مقاله مروری

انواع تومورهای مغزی گلیوما و تغییرات ژنتیکی در مسیرهای پیام‌رسانی آن‌ها

نرگس آهنی[۱]، محمد حسین سنگتراش[۱*]، مسعود هوشمند[۲]، مجید علیپور اسکندانی[۳]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران
۲- گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
۳- گروه کنترل و بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۰۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۰۹

چکیده

زمینه و هدف: گلیوما یک نوع رایج از تومور مغزی اولیه است که از سلول‌های گلیال مغز که احاطه و پشتیبانی نورون‌های مغزی را بر عهده دارند، منشأ می‌گیرند. این تومورها از سه نوع مختلف از سلول‌ها که به‌طورمعمول در مغز یافت می‌شوند به وجود می‌آیند: آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های اپاندیمال که بر این اساس، انواع گلیوما عبارت‌اند از: آستروساتیوما، Oligoastrocytomas، Ependymomas. مسیرهای پیام‌رسان در اصطلاح زیست‌شناسی، شبکه‌های بیولوژیکی پیچیده‌ای هستند که از سه مرحله تشکیل شده‌اند: (۱) مرحله ورودی که در آن گیرنده‌های غشاء و لیگاندهای آن‌ها، سیگنال را از خارج سلول وارد می‌کنند؛ (۲) مرحله پردازش سیستم هسته‌ای که در آن پروتئین کینازها سیگنال‌ها را به درون‌هسته می‌فرستند؛ (۳) مرحله خروجی که در آن فاکتورهای رونویسی ژن‌هایی که بر عملکردهای مختلف سلولی تأثیر می‌گذارند را تنظیم می‌کنند.

نتیجه‌گیری: خصوصیات تومورهای گلیوما که شامل تکثیر کنترل نشده، تهاجم و رگ زایی است، از فعال‌سازی این ۳ مسیر حاصل می‌شود. درک تغییرات ژنتیکی که در این ۳ مسیر اتفاق افتاده و موجب تشکیل و پیشرفت تومورهای گلیوما می‌گردد، به بهبود پیش‌آگهی بیمار به‌منظور شناسایی اهداف درمانی جدید کمک می‌کند. در این بررسی، ما یک مرور کلی از پیشرفت‌های اخیر و درک کنونی از تغییرات ژنتیکی در این مسیرهای پیام‌رسان گلیوما ارائه می‌نماییم.

کلمات کلیدی: گلیوما، درجه، مسیرهای پیام‌رسان

مقدمه

سال‌هاست که جوامع بشری با معضلی به نام سرطان دست‌وپنجه نرم می‌کنند و این موضوع در دهه‌های اخیر همگام با پیشرفت‌های علمی نمود بیشتری پیدا کرده است. شاید هیچ بافتی در بدن وجود نداشته باشد که از این ضایعات سرطانی در امان باشد و مغز نیز به‌عنوان یکی از ارگان‌های مهم و حیاتی بدن به علت داشتن ویژگی‌های خاص نظیر عملکرد، نحوه قرارگیری بافت مغز در فضای محدود جمجمه و همچنین عدم ترمیم سلول‌های عصبی پس از تخریب و عوارض متعدد و مرگباری که وجود یک ضایعه فضاگیر در این ارگان می‌تواند به وجود آورد، نیازمند تحقیقات گسترده‌تری است. پس از سکته‌های مغزی شایع‌ترین علت مرگ در بیماران نورولوژیک تومورهای مغزی می‌باشند و در کودکان بعد از لوسمی شایع‌ترین بدخیمی‌ها را تشکیل می‌دهند (۱). ٪ مرگ‌های ناشی از سرطان‌ها مربوط به تومورهای مغزی است. میزان بروز تومورهای مغزی ۴ تا ۵ در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال است. بروز تومورهای مغزی تا ۲ سالگی ۲ در هر ۱۰۰ هزار نفر و در نوجوانی ۱ در هر ۱۰۰ هزار نفر بوده و با افزایش سن میزان بروز این تومور افزایش می‌یابد و در دهه ۶ و ۷ زندگی به ۱۷ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر می‌رسد (۲). با توجه به آماری که وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۲۰۱۷ اعلام کرده است، تومورهای مغز و دستگاه اعصاب مرکزی نهمین سرطان شایع در بین مردان ایرانی و دهمین سرطان شایع در بین زنان ایرانی است (۳).

تومور مغزی نوعی نئوپلاسم داخل جمجمه‌ای سخت و توپر و یا یک تومور (که به‌صورت رشد غیرطبیعی سلول‌ها، تعریف می‌شود)، در داخل مغز و یا کانال مرکزی نخاع است. اساساً

*نویسنده مسئول: **محمد حسین سنگ تراش**، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران
Email:sangtarash@science.usb.ac.ir
http://orcid.org/ 0000-0002-1314-3225

هرگونه تومور مغزی به خاطر ماهیت تهاجمی و منتشر شونده‌ی خود در فضای محدود حفره داخل جمجمه‌ای، به‌طور ذاتی، تهدیدکننده حیات تلقی می‌شود. بااین‌وجود، تمامی تومورهای مغزی همواره کشنده و مرگبار به شمار نمی‌آیند. تومورهای مغزی یا تومورهای داخل جمجمه‌ای می‌توانند ماهیت سرطانی (بدخیم) یا غیر سرطانی (خوش‌خیم) داشته باشند (۱).

۱. سلول‌های اصلی سیستم عصبی مرکزی

در سیستم عصبی مرکزی پستانداران ۲ گروه سلول اصلی وجود دارد که شامل نورون‌ها (سلول‌های اصلی اعصاب) و سلول‌های گلیال (نوروآپیتلیال) است. الف) نورون‌ها سلول‌های عصبی هستند که در تولید و هدایت ایمپالس‌های عصبی نقش دارند. ب) سلول‌های گلیال ۹۰٪ سلول‌های سیستم عصبی مرکزی را تشکیل داده و نقش محافظت و پشتیبانی نورون‌ها را بر عهده دارند. به‌علاوه این سلول‌ها وظیفه تأمین مواد غذایی و اکسیژن اعصاب و تولید میلین را نیز بر عهده دارند و همچنین با تخریب پاتوژن‌ها و از بین بردن بافت‌های مرده عصبی در حفظ هموستاز سیستم عصبی نقش دارند. سلول‌های گلیال شامل آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها، میکروگلیاها و اپاندیماها می‌باشند که ازلحاظ مورفولوژیکی با یکدیگر متفاوت‌اند (شکل ۱) (۴). تومورهای مغزی اولیه بر طبق بافتی که از آن به وجود می‌آیند نام‌گذاری می‌شوند. ازنظر آسیب‌شناختی تومورهایی با منشأ گلیال شایع‌ترین نئوپلاسم‌های اولیه مغز را تشکیل می‌دهند، این دسته از تومورهای مغزی ۴۵٪ از تومورهای داخل جمجمه را تشکیل می‌دهند (۳).

