – صفحات ۹۵-۸۷

جدول ۲: عوامل انتخابی برای هدف قرار دادن پیام‌رسانی خود نوسازی یا هدف قرار دادن مارکرهای سطح سلول‌های بنیادی سرطان [۱۱]

هدف یا مسیر هدف	عوامل	سرطان	مرحله تحقیقات	منبع
مسیر Hedgehog	GDC-0449، یک آنتاگونیست SMO[1]	سرطان کولورکتال متاستاز دهنده	فاز II	وب‌سایت Genentech (www.gene.com)
مسیر Wnt	مهارکننده‌های مختلف TCF-β-catenin	سرطان کولون	برآورد هدف	[۲۱ و ۲۲]
EPCAM[2]	Edrecolomab، یک آنتی‌بادی	سرطان کولون	فاز II–III	[۲۳]

فسفواینوزیتول ۳-کیناز یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مختص اینترلوکین ۴)، یا حساس کردن آن‌ها به عوامل شیمی درمانی (به‌عنوان‌مثال توسط مهارکننده یک کیناز در نقطه وارسی چرخه سلولی). بعضی مسیرهای حیاتی که توسط سلول های بنیادی سرطان استفاده می‌شوند ممکن است توسط توده تومور نیز مورداستفاده قرار گیرند بنابراین به نظر می‌رسد عواملی که این مسیرها را هدف قرار می‌دهند بتوانند سلول‌های دیگری علاوه بر سلول های بنیادی سرطان را نیز از بین ببرند. همچنین تمایز یافتن سلول های بنیادی سرطان (برای مثال توسط پروتئین های ریخت‌زایی استخوان یا آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مختص CD44) می‌تواند راهکار درمانی موفقیت‌آمیزی باشد زیرا توانایی تکثیر توده تومور محدود می‌گردد. مهار پیام‌رسانی نموی که در خود نوسازی دخیل است (برای مثال توسط مهارکننده‌های مسیرهای پیام‌رسانی Wnt، Hedgehog یا Notch) می‌تواند از طریق هر دو مکانیسم عمل نماید. علاوه بر این اقدامات ضد رگ زایی می‌تواند از طریق تحت تأثیر قرار دادن شبکه عروقی سلول‌های بنیادی سرطان عمل نماید. بااین‌حال سلول های بنیادی سرطان به احتمال زیاد ازنظر ژنتیکی ناپایدار هستند و می‌توانند مجدداً فعالیت نوسازی[3] را کسب نمایند. ترکیب عواملی که سلول‌های بنیادی سرطان را هدف قرار می‌دهند با عوامل سنتی که توده تومور را کاهش می‌دهند و عواملی که شبکه عروقی را هدف قرار می‌دهند می‌تواند ازنظر درمانی و پیشگیری از عود سودمند باشد [۱۱] (شکل ۲).

۳- سلول‌های توموری در گردش (CTCs)

به گفته باریر[4] و همکارانش در سال ۲۰۱۴ سلول‌های توموری در گردش (CTCs)[5] عوامل اصلی عود متاستاز دهنده سرطان هستند و بنابراین یکی از عوامل اصلی پیشرفت متاستاز می‌باشند و باید به خوبی موردمطالعه قرار گیرند [۲۴].

٤- مسیر پیام‌رسانی TGF-β

اندازه‌گیری میزان پیام‌رسانی TGF-β در استروما می‌تواند بیماران با خطر بالای عود سرطان کولورکتال را پیشگویی نماید بیماران با سطح پایین پیام‌رسانی TGF-β در استروما از بقاء عاری از بیماری[6] طولانی‌تری نسبت به بیماران با سطح بالای پیام‌رسانی TGF-β برخوردارند. از راه‌های مختلفی می‌توان برای مهار پیام رسانی TGF-β در بیماران سرطانی استفاده نمود که از آن جمله می توان به LY2157299 اشاره کرد که به‌عنوان مهارکننده TGF-β توسط آزولینسکی[7] و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در مطالعات موشی استفاده گردید. بنا به گفته آزولینسکی اگر چه تأثیر این مهارکننده ها هنوز شناخته نشده است اما مطالعات او و همکارانش پیش بینی می‌کند که مهار دارویی مسیر پیام‌رسانی TGF-β می تواند از بازگشت و متاستاز سرطان کولورکتال هنگامی که بیماران در مراحل اولیه بیماری مورد درمان قرار می‌گیرند پیشگیری نماید [۲۵].

