کاربرد دئوکسی‌ریبونوکلئیک‌اسید (DNA) گردشی به عنوان نسل جدیدی از بیومارکرهای سرطان

Application of Circulating DNA as a New Generation of Cancer Biomarkers

Corresponding author:
Seyed Isaac Hashemy; MD

E-mail: hashemyi@mums.ac.ir

نویسنده مسئول: دکتر سید اسحاق هاشمی؛

دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Nadia Boroumand, Seyed Isaac Hashemy

نادیا برومند[1]، دکتر سید اسحاق هاشمی[2]

[1] دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[2] دانشیار بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

How to cite this article: Hashemy SI. Application of Circulating DNA as a New Generation of Cancer Biomarkers. *J Mashhad Med Coun* 2017;21:56-7.

سرطان از جمله دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان شناخته می‌شود، به طوری که در سال ۲۰۱۲ به عنوان علت مرگ حدود ۸/۲ میلیون نفر گزارش شد. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در استراتژی‌های درمانی در سطح مطالعات بالینی و پایه صورت گرفته است، اگرچه عللی مانند تشخیص دیرهنگام، مقاومت به دارو، عوارض جانبی شدید نیز از جمله چالش‌های عمده در مدیریت بیماری هستند. نتایج مطالعات نشان دادند که تشخیص زود هنگام سلول‌های سرطانی در درمان موفق این بیماری مؤثر هستند. بنابراین، امروزه هدف محققان، معرفی بیومارکرهایی برای تشخیص تومور در مراحل اولیه می‌باشد. به‌علاوه، این ابزار تشخیصی باید کارآمد، غیرتهاجمی، ارزان و به راحتی قابل اندازه‌گیری باشد تا امکان استفاده گسترده از آن وجود داشته باشد. اگرچه بیومارکرهای قابل اندازه‌گیری در سرم مانند آنتی‌ژن سرطانی ۱۲۵ (CA-125)، آنتی‌ژن‌کارسینوژن جنینی (CEA) و آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) به طور معمول با این هدف استفاده می‌شوند اما این بیومارکرها از اختصاصیت پایینی برخوردار هستند زیرا این بیومارکرها در سرم افراد غیرمبتلا به سرطان نیز در غلظت‌های پایین‌تر وجود دارد. همچنین، یافته‌های تحقیقات نشانگر عدم افزایش بعضی از این بیومارکرهای سرمی در تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته است.

اگرچه توسعه روش‌های غیرتهاجمی برای تشخیص و نظارت سرطان از مشکلات عمده در حیطه بالینی است اما با توجه به پیشرفت‌های اخیر صورت گرفته در زمینه تغییرات ژنتیکی که مسئول شروع و پیشرفت سرطان‌های انسانی هستند، راه‌حل‌هایی برای آن پیشنهاد شده است. تحقیقات نشان می‌دهند که تقریباً همه سرطان‌ها حامل جهش‌های سوماتیک در دئوکسی‌ریبونوکلئیک‌اسید (DNA) هستند. این جهش‌ها در زمان همانندسازی DNA و تقسیم سلولی در طول زندگی فرد رخ می‌دهند. جهش‌های سوماتیک در DNA سلول‌های سرطانی توانسته است بیومارکرهایی با پتانسیل بالا را در شناسایی و ردیابی سلول سرطانی در اختیار قرار دهد. اگرچه یک تومور، منبع اصلی DNA جهش یافته است، اما به‌دست آوردن DNA از طریق بیوپسی، تهاجمی و خطرناک است و بیشتر اوقات امکان‌پذیر نیست. خوشبختانه دانشمندان کشف کرده‌اند که سلول‌های توموری در حال مرگ، قطعات کوچک DNA خود را به جریان خون آزاد می‌کنند. این قطعات بدون سلول، DNA گردشی تومور نامیده می‌شوند. پیشرفت‌های اخیر در خصوص استفاده از نمونه‌های خون برای اندازه‌گیری سطح DNA گردشی، استفاده از روش بیوپسی مایع را به عنوان روشی در دسترس، غیرتهاجمی و مقرون‌به‌صرفه پیشنهاد می‌کند. این دستاورد باعث تشخیص به‌موقع سرطان و درمان می‌شود. همچنین، بهره‌گیری از این روش می‌تواند اطلاعات تکمیلی درخصوص اهداف درمانی و مکانیسم مقاومت دارویی در بیماران مبتلا به سرطان را نیز ارائه کند.