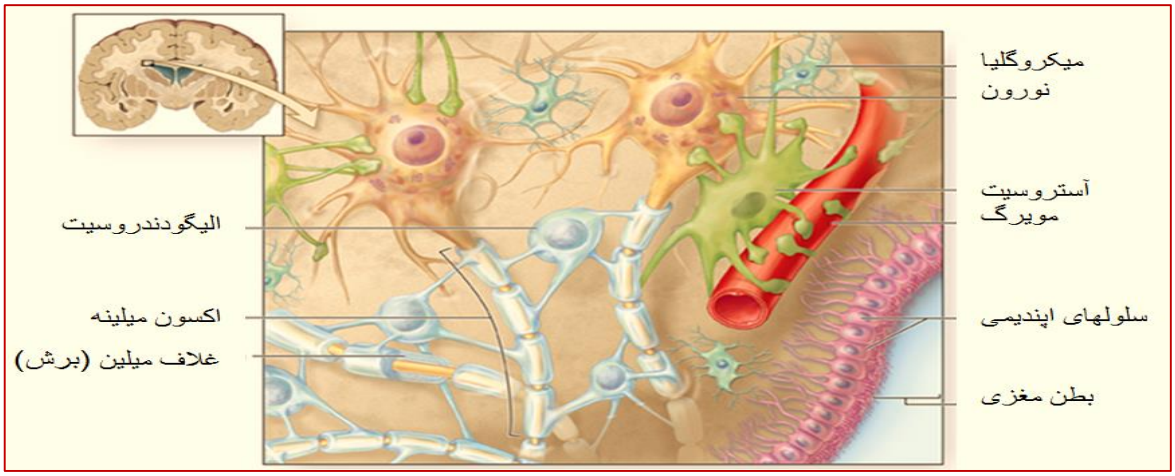
۲. نام‌گذاری تومورهای مغزی بر اساس محل قرارگیری تومور

ازنظر نام‌گذاری محل تومور، اگر تنتوریم را در یک نقطه صفر مغزی در نظر بگیریم، در مغز دو بخش خواهیم داشت: الف) Supratentorial: که حاوی لوب‌های فرونتال، پریتال، اکسی پیتال و تمپورال و بطن‌های مغزی است. ب) Infratentorial: که شامل لوب‌های مخچه، ورمیس مخچه و ساقه‌ی مغز است. شایع‌ترین محل تومورهای مغزی در بالغین Supratentorial و در بچه‌ها Infratentorial است. اگر توموری در داخل بافت عصبی مثلاً درون نخاع رشد کرده باشد Intra-axial نامیده می‌شود مانند گلیوم مغزی و چنانچه بیرون از بافت عصبی پدید آمده و فشار آن به بافت عصبی سبب پیدایش علائم شده باشد Extra-axial نامیده می‌شود مانند تومور متاستاتیک خارج سخت‌شامه (۴).

۳. تقسیم‌بندی تومورهای مغزی بر اساس منشأ تشکیل شدن آن‌ها

تومورهای مغزی ازنظر نحوه تشکیل به دو نوع اولیه و ثانویه تقسیم‌بندی می‌شوند:

الف) تومورهای مغزی اولیه: از بافت‌های مختلف داخل جمجمه‌ای ایجاد می‌شوند و یک‌چهارم تومورهای مغزی را تشکیل می‌دهند. تومورهای مغزی اولیه بیشتر در حفره خلفی مخچه در کودکان و در دوسوم جلویی نیمکره‌های مغزی در بزرگ‌سالان به وجود می‌آیند.



شکل ۱- سلول‌های اصلی سیستم عصبی مرکزی. سلول‌های اصلی سیستم عصبی مرکزی به ۲ گروه تقسیم می‌شوند: ۱. نورون‌ها ۲. سلول‌های گلیال که سلول‌های گلیال شامل: آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها، میکروگلیاها، اپاندیماها می‌باشند (۵)

ب) تومورهای مغزی ثانویه: این تومورها با متاستاز از سایر ارگان‌ها به مغز راه می‌یابند و حدود سه‌چهارم تومورهای مغزی را تشکیل می‌دهند. متاستازهای مغزی در تقریباً ۱۵ درصد بیماران سرطانی اتفاق می‌افتد. در این بیماران ازنظر پاتولوژیکی سلول‌های سرطانی احتمالاً از دو مسیر به سیستم عروقی مغز راه پیدا می‌کنند. یک دسته پس از عبور از سیستم وریدی و ورود به بطن راست قلب، از ریه گذشته وارد بطن چپ قلب می‌شوند و ازآنجا از طریق سیستم شریانی به مغز می‌روند. جالب اینکه گاهی اوقات علائم یک سرطان ریوی تا مدت‌ها مخفی می‌ماند و فقط متاستاز آن به مغز باعث بروز علامت می‌شود. دسته دیگر تومورهای شکم ناحیه‌ی لگن هستند که از طریق وریدهای این ناحیه به سیستم وریدی مهره‌ای به نام پلکسوس باتسون (Batsons plexus) واردشده و سرانجام وارد سیستم وریدی مغز و مخچه می‌شوند. تومورهای ناحیه صورت، حنجره و غده‌ی تیروئید از طریق مجاورت با سیستم اعصاب کرانیال به سیستم عصبی مرکزی نفوذ می‌کند. سرطان ریه، پستان، کلیه، روده بزرگ و ملانومای بدخیم اغلب از نوع تومورهای جامدی هستند که به سیستم عصبی مرکزی متاستاز می‌دهند (۶-۴).