۵- کتکول‌آمین‌ها و پروستاگلاندین‌ها

دوره زمانی کوتاه قبل، حین و بعد از عمل جراحی (perioperative) در تعیین عود سرطان در دراز مدت حیاتی است و فرصتی ناشناخته برای مداخله‌های مؤثر فراهم می کند [۲۶]. فاکتورهای محلول متعددی به طور مرتب در طول دوره perioperative افزایش می‌یابند که این افزایش نتیجه پاسخ‌های نوروآندوکرین و پاراکرین بیماران به وجود تومور اولیه، استرس جسمی و روحی و فرآیند جراحی و بیهوشی، بی‌حسی، انتقال خون و سایر فرآیندهای حین عمل جراحی می‌باشد. این ترکیبات محلول شامل کتکول‌آمین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، مسکن‌ها و عوامل بیهوشی و بی‌حسی به‌کاررفته می باشند. در سال‌های اخیر مشخص شده است که در شرایط in vitro بسیاری از این فاکتورها مستقیماً بر روی سلول‌های بدخیم عمل می‌کنند و چندین فرآیند مولکولی ضروری برای فعالیت متاستاتیک تومور شامل تکثیر سلول توموری [۲۷ و ۲۸]، چسبیدن [۲۹]، جابجایی [۳۰]، قابلیت تهاجم ماتریکس خارج سلولی [۲۷]، مقاومت به آپوپتوز و آنویکیز[8] (نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) [۳۱ و ۳۲] و ترشح فاکتورهای پیش رگ زا [۳۵-۳۳] را فعال می‌کنند. علاوه بر این مطالعات in vitro و in vivo انسانی و حیوانی نشان می‌دهند که

[1]: Smoothened Homologue, [2]: Epithelial Cell Adhesion Molecule, [3]: Renewal, [4]: Barriere, [5]: Circulating Tumor Cells, [6]: Disease-Free Survival, [7]: Azvolinsky, [8]: Anoikis

Journal of Police Medicine
Summer 2016; Vol. 5, No. 2: 87-95

بسیاری از این فاکتورهای محلول منجر به سرکوب ایمنی سلولی (CMI)[1] ضد متاستاتیک [۳۸-۳۶] می‌گردند که در واقع پدیده ای شایع در دوره perioperative می‌باشد [۴۳-۳۹]. این مهار می‌تواند به طور قابل‌توجهی عود سرطان در درازمدت را ارتقا دهد [۲۶]. با توجه به اینکه ترشح بیش ازحد کتکول آمین و پروستاگلاندین در دوره perioperative در بیماران سرطانی می‌تواند میزان عود در درازمدت را افزایش دهد می توان بر روی درمان‌های دارویی با هدف‌گیری این ترکیبات تمرکز نمود و به‌این‌ترتیب از عود سرطان پیشگیری نمود [۲۶].

٦- مسیر COX2

در بیماران سرطان کولورکتال سطوح بیان COX2 در تومور، با اندازه تومور، مرحله سرطان، رگ زایی، عمق نفوذ، متاستاز به گره های لنفاوی، عود و میزان بقای کلی در ارتباط است. مهار مسیر COX2 در بیماران یا حیوانات نشان داده‌شده است که سبب افزایش آپوپتوز سلول توموری [۳۲ و ۴۴]، کاهش سطوح عوامل پیش رگ زا [۴۵ و ۴۶] و کاهش حجم میکروووسکولار تومور می‌گردد [۲۶ و ۳۲].

نتیجه‌گیری

سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در دنیا می‌باشد. با وجود پیشرفت در زمینه‌های درمانی سرطان، باز هم رایج ترین درمان برای این سرطان برداشتن تومور به روش عمل جراحی می باشد که متأسفانه این روش درمانی در بسیاری از موارد عود را نشان می‌دهد و درمان قطعی به حساب نمی‌آید. ازاین‌رو لزوم مطالعه و تحقیق در زمینه راه‌های درمانی مبارزه با عود سرطان کولورکتال بسیار احساس می شود. برای این منظور در درجه اول نیاز است به بررسی علل اصلی عود سرطان پرداخته شود. ما در این مقاله مروری به بررسی شش مورد از مهم‌ترین دلایل عود سرطان کولورکتال پرداخته‌ایم که عبارتند از: سلول‌های بنیادی سرطان (CSCs)، miR-520g و miR-21 و تأثیر آن‌ها در مقاومت دارویی، سلول‌های توموری در گردش (CTCها)، مسیر پیام رسانی TGF-β، کتکول‌آمین‌ها و پروستاگلاندین‌ها و مسیر COX2.