ارتباط DNA گردشی با سرطان

همان طور که ذکر شد، سلول‌های توموری آپوپتوز شده یا نکروز شده، قطعات DNA خود را به درون سیستم گردش خون آزاد می‌کنند. به این سبب، این قطعات، DNA گردشی نامیده می‌شوند. ابتدا در سال ۱۹۴۸، DNA گردشی در خون افراد سالم گزارش شد. سپس، نتایج مطالعات سطوح افزایش یافته DNA گردشی را در خون و سرم افراد مبتلا به سرطان در مقایسه با افراد سالم نشان دادند. در این راستا، نتایج تحقیق دیگری در سال ۱۹۷۵ و ۱۹۷۷ نشان داد که بیماران مبتلا به سرطان سطوح بالاتری از DNA گردشی را نسبت به کسانی که مبتلا به بیماری‌های غیر بدخیم هستند، دارند. لذا، سطح DNA آزاد در سرم ۱۷۳ بیمار مبتلا به انواع مختلفی از سرطان و ۵۵ فرد سالم بررسی شد. میانگین غلظت DNA در افراد نرمال ۱۳ ng/ml گزارش شد، در حالی که در بیماران سرطانی این مقدار ۱۸۰ ng/ml بود. در نهایت، نتایج نشان داد که در تومورهای رحم، تخمدان، لنفوم، ریه و سرویکس، سطح سرمی DNA بعد از رادیوتراپی تا ۹۰٪ کاهش می‌یابد. به‌علاوه، باقی ماندن میزان DNA با مقادیر بالا در سرم با فقدان پاسخ به درمان فرد همراه بود. همراستا با این تحقیق، Guo و همکارانش به بررسی DNA

گردشی توموری در بیماران مبتلا به سرطان ریه قبل و بعد از جراحی پرداختند. آن‌ها بیان کردند که استفاده از توالی‌یابی قطعه مورد هدف به منظور بررسی اثر درمان برتغییرات DNA گردشی توموری، رویکردی بالقوه در مدیریت بالینی بیماری Non-Small Cell Lung cancer است. همچنین، DNA موجود در پلاسما در بدخیمی‌هایی مانند لوکمی، لنفوم، تومور ریه، سینه و دستگاه گوارش بررسی شد که مقدار قابل اندازه‌گیری DNA گردشی تنها در بیماران مبتلا به بدخیمی پیشرفته با توده حجیمی از سلول‌های سرطانی و همچنین در دو مورد مبتلا به سرطان پیشرونده مشاهده شد. در زمینه بررسی ارتباط بین DNA گردشی و سرطان، نتایج تحقیقات بر روی نمونه‌های انسانی و مدل‌های حیوانی سرطان ریه نیز نشان داد که بین میزان DNA گردشی و پیش آگهی بیماری ارتباط وجود دارد. این مطالعات بیان کردند که سطح پلاسمایی DNA در بیماران سرطانی نسبت به افراد سالم، بیشتر است. به‌علاوه، این پژوهش‌ها نشان دادند که میزان بقا در بیمارانی که سطح DNA سرمی آن‌ها بیشتر از ۱۰۰ ng/ml است، کمتر می‌باشد. یافته‌های کلیه مطالعات شرح داده شده در این بخش، بیانگر وجود ارتباط بین سطح سرمی قطعات DNA آزاد شده و وجود سرطان است که این امر می‌تواند دلالت بر توانایی بالقوه این بیومارکر به عنوان روشی غیرتهاجمی در تشخیص به‌هنگام بیماری باشد.