۴. انواع تومورهای مغزی

اولین بار فردی به نام Cruveilier در سال ۱۸۲۹ تومورهای مغزی را ازنظر ماکروسکوپی به گروه‌های: تومورهای چرب، گوشتی و استخوانی طبقه‌بندی کرد. سپس در سال ۱۸۶۰ Virchow تلاش کرد که ویژگی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی تومورهای مغزی را باهم مرتبط کند و او اولین کسی بود که واژه glioma را به کاربرد. بعدازآن Kernohan گلیوما را به ۵ زیرگروه تقسیم کرد: ۱. آستروسیتوما ۲. اپندیموما ۳. الیگودندروگلیوما ۴. نوروآستروسیتوما ۵. مدولوبلاستوما

بعدها Bailey و Cushing در سال ۱۹۲۶ گلیوبلاستوما مولتی فرم را Malignant glioma یا اسپونژیوبلاستوما نام‌گذاری کردند (۲). علت انتخاب این نام، نمای ماکروسکوپی رنگین تومور ناشی از وجود خونریزی و نکروز همراه با تومور است. ازآن‌پس تقسیم‌بندی‌های پاتولوژیک بسیاری برای این تومورها مطرح شد که ازجمله آن‌ها سیستم تقسیم چهارگانه Kernohan و همکاران بود. تقسیم‌بندی سه‌گانه Ringertz، تقسیم‌بندی قدیمی سازمان بهداشت جهانی نیز نمونه‌های دیگری از این صور بودند. این تنوع در تقسیم‌بندی‌های پاتولوژیک تومورهای اعصاب مرکزی سبب آشفتگی تشخیص بسیاری شده بود و نتایج مطالعات را با مشکلات زیادی همراه کرده بود. ازجمله این مشکلات تفاوت گزارش‌های پاتولوژیست‌های مختلف از یک نوع تومور واحد بود. برای رفع این مشکل سازمان بهداشت جهانی (WHO) در سال ۱۹۸۰ رایج‌ترین طبقه‌بندی [تقسیم‌بندی دوماس-دوپورت (Dumas-Duport)] را که امروز استفاده می‌شود برای glial tumorها معرفی کرد (۷):

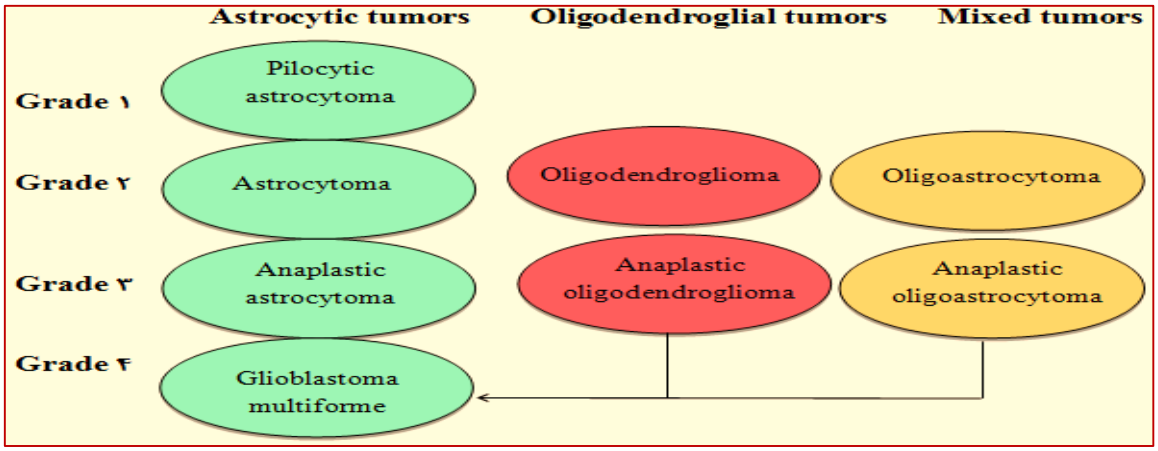
1. Astrocytic tumors 2. Oligodendroglial tumors 3. Mixed oligo-astrocytic tumors

تعریف سازمان بهداشت جهانی از تومورهای آستروسیتیک بر اساس درجه سلولاریته، چندشکلی سلولی و هسته‌ای، وضعیت میتوز، تکثیر اندوتلیومی و نکروز به‌جای مانده است. تومورهای آناپلاستیک آستروسیتوما، کم سلول‌تر بوده و پلئومورف کمتری در آن دیده می‌شود، میتوز کمتری دارند و اغلب نکروزی به دنبال آن‌ها دیده نمی‌شود. نهایتاً باید گفت که آستروسیتوماها انواعی از تومورهای گلیال هستند و کمتر شباهتی با گلیوبلاستوما و آنا پلاستیک آستروسیتوما نشان می‌دهند (۷). آستروسیتوما بر اساس تقسیم‌بندی WHO، ۴ درجه دارد: درجه ۱ یا Pilocytic astrocytoma: در این نوع تومور هیچ‌کدام از این خصوصیات دیده نمی‌شود. درجه ۲ یا Fibrillary astrocytoma: در این نوع تومور تنها یکی از این ۴ خصوصیت مشهود است. درجه ۳ یا Anaplastic astrocytoma: این نوع تومور با بروز ۲ مشخصه از مشخصات بالا معلوم می‌شوند. درجه ۴ یا Glioblastoma multiforme (GBM): این نوع تومور حداقل ۳ خصوصیت بالا را نشان می‌دهند (شکل ۲) (۸-۹).

۵. مسیرهای پیام‌رسان در تومورهای گلیوما:

مسیرهای پیام‌رسان در اصطلاح زیست‌شناسی، شبکه‌های بیولوژیکی پیچیده‌ای هستند که از سه مرحله تشکیل شده‌اند: (۱) مرحله ورودی که در آن گیرنده‌های غشاء و لیگاندهای آن‌ها، سیگنال را از خارج سلول وارد می‌کنند؛ (۲) مرحله پردازش سیستم هسته‌ای که در آن پروتئین کینازها سیگنال‌ها را به درون‌هسته می‌فرستند؛ (۳) مرحله خروجی که در آن فاکتورهای رونویسی ژن‌هایی را که بر عملکردهای مختلف سلولی تأثیر می‌گذارند را تنظیم می‌کنند. خصوصیات تومورهای گلیوما که شامل تکثیر کنترل نشده، تهاجم و رگ زایی است، از فعال‌سازی

[1] World Health Organization



شکل ۲- طرح کلی از گریدهای مختلف گلیوما بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی (۱۱)

این ۳ مسیر حاصل می‌شود (۱۰). در زیر به این مسیرهای پیام‌رسان در تومور گلیوبلاستوما می‌پردازیم:

مسیر RTK (Receptor Tyrosin Kinase): مسیر پیام‌رسان RTK در مرحله ورودی و در مرحله پردازش سیستم هسته‌ای نقش دارد. مسیر گیرنده تیروزین کیناز (RTK) چندین فعالیت مختلف سلولی ازجمله تکثیر، رشد، آپوپتوز را تنظیم می‌کند؛ که این مسیر شامل گیرنده‌های تیروزین کینازی مانند: EGFR, PDGFR, VEGFR و غیره است (۱۱).