باتوجه‌به افزایش روزافزون تعداد مبتلایان به سرطان که شمار زیادی از آن‌ها پس از گذراندن مراحل دشوار عمل‌های جراحی و دوره‌های طاقت‌فرسای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی و غیره باز هم دچار عود سرطان می‌شوند امروزه نیاز به روش‌های درمانی علیه عود سرطان به شدت احساس می‌شود به‌طوری‌که با وجود معضل عود سرطان به نظر می‌رسد هیچ‌گاه نمی‌توان به طور کامل بر سرطان غلبه نمود. بااین‌حال متأسفانه باز هم میزان تحقیقات و آگاهی ما از علل عود سرطان و راه‌های مبارزه با آن بسیار اندک است. ما در این مقاله مروری با بررسی برخی از مهم‌ترین علل عود سرطان کولورکتال تلاش نموده‌ایم گامی در جهت غلبه بر معضل عود سرطان برداریم. هر کدام از این علل می‌تواند آغازی برای ابداع روش‌های درمانی مؤثر باشد تا به‌این‌ترتیب بتوان در نهایت با جمع‌بندی این روش‌های درمانی روشی مؤثر در درمان قطعی و بدون بازگشت سرطان کولورکتال در پیش گرفت. امید است در آینده با افزایش مطالعات در این زمینه قدم‌های بزرگی در این راه برداشته شود.

منابع

1. Wang L, Shen X, Wang Z, Xiao X, Wei P, Wang Q, Ren F, Wang Y, Liu Z, Sheng W, Huang W. A molecular signature for the prediction of recurrence in colorectal cancer. Molecular cancer. 2015 Feb 3;14 (1):1.
2. Langan RC, Mullinax JE, Raiji MT, Upham T, Summers T, Stojadinovic A, Avital I. Colorectal cancer biomarkers and the potential role of cancer stem cells. J Cancer. 2013 Jan 1;4(3):241-50.
3. Marisa L, de Reyniès A, Duval A, Selves J, Gaub MP, Vescovo L, Etienne-Grimaldi MC, Schiappa R, Guenot D, Ayadi M, Kirzin S. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. PLoS Med. 2013 May 21;10(5):e1001453.
4. Walker AS, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A, Brucher B, Champagne BJ, Steele SR. Future directions for the early detection of colorectal cancer recurrence. J Cancer. 2014 Jan 1;5(4):272-80.
5. Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Colorectal cancer stem cells. Stem cells. 2012 Mar 1;30(3):363-71.
6. Zhang Y, Geng L, Talmon G, Wang J. MicroRNA-520g confers drug resistance by regulating p21 expression in colorectal cancer. Journal of Biological Chemistry. 2015 Mar 6;290(10):6215-25.
7. Chowdhury S, Howell GM, Rajput A, Teggart CA, Brattain LE, Weber HR, et al. Identification of a novel TGFbeta/PKA signaling transduceome in mediating control of cell survival and metastasis in colon cancer. PloS one. 2011;6 e19335.
8. Wang J, Yang L, Yang J, Kuropatwinski K, Wang W, Liu X-Q, et al. Transforming growth factor β induces apoptosis through repressing the phosphoinositide 3-kinase/AKT/survivin pathway in colon cancer cells... Cancer research. 2008;68:3152-60.
9. Yang J, Ouyang J, Ouyang L, Ouyang L, Chen Y. Inhibition of cell proliferation and increase of chemosensitivity by simultaneous knockdown of XIAP and survivin in pancreatic carcinoma cells. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics. 2013;21: 43-50.