رفتار زیستی DNA گردشی

DNA گردشی توسط مکانیسم‌های مختلف پاتولوژیک و فیزیولوژیک به گردش خون می‌ریزد. این قطعات DNA از سلول‌های آپوپتوز شده و نکروز شده نشأت می‌گیرند. همان‌طور که بحث شد، به‌طورکلی دیده شده است که در بیماران مبتلا به سرطان میزان DNA توموری آزاد شده بیشتر از افراد سالم است. وجود این قطعات در افراد سالم به علت این است که در شرایط فیزیولوژی نرمال، سلول‌های آپوپتوز شده و نکروز شده توسط بیگانه‌خوارها پاکسازی می‌شوند و DNA از این طریق به جریان خون آزاد می‌شود که در این شرایط میزان DNA نسبتاً کم است. یافته‌های تحقیقات نشان داد که علت اصلی وجود این قطعات، آپوپتوز سلولی می‌باشد که در عین‌حال تنها علت آن نیست. در تومورهای جامد، قطعات DNA می‌توانند از طریق نکروز، اتوفاژی و سایر رویدادهای فیزیولوژیکی ناشی از استرس و فشار درمان نیز آزاد شوند. تحریک لنفوسیت‌ها نیز سبب آزادسازی مقادیر زیادی از قطعات DNA در گردش خون می‌شود که این امر کاملاً مستقل از مرگ سلولی است.

کاربرد بالینی DNA گردشی

استفاده‌های تشخیصی از بیوپسی مایع در کلینیک به عنوان یک ابزار بالقوه برای پیگیری کردن تغییرات خاص تومور در طول کل دوره بیماری می‌شود. اولین استفاده بالینی از DNA گردشی، بررسی ساده سطح سرمی آن است. اگرچه نتایج بسیاری از مطالعات حاکی از تفاوت‌های چشمگیر در سطح سرمی این مارکر در بیماران مبتلا به سرطان نسبت به افراد سالم بودند، لکن عده‌ای معتقد هستند که بررسی ساده سطح سرمی این مارکر کفایت نمی‌کند و برای بررسی جزئی‌تر نیاز به روش‌های دقیق‌تر است. در این زمینه، روش‌های آزمایشگاهی متعددی معرفی شده است. یکی از این روش‌ها توالی‌یابی قطعه DNA گردشی است. یافته‌های تحقیقات نشان دادند که قطعات DNA گردشی توموری می‌توانند حامل تغییرات ژنومیک و اپی‌ژنومیک باشند. در نتیجه، جهش‌های ژنتیکی سوماتیک و تغییرات ژنی تومور را می‌توان در DNA گردشی تومور بررسی کرد. این تفاوت‌ها در قطعات DNA گردشی منتج شده از سلول توموری و سالم می‌توانند به عنوان بیومارکر اختصاصی عمل کنند. همچنین، با بررسی این بیومارکر می‌توان اطلاعات مربوط به درمان سرطان و نظارت بر پیشرفت تومور هر فرد را در پروسه درمان به دست آورد.

نتیجه‌گیری

بررسی DNA گردشی در خون محیطی افراد به عنوان یک ابزار تشخیصی سریع و غیر تهاجمی است که شناسایی موتاسیون‌های موجود در آن می‌تواند یک استراتژی بالینی مفید برای انتخاب نحوه درمان و نظارت بر پاسخ بیمار به درمان باشد. اگرچه هنوز چالش‌های بسیاری مانند بهینه‌سازی روش و استانداردسازی آن، برای استفاده گسترده از این بیومارکر در حیطه بالینی وجود دارد، اما امید است با پیشرفت دانش در این زمینه، بتوانیم به روشی مؤثر و قابل اطمینان در تشخیص سرطان در مراحل اولیه دست پیدا کنیم که این امر نقش مؤثری را در کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها ایفا خواهد کرد.

لطفا به این مقاله از ۱ تا ۲۰ امتیاز دهید و به شماره پیامک مجله (۳۰۰۰۷۸۳۸) ارسال فرمایید.
کد مقاله: ۷۴۰۵ نحوه امتیازدهی: امتیاز-شماره مقاله

References

1. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N et al. Drug resistance in cancer: an overview. *Cancers (Basel)* 2014;6:1769-92.
2. Qin Z, Ljubimov VA, Zhou C, Tong Y, Liang J. Cell-free circulating tumor DNA in cancer. *Chin J Cancer* 2016;35:36.
3. Spellman PT, Gray JW. Detecting cancer by monitoring circulating tumor DNA. *Nat Med* 2014;20:474-5.
4. Newman AM, Bratman SV, To J, Wynne JF, Eclov NC, Modlin LA. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med* 2014;20:548-54.
5. Guo N, Lou F, Ma Y, Li J, Yang B, Chen W et al. Circulating tumor DNA detection in lung cancer patients before and after surgery. *Sci Rep* 2016;6:33519.
6. Kim K, Shin DG, Park MK, Baik SH, Kim TH, Kim S et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection. *Ann Surg Treat Res* 2014;86:136-42.