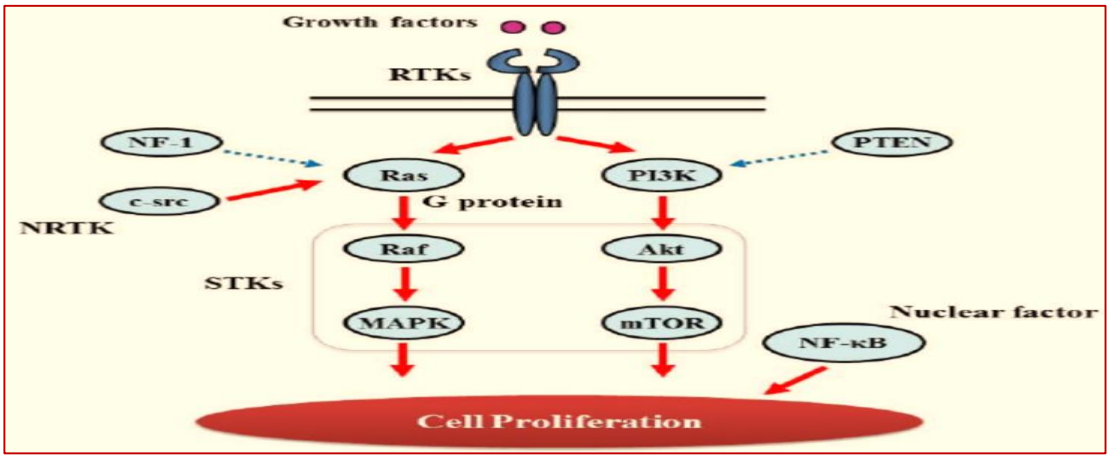
ترمیم انکوژنیک اغلب در گلیومای بدخیم رخ می‌دهد. یکی از نخستین ژن‌های دخیل در این فرآیندها ژن C-erbB است که گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR[2]) را کد می‌کند. این گیرنده تیروزین کینازی نوعی گلیکوپروتئین است که به فاکتور رشد سلول‌های اپیتلیومی متصل شده و TGF-α را عبور می‌دهد، ژن EGFR در روی کروموزوم 6p 11-12 قرار دارد و به نظر می‌رسد که نقش کلیدی و مهمی را در تکثیر و انتقال پیام‌های درون سلول ایفا می‌کند. در برخی موارد نیز بازآرایی مجدد ژنی در سلول‌های مبتلایان به گلیوما دیده شده است، این بازآرایی سبب نوعی تجمع گیرنده‌ای در سلول شده که به‌تبع آن EGFR نیز فعال می‌شود (۱۲).

از دیگر فاکتورهای مهم رشد در پاتوژنز آستروسیتوماها، گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGFR[3]) است که یکی دیگر از اعضای خانواده تیروزین کیناز است. دو شکل کلی از این گیرنده موجود است که دو لیگاند مختلف نیز برای آن‌ها وجود دارد (α ,β). PDGF-α فقط به گیرنده آلفا متصل می‌شود درحالی‌که PDGF-β می‌تواند به هر دو نوع گیرنده آلفا و بتا متصل شود. آستروسیتوماهای انسانی سطح بالای از لیگاندها و گیرنده‌ها را بیان می‌کند، زیرا خصیصه اصلی این نوع تومورها، بیان بیش‌ازحد ژنی است. به‌طوری‌که این خصوصیت بر تکثیر زیاد سلولی و یا بازآرایی ژن‌ها غالب است. بیان زیاد PDGF-α یکی از اولین اتفاقاتی است که در پاتوژنز بیماری رخ می‌دهد و در بسیاری از کلاس‌های تومور دیده می‌شود. بیان بیش‌ازحد لیگاندها بیشتر در کلاس‌های بالاتر تومور دیده می‌شود. احتمالاً نقش این گیرنده‌ها تقسیم زیاد سلول‌ها از طریق اعمال پیام‌های سلولی نادرست است. از آن جمله می‌توان به فعال شدن پروتئین Ras و دیگر پروتئین‌های وابسته اشاره کرد که سبب رشد سلولی می‌شود. مهار این پروتئین ازنظر بالینی امکان‌پذیر بوده و توسط مهارکننده‌های فارنزیل ترانسفراز انجام می‌پذیرد، این مهارکننده می‌تواند اصلاح پس از ترجمه Ras را متوقف سازد (۱۳-۱۴).

فاکتورهای رشد بااتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی (RTKs[4]) موجب فعال شدن مسیر Ras/Raf/MAPK و / یا مسیر PI3K/Akt/mTOR می‌گردند. Raf، MAPK، AKT و mTOR[5] به‌عنوان کینازهای پروتئینی سرین/ترئونین (STKS) طبقه‌بندی شده‌اند. تیروزین کیناز درون‌سلولی C-SRC نیز مسیر Ras/Raf/MAPK را فعال می‌کند. فاکتور هسته‌ای NF-kB نیز نقش مهمی در تکثیر سلولی ایفا می‌کند (۱۵) (شکل ۳).

از دیگر پروتئین کینازهای درگیر در انتقال پیام‌های سلولی، پروتئین کیناز c (PKC) است، این پروتئین به فراوانی در سلول‌های سرطانی بیان می‌شود. نمونه این پروتئین را می‌توان

[2] Epidermal Growth Factor Receptor
[3] Platelet-derived Growth Factor Receptor
[4] Receptor Tyrosine Kinase
[5] Mammalian Target of Rapamycin



شکل ۳- مسیرهای PI3K/Akt/mTOR و Ras/Raf/MAPK که منجر به افزایش تکثیر سلولی می‌گردد نمایش داده شده است (۱۰)

به‌وفور در سلول‌های درگیر با گلیوما دید. ایزوفرم‌های فراوانی از این پروتئین مشاهده شده است. مهار انتخابی این پروتئین از اهداف مهم درمانی است؛ زیرا رشد سلول‌های گلیوما تا حدود بسیار زیادی به فعالیت این پروتئین بستگی دارد. البته امروزه درمان‌های دارویی این پروتئین را به‌صورت غیرانتخابی در بیماران مبتلابه گلیوما مهار می‌کنند. درمان دارویی مورداستفاده برای این کار، تاموکسی فن است (۱۶).

