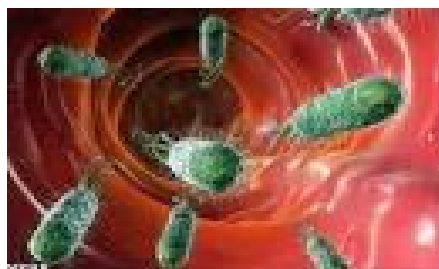


سرطان روده و درمان با آنزیم‌ها



زهرا چیدری - کارشناس ارشد



برای بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش، مصرف برخی از مهارکننده‌های کینازها مانند داروی imatinib می‌تواند فرصتی را برای بهبودی ایجاد کند.

این دارو اولین ترکیب مهارکننده کینازها بود که برای درمان نوعی سرطان غیر دستگاه گوارش ارائه شد و مورد تأیید قرار گرفت. بعدها این دارو به علت مهارگیرنده تیروزین کیناز در برخی از سرطان‌های دستگاه گوارش مانند GIST نیز مورد استفاده قرار گرفت.

به‌رغم نقش تیروزین کیناز که در بروز اغلب سرطان‌ها مشخص شده، مع‌ذکب فقط تعداد داروهای محدودی مانند (Glivec) imatinib وجود دارد که برای از کار انداختن اختصاصی این آنزیم طراحی شده‌اند.

البته مصرف داروهای مهارکننده کینازها تنها یکی از راه‌های جلوگیری از سرطان دستگاه گوارش است که نقش مکانیسم مولکولی آنها نیز چند سال است که روشن شده است. با مشخص شدن مکانیسم تولید سرطان توسط برخی از عوامل کارسینوژن، یافته‌های جدید برای جلوگیری از بروز سرطان همراه مصرف عوامل شیمی‌درمانی مختلف به درمان این نوع بیماری‌ها کمک کرده است. گرچه مکانیسم بروز سرطان‌ها در اغلب موارد از یکدیگر متفاوت است اما غالباً عامل مشترک تورم در شروع همه آنها به چشم می‌خورد.

تورم در مراحل اولیه در بروز سرطان بسیار شایع است. ارتباط تورم با بروز سرطان آن‌چنان در علم مهم تلقی شده است که در سال ۲۰۰۵ جایزه نوبل در طب و فیزیولوژی به کشف این امر اختصاص یافت.

در اوایل سال ۱۹۸۰ دو دانشمند استرالیایی به ارتباط بین هلیکوباکتر پیلوری (*H.pylori*) با بروز زخم‌های معده پی بردند. در آن سال‌ها اغلب فکر می‌کردند که زخم‌های معده در اثر فشارهای اعصاب ایجاد می‌شود و کمتر کسی می‌توانست باور کند که باکتری می‌تواند سبب بروز زخم معده شود. این امر تا آنجایی ادامه یافت که یکی از این محققان استرالیایی مجبور شد برای اثبات این نظریه خود را با باکتری مربوطه آلوده نماید و این امر حتی سبب بروز بیماری جدی وی شد. امروزه ما به این اطلاعات رسیده‌ایم که هلیکوباکتر پیلوری از طریق دو مکانیسم مجزا از هم سبب بروز زخم معده می‌شود؛ یکی از این مکانیسم‌ها در ارتباط آن با کارسینوژنیک بودن این باکتری است. این باکتری می‌تواند به بخش تحتانی معده که به *antrum* معروف است حمله و آن را آلوده کند. این امر می‌تواند یا سبب ترشح زیاد اسید و نهایتاً زخم دوازدهه شود و یا در مراحل ابتدایی سبب تورم معده و یا اصطلاحاً گاستریت شود، لذا آلودگی به عفونت *H.pylori* می‌تواند در بروز زخم معده گاستریت و نهایتاً سرطان معده نقش داشته باشد.

ترشح گاستریک اسید در مبتلایان به گاستریت برعکس افراد عادی کمتر از حالت معمول وجود دارد، لذا امروزه معتقدند که قطع نظر از آلودگی به این باکتری، کمبود ترشح گاستریک اسید نیز خود می‌تواند عاملی برای بروز سرطان معده باشد. البته درمان *H.Pylori* توسط آنتی‌بیوتیک‌ها امری است که در حال حاضر شایع و متداول است. با کنترل شیوع سرطان معده بروز سایر سرطان‌های دستگاه گوارش بیشتر مطرح می‌شوند.

خوشبختانه امروزه سرطان ازوفاز از سرطان‌های غیرشایع است اما آمار نشان داده که بروز این نوع سرطان در دو دهه اخیر رو به افزایش بوده است. در این بین آدنوکارسینومای ازوفاز نوعی سرطان بسیار بدخیم است که نسبت به درمان بسیار مقاوم است و دیر جواب می‌دهد. درمان در این نوع سرطان در ۲۰ الی ۲۵ سال گذشته بسیار کم‌فروغ بوده و شاید هیچ پیشرفتی نداشته است. غالباً درمان در این خصوص توصیه به برداشتن ازوفاز و شیمی‌درمانی است که در این صورت برای بیماران وضعیت نامناسبی پیش می‌آید و تقریباً وضعیت طبیعی آنها به هم می‌ریزد. دستور شیمی‌درمانی در این مورد شامل سیس‌پلاتین همراه ۵- فلورواوراسیل است و در مواردی نیز سیس‌پلاتین همراه اپی‌روبوکسین و کاپسیتابین است.

در حقیقت کاپسیتابین پیش‌داری ۵- فلورواوراسیل است. ارتباط بین آدنوکارسینوما با ازوفازیت Barrett به گونه‌ای است که ۱ نفر از ۲۰۰ نفر مبتلایان به این بیماری ممکن است به آدنوکارسینوما مبتلا شود. در هر صورت ارتباط ازوفازیت Barrett نیز با مبتلایان مزمن به رفلاکس اسید معده به نحوی است که از هر ۱۰ نفر یک نفر ممکن است به آن دچار شود، لذا کنترل بیماران سرطانی به‌منظور پیشگیری می‌تواند از مراحل نخست شروع آن یعنی از مرحله سوزش مری آغاز شود.

پیدا کردن افراد مستعد به بیماری ازوفازیت Barrett در بین مبتلایان به ازوفازیت به علت خوددرمانی ممکن است تا حدی مشکل باشد. ظاهراً شیوع این بیماری در بین مردان سفیدپوست با وضعیت اجتماعی متوسط و کمی چاق و سیگاری بیشتر است. به هر صورت چاقی و سیگاری بودن فاکتورهایی است که خودبه‌خود سبب افزایش ابتلا به سرطان می‌شود. مقابله با *H.pylori* به‌عنوان یک عامل بروز