[1] Cell Mediated Immunity

مجله طب انتظامی
تابستان ۱۳۹۵ – دوره ۵ – شماره ۲ – صفحات ۹۵-۸۷

10.Valeri N, Gasparini P, Braconi C, Paone A, Lovat F, Fabbri M, et al. MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by downregulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2). Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010;107:21098-103.
11.Zhou BB, Zhang H, Damelin M, Geles KG, Grindley JC, Dirks PB. Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. Nature reviews Drug discovery. 2009 Oct 1;8 (10):806-23.
12.Medical Xpress [Internet]. [Place unknown]: New study sheds light on cancer stem cell regulation. 2015. [cited 2016 June 30]. Available from: http:// medicalxpress.com/news/2015-02-cancer-stem-cell.html
13.Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. Annu. Rev. Med... 2007 Feb 18;58:267-84.
14.Massard C, Deutsch E, Soria JC. Tumour stem cell-targeted treatment: Elimination or differentiation. Ann Oncol. 2006;17:1620–4.
15.Iinuma H, Watanabe T, Mimori K. Clinical significance of circulating tumor cells, including cancer stem-like cells, in peripheral blood for recurrence and prognosis in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. J Clin Oncol. 2011;29:1547–55.
16.Deng S, Yang X, Lassus H. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. PLoS One. 2010;5(e10277).
17.Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y. Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol. 2009;16:3488–98.
18.Dylla SJ, Beviglia L, Park IK. Colorectal cancer stem cells are enriched in xenogeneic tumors following chemotherapy. PLoS One. 2008;3(e2428).
19.Todaro M, Francipane MG, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. Gastroenterology. 2010 May 31;138(6):2151-62.
20.Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, Tripodo C, Russo A, Gulotta G, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. Cell stem cell. 2007 Oct 11;1(4):389-402.
21.Lepourcelet M. Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/β-catenin protein complex. Cancer Cell. 2004;5:91–102.
22.Emami KH. A small molecule inhibitor of β-catenin/CREB-binding protein transcription [corrected]. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:12682–7.
23.Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. Nature Biotech. 2005;23:1147–57.
24.Barriere G, Fici P, Gallerani G, Fabbri F, Zoli W, Rigaud M. Circulating tumor cells and epithelial, mesenchymal and stemness markers: characterization of cell subpopulations. Annals of translational medicine. 2014 Nov;2(11).
25.Azvolinsky A. How Colorectal Tumors Initiate Metastasis. [Internet]. [Place unknown]: Cancer Network; 2012 [cited 2016 Jun 30]. Available from: http://www.cancernetwork.com/colorectal-cancer/how-colorectal-tumors-initiate-metastasis
26.Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S. A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. Clinical Cancer Research. 2012 Sep 15;18(18):4895-902.
27.Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapoiazova T, Mambetsariev N, Sammani S. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. Anesth Analg. 2011;67:112:558.
28.Bernabe DG, Tamae AC, Biasoli ER, SH O. Stress hormones increase cell proliferation and regulates interleukin-6 secretion in human oral squamous cell carcinoma cells. Brain Behav Immun. 2011; 83:25:574.
29.Van der Bij GJ, Oosterling SJ, Beelen RH, Meijer S, Coffey JC, van Egmond M. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. Annals of surgery. 2009 May 1; 249(5):727-34.
30.Masur K, Niggemann B, Zanker KS, F. E. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. Cancer Res. 2001; 9:61:2866.
31.Kerros C BI, Sola B, Jauzac P, Allouche S. Reduction of cell proliferation and potentiation of Fas-induced apoptosis by the selective kappa-opioid receptor agonist U50 488 in the multiple myeloma LP-1 cells. J Neuroimmunol. 2010; 220:69-78.
32.Roche-Nagle G CE, Eng M, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Antimetastatic activity of a cyclooxygenase-2 inhibitor. Br J Cancer. 2004; 65:91:359.
33.Thaker PH HL, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. Nat Med. 2006; 44:12:939.
34.Wei D WL, He Y, Xiong HQ, Abbruzzese JL, Xie K. Celecoxib inhibits vascular endothelial growth factor expression in and reduces angiogenesis and metastasis of human pancreatic cancer via suppression of Sp1 transcription factor activity. Cancer Res. 2004; 8:64:2030.
35.Yang EV KS, Donovan EL, Chen M, Gross AC, Webster Marketon JI. Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related

Journal of Police Medicine
Summer 2016; Vol. 5, No. 2: 87-95

enhancement of tumor progression. Brain Behav Immun. 2009;75:23:267.
36. Inbar S NE, Avraham R, Benish M, Rosenne E, Ben-Eliyahu S. Do stress responses promote leukemia progression? An animal study suggesting a role for epinephrine and prostaglandin-E2 through reduced NK activity. PLoS One. 2011;6(e19246).
37. Elenkov IJ CG. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann N Y Acad Sci 2002; 966:290-303.
38. Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. The Journal of Immunology. 2012 Jan 1; 188(1):21-8.
39. Shakhar G B-ES. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? Ann Surg Oncol. 2003; 92:10:972.
40. Bartal I MR, Greenfeld K, Atzil S, Glasner A, Domankevich V, Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery. Brain Behav Immun. 2010; 24:376-86.
41. Benish M, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Perioperative use of betablockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. Ann Surg Oncol. 2008; 15:2042-52.
42. Glasner A, Rosenne E, Benish M, Zmora O, Shemer S, Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor. J Immunol. 2010; 184:2449-57.
43. Greenfeld K, Benish M, Goldfarb Y, Rosenne E, Shapira Y, Immune suppression while awaiting surgery and following it: Dissociations between plasma cytokine levels, their induced production, and NK cell cytotoxicity. Brain Behav Immun. 2007; 21:503 -13.
44. Chen S, Yue P, Hao C, Khuri FR, Sun SY. Celecoxib promotes c-FLIP degradation through Akt-independent inhibition of GSK3. Cancer Res. 2011;71:6270-81.
45. Wei D, He Y, Xiong HQ, Abbruzzese JL, Xie K. Celecoxib inhibits vascular endothelial growth factor expression in and reduces angiogenesis and metastasis of human pancreatic cancer via suppression of Sp1 transcription factor activity. Cancer Res. 2004; 64:2030-8.
46. Wei D, He Y, Xiong HQ, Abbruzzese JL, Xie K. Celecoxib inhibits vascular endothelial growth factor expression in and reduces angiogenesis and metastasis of human pancreatic cancer via suppression of Sp1 transcription factor activity. Cancer Res. 2004; 64:2030-8.