مسیر RB (Retinoblastoma): مسیر پیام‌رسان RB در مرحله پردازش سیستم هسته‌ای و مرحله خروجی نقش دارد. ژن رتینوبلاستوم (RB) بر روی کروموزوم 13q14 واقع‌شده که یکی از نخستین ژن‌های مهارکننده تومور بود که مورد شناسایی قرار گرفت. فسفریله شدن پروتئین RB یکی از عوامل اساسی کنترل‌کننده پیشرفت چرخه سلولی در مرحله G1 است. علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل دیگری نیز در پیدایش گلیوما نقش دارند. از آن جمله می‌توانیم به اختلال در سیکل سلولی طبیعی اشاره کنیم. سیکلین‌ها و کینازهای وابسته به سیکلین‌ها (CDKs) در پروسه فعال‌سازی سیکل سلولی نقش مهمی دارند. مهار پیشرفت سیکل سلولی نیز تحت اثر مهار کننده‌های CDK امکان‌پذیر است که از آن‌ها به‌عنوان CDK1 نام‌برده می‌شود. مقدار زیادی از آن‌ها شناخته شده‌اند و تغییر در فعالیت این پروتئین‌ها می‌تواند سبب پیشرفت یا مهار چرخه سلولی گردد (۱۶). یکی از انواع CDKها به نام CDK4 سبب فسفریله شدن پروتئین Rb و درنهایت منع اتصال این پروتئین به فاکتورهای انتقالی نظیر E2F است. E2F پروتئینی است که به DNA متصل شده و چرخه سلولی را آغاز می‌کند. از دیگر مهارکننده‌های CDK (CDK1) می‌توانیم به P_{16} و P_{21} اشاره کنیم. P_{21} سبب توقف چرخه سلولی می‌شود. به دنبال آن‌یک پاسخ سلولی قوی در سلول آغاز می‌شود که نتیجه آن ترمیم آسیب‌های وارده به DNA است. نقص در ساختار این مسیر در تومورهای دستگاه عصبی دیده می‌شود (۱۸).

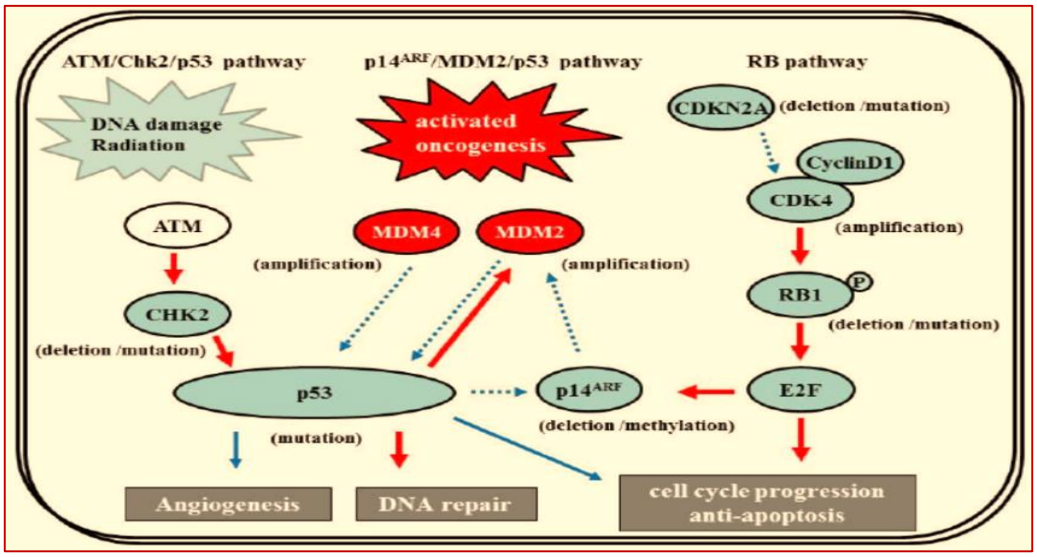
مسیر p53: مسیر پیام‌رسان p53 در مرحله پردازش سیستم هسته‌ای نقش دارند. ژن p53 بر روی کروموزوم 17q13.1 واقع‌شده که پروتئینی را کد می‌کند که به استرس‌های مختلف سلولی پاسخ می‌دهد تا ژن‌هایی را که در القا توقف چرخه سلولی، مرگ سلولی، تمایز سلولی، ترمیم DNA نقش دارند تنظیم کند که دو مسیر در فعال شدن p53 نقش دارند: ۱) مسیر $p14^{ARF}$/MDM2/p53: MDM2[6] و MDM4 تنظیم‌کننده‌های منفی مهم p53 هستند. $p14^{ARF}$، MDM2 را مهار می‌کند و بنابراین باعث القا p53 می‌گردد. ۲) مسیر ATM/Chk2/p53: آسیب DNA، باعث فعال شدن ATM می‌گردد که خود موجب فعال شدن نقاط کنترلی کیناز ۲ (CHK2[7]) و p53 می‌شود (۱۹) (شکل ۴).

مسیر PI3K[8]: مسیر پیام‌رسان PI3K در مرحله پردازش سیستم هسته‌ای و مرحله خروجی نقش دارد. کمپلکس PI3K شامل ۲ زیر واحد پروتئینی است:

۱. زیرواحد کاتالیتیکی p110 که توسط ژن *PIK3CA* کد می‌شود.

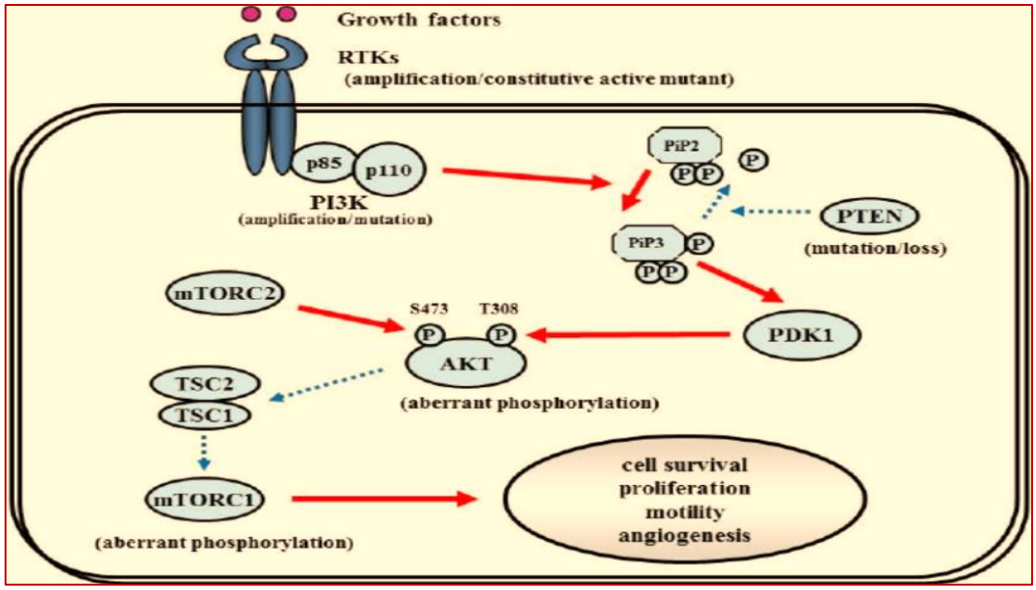
۲. زیر واحد تنظیمی p85 که توسط ژن *PIK3R1* کد می‌شود.

[6] Mouse double minute homolog 2
[7] Checkpoint kinase 2
[8] phosphatidylinositol 3-kinases



شکل ۴- مسیر RB و مسیر سیگنالینگ پروتئین مهارکننده تومور p53 را نشان می‌دهد. خطوط پیوسته فعال شدن و خطوط نقطه‌چین مهار شدن را نشان می‌دهند. تغییرات ژنتیکی فعال شدن با دایره قرمز نشان داده شده است. تغییرات ژنتیکی که منجر به فقدان عملکرد می‌شود با دایره آبی نشان داده شده است (۱۰)

بااتصال فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ به گیرنده‌اش که در سطح سلول وجود دارد، دومین سیتوپلاسمی گیرنده فعال می‌شود، طی ارسال پیام رشد به PI3K باعث فعال شدن زیرواحد کاتالیتیکی PI3K یعنی p110 می‌شود که فعال شدن آن سبب فسفریله شدن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ و ۴ بیس فسفات (PIP2[9]) و تولید فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ و ۴ و ۵ تری فسفات (PIP3[1]) می‌شود. PIP3، باعث فعال شدن PDK1[11] می‌شود که PDK1 باعث فسفریله شدن ترئونین 308 AKT (پروتئین



شکل ۵- مسیر PI3K را نشان می‌دهد. خطوط پیوسته فعال شدن و خطوط نقطه‌چین مهار شدن را نشان می‌دهند (۱۰)

[1] Phosphoinositide Dependent Kinase-1

[9] Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

[1] Phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate

سرین-ترئونین کیناز) می‌شود درحالی‌که سرین AKT۴۷۳ به‌وسیله mTORC2 فسفریله می‌شود و فعال شدن AKT سبب غیرفعال شدن کمپلکس‌های مهارکننده تومور[۱۲] TSC1 و TSC2 می‌شود و درنتیجه باعث غیرفعال شدن mTORC1 می‌شود (۲۰). این مسیر سیگنالینگ بر روی چندین فرآیند سلولی ازجمله بقا سلول و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول، تکثیر و تحرک تأثیر می‌گذارد و از این مسیر منجر به ایجاد گلیوما می‌شود (۲۱) (شکل ۵).

مسیر پیام‌رسان رگ زایی (Angiogenesis): علاوه بر پاتوژنز ژنتیکی و اختلال در سیکل سلولی که سبب سرطانی شدن سلول‌های عصبی می‌شود این سلول‌ها درگیر پروسه‌هایی می‌شوند که باعث تهاجمی شدن آن می‌گردد. این تومورها علاوه بر تهاجم اغلب قدرت تأمین انرژی خود را از طریق پروسه‌های رگ زایی به دست می‌آورند (۲۰). گلیوما مهاجم‌ترین تومور شناخته‌شده در[۱۳] CNS است. تهاجم این تومور به‌اندازه‌ای است که مهار آن اغلب به‌طور موضعی و آن‌هم برای مدت کوتاهی امکان‌پذیر است. همین مهار نیز نیازمند استفاده از روش‌های جراحی و رادیوتراپی با دوز بالا است. درواقع پس از هر اقدام درمانی سلول‌های سرطانی در سطح میکروسکوپیک در لایه‌هایی از بافت عصبی باقی می‌مانند که این خود مهم‌ترین علت این مسئله است که درمان موضعی به‌تنهایی برای جلوگیری از بازگشت این تومورها کافی نیست. تغییر ماهیت ماتریکس خارج سلولی سبب تحت تأثیر قرار گرفتن ترشح پروتئازها توسط سلول‌های تومورال، شکستن سلول‌های دفاعی سلولی در مغز و درنهایت تهاجم سلول‌های گلیوما می‌شود (۲۱). در میان طیف کثیری از پروتئازهای تولیدی توسط سلول‌های گلیوما، می‌توانیم به متالوپروتئازها اشاره کنیم. جالب اینکه مهارکننده متالوپروتئازها نیز توسط خود سلول‌های توموری ترشح‌شده و می‌تواند درنهایت تا حدودی از تهاجم زیاد تومورها بکاهد امروزه مطالعاتی در جریان است تا با به کار گرفتن انواعی از مهارکننده‌های پروتئازی بتوانند تکثیر سلول را در محل بروز تومور مهار کنند. آنژیوژنز (رگ زایی) فیزیکی از مهم‌ترین پروسه‌هایی است که به تومور اجازه رشد بیشتر می‌دهد. VEGF[۱۴] نوعی میتوژن (تحریک‌کننده تقسیم سلولی) است که پروسه رگ زایی را تقویت کرده و از سوی دیگر قدرت نفوذپذیری رگ‌ها را نیز افزایش می‌دهد. بیان بیش‌ازحد VEGF و گیرنده‌های آن در بسیاری از تومورها مشاهده شده است. گلیومای بدخیم یکی از مواردی است که در آن بیان پروتئینی VEGF بسیار بالا است. این امر سبب می‌شود که این دسته از تومورها بسیار پر عروق باشند (۲۲).

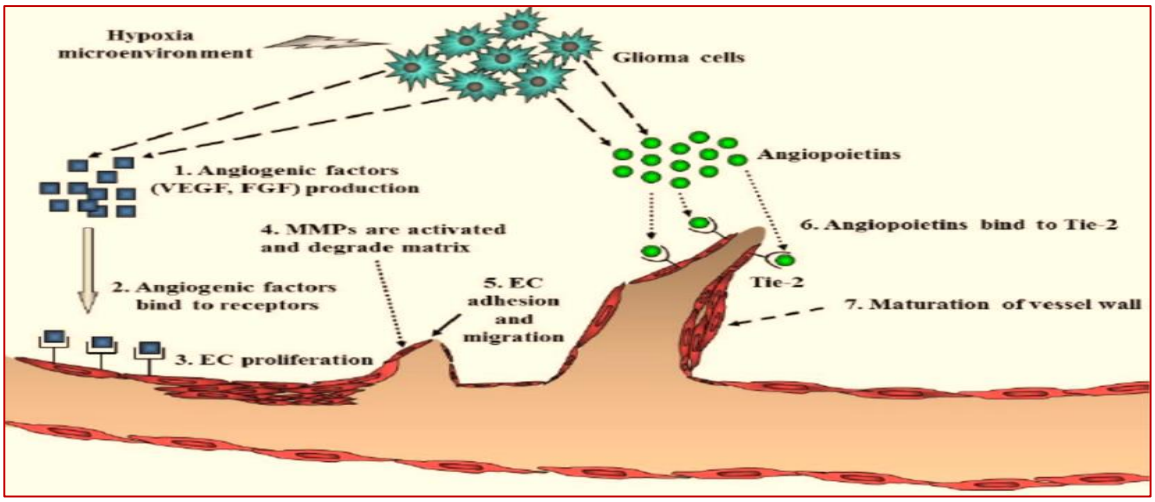
یکی از علامت‌های تشخیص گلیوما نیز نکروز است. هایپوکسی ساخت و بیان VEGF را افزایش می‌دهد و احتمالاً سلول‌های هایپوکسیک توموری ترشح VEGF را بالا می‌برند این پاسخ سلول‌های هایپوکسیک برای ادامه بقای سلولی انجام می‌گیرد. افزایش ترشح VEGF در گلیوما علاوه بر رگ زایی بالا سبب ادم پری تومورال می‌شود. سلول‌های اندوتلیال درون عروق تومور حاوی مقادیر بالایی از گیرنده‌های VEGF هستند، درحالی‌که لیگاندهای این گیرنده‌ها بر سلول‌های تومورال تجلی می‌یابند که این حالت گیرنده -لیگاند نوعی حلقه پاراکرین را پیشنهاد می‌کند که سبب رشد و تغذیه سلول‌های توموری می‌شود (۲۳).

آنژیوژنز توسط فاکتورهای رگ زایی که از سلول‌های گلیوما در ریز محیط گلیوما هیپوکسیک آزاد می‌گردد، آغاز می‌شود. فاکتورهای رگ زایی اصلی شامل VEGF و FGF هستند. پس از اتصال به گیرنده‌های هم‌ریشه خود در سلول‌های اندوتلیال، فاکتورهای رگ زایی موجب تکثیر سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت آن‌ها می‌شوند. پس از تخریب ECM، سلول‌های اندوتلیال به لومن لوله متصل می‌شوند. فرآیند نهایی، بلوغ دیواره رگ است که با به‌کارگیری سلول‌های اطراف و جمع‌آوری آن‌ها در امتداد سلول‌های اندوتلیال بیرون از رگ جدید، ساخته شده است. مهارکننده‌های رگ زایی که شامل آنتی‌بادی‌هایی علیه VEGF هستند، ازجمله پروژه‌های جالب‌توجه به‌ویژه درزمینه‌ی مهار تومورهای گلیوما هستند (۲۴). سلول‌های اندوتلیال در نزدیکی تومور میزان بالایی VEGFR2 را بیان می‌کنند که یک حلقه پیام‌رسان ایجاد می‌کند که باعث تحریک رشد و تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۲۵) (شکل ۶).

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، ما یک مرور کلی بر ۵ مسیر پیام‌رسانی اصلی در گلیوما که شامل ۱. مسیر RTK ۲. مسیر RB ۳. مسیر p53 ۴. مسیر PI3K ۵. مسیر رگ زایی، بودند ارائه دادیم. این

[1] Tumor Suppressor Complex [2]
[1] Central nervous system [3]
[1] Vascular endothelial growth [4] factor



شکل ۶- طرح کلی از رگ زایی در گلیوما (۹)

مسیرهای مختلف پیام‌رسانی نقش مهمی را در شروع و پیشرفت گلیوما بازی می‌کنند. چیزی که حائز اهمیت است این است که مسیرهای پیام‌رسان اصلی را به‌منظور ایجاد درمان مؤثر مولکولی هدفمند علیه گلیوما روشن کنیم. مطالعات بیشتر برای تعیین عناصر پیام‌رسان مرتبط با تنظیم مثبت و منفی فنوتیپ بدخیم گلیوما، ضروری است (۲۶). به‌طور خاص، شناسایی فاکتورهای دخیل در افزایش پیام‌رسان‌های انکوژنی و ایجاد اختلال در این مسیرها در طول پیشرفت گلیوما، مهم خواهد بود. همچنین باید تعداد آزمایش‌های بالینی برای بیماران مبتلابه تومور گلیوما افزایش یابد این مطالعات باید منجر به شناسایی اهداف بالقوه جدید، انتخاب بهینه رژیم‌های درمانی، پزشکی فردی و همچنین ایجاد راهکارهای مؤثر جدید مولکولی مؤثر برای بهبود درمان‌های فعلی گلیوما شود (۲۷). امید است در آینده، مفهوم درمان مولکولی هدفمند برای تومورهای گلیوما به وقوع بپیوندد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاران و دوستانی که ما را در این امر یاری نموده‌اند کمال تشکر را داریم.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Hill C, Nixon C, Ruehmeier J, Wolf L. Brain Tumors. Physical Therapy. 2002; 82(5): 496-502.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016; 131(6): 803–820.
3. Amirkhah R, Naderi-Meshkin H, Mirahmadi M, Allahyari A, Sharifi H. Cancer Statistics in Iran: Towards Finding Priority for Prevention and Treatment. Cancer Press. 2017; 3(2): 27-38.
4. Pinel PJ and Edwars M. The Anatomy of the Human Brain. 2nd ed. British Columbia: Pearson press; 2007. p. 111-200.
5. Mescher A. Junqueira's Basic Histology. 12nd ed. McGraw-Hill Medical; 2009. Chapter 9: Nerve Tissue & the Nervous System.
6. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2005; 64(6):479-89.
7. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, Burger P, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. France: IARC Press; 2007. P. 34-65.

Masui K, Mischel PS, Reifenberger G. Molecular classification of gliomas. Handb. Clin. Neurol. 2016; 134, 97–120.
8. Kernohan J, Maybon R, Svien H, Adson A. A simplified classification of the gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clinic. 1949; 24: 71–75.
9. Nakada M, Kita D, Watanabe T, Hayashi Y, Teng L, Pyko I, et al. Aberrant Signaling Pathways in Glioma. Cancers. 2011; 3: 3242-3278.
10. Ahani N, Nikravesh A, Shirkoohi R, Karimi Arzanani M, Rokouie M, Alipour Eskandani M. Detection of human cytomegalovirus in glioma tumor tissues. Comparative Clinical Pathology. 2013; 23(5): 1321–1330.
11. Roohani Y, Khalatbari M, Sadeghipoor A, Zaeri F, Khatibani A, Hossein zadeh M. The Clinical Trend and Prognosis of Patients with Brain Glioma. Iranian Journal of Pathology. 2010; 5(2): 77–82.
12. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta T, Sabedot T, Salama S, Murray B, et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. Cell. 2016; 164(3): 550–563.
13. Zhu Y, Parada L. The molecular and genetic basis of neurological tumours. Nat. Rev. Cancer. 2002; 2: 616–626.
14. Rajasekha v, Viale A, Socci N, Wiedmann M, Xiaoyi H, Holland E. Oncogenic Ras and Akt Signaling Contribute to Glioblastoma Formation by Differential, Recruitment of Existing mRNAs to Polysomes. Molecular Cell. 2003; 12: 889–901.
15. Kupnicka D, Kulczycka D, Rieske P, Szybka M, oñska J, Potemski P, et al. The Infrequent Simultaneous Genetic Alterations in Glioblastoma Multiforme (LOH 10, 17, 19q, TP53 mutation and EGFR amplification) with Short Clinical Course. The American Journal of Pathology. 2007;58(2):79-85.
16. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. Genes & Development. 2007; 21(9): 2683-2710.
17. Barajas R, Hodgson J, Chang J, Vandenberg S, Yeh R, Berger M, et al. Glioblastoma Multiforme Regional Genetic and Cellular Expression Patterns. Neuroradiology. 2010; 254(2): 564-576.
18. Brennan C, Momota H, Hambardzumyan D, Ozawa T, Tandon1 A, Pedraza A, et al. Glioblastoma Subclasses Can Be Defined by Activity among Signal Transduction Pathways and Associated Genomic Alterations. Plos one. 2009; 12(7): 1-10.
19. Ahani N, Shirkoohi R, Rokouie M, Alipour Eskandani M, Nikravesh A. Overexpression of Enhancer of Zeste Human Homolog 2 (EZH2) gene in Human Cytomegalovirus positive Glioblastoma multiforme tissues. Medical Oncology. 2014; 31:252.
20. Ahani N, Nikravesh A, Shirkoohi R, Karimi Arzanani M, Rokouie M, Alipour Eskandani M. Expression of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-2 (IGFBP-2) in negative and positive human Cytomegalovirus Glioblastoma multiforme tissues. Medical Oncology. 2014; 31:812.
21. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011; 144: 646-674.
22. Sturm D, Bender S, Jones DTW, Lichter P, Grill J, Becher O, et al. Paediatric and adult glioblastoma: multiform (epi) genomic culprits emerge. Nature Reviews / Cancer. 2014; 14: 92-107.
23. Hoelzinger D, Marianiz L, Weis J, Woykeb T, Berens T, McDonough W, et al. Gene Expression Profile of Glioblastoma Multiforme Invasive Phenotype Points to New Therapeutic Targets. Neoplasia. 2005; 7(2): 7– 16.
24. Baker GJ, Yadav VN, Motsch S, Koschmann C, Calinescu A, Mineharu Y, et al. Mechanisms of glioma formation: Iterative perivascular glioma growth and invasion leads to tumor progression, VEGF-independent vascularization, and resistance to antiangiogenic therapy. Neoplasia. 2014;16(7):543–561.
25. Hertenstein A, Jones D, Sahm F, Pfaff E, Hutter B, Karapanagiotou I, et al. Umbrella protocol for phase I/IIa trials of molecularly matched targeted therapies plus radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter methylation - Neuro Master Match (N2M2). J. Clin. Oncol. 2016; 34, TPS2084.
26. Worst BC, Tilburg CM, Balasubramanian GP, Fiesel P, Witt R, Freitag A, et al. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients — the inform pilot study. Eur. J. Cancer. 2016; 65, 91–101.

Review Article

Types of Glioma Brain Tumors and Genetic Alterations in Signaling Pathways in them

Ahani N [1], Sangtarash MH [1*], Houshmand M[2], Alipour Eskandani M [3]

1. Department of Biology, Faculty of sciences, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran
2. Department of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
3. Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

Received: 28 Jul 2018 Accepted: 29 Jan 2019

Abstract

Background & Objective: Glioma is a common type of primary brain tumor originating in the glial cells that surrounds and supports neurons in the brain. These tumors arise from three different types of cells that are normally found in the brain: astrocytes, oligodendrocytes, and ependymal cells, accordingly types of glioma include: Astrocytomas, Ependymomas, and Oligoastrocytomas. The signaling pathway has been described in systems biology terms as a complex biological network of three steps: (1) an input step in which membrane receptors and their ligands trigger the signal coming from outside the cell; (2) a core system processing step in which protein kinases transmit the signal to the nucleus; (3) an output step in which transcription factors regulate genes that affect various cellular functions.

Conclusion: Glioma characteristics are derived from the activation of these pathways, including uncontrolled proliferation, invasion, and angiogenesis. Understanding the genetic alterations that has occurred in these three steps, leading to the formation and progression of glioma tumors, may help improve patient prognosis in order to identify novel treatment targets. In this review, we provide an overview of the most recent developments and current understanding of genetic alterations in these signaling pathways in glioma.

Keywords: glioma, grade, signaling pathway.

***Corresponding Author: : Sangtarash Mohammad Hossein,** Department of Biology, Faculty of sciences, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, Iran
Email:sangtarash@science.usb.ac.ir
http://orcid.org/ 0000-0002-1314-3225

Journal of Fasa University of Medical Sciences 9 (2019):1177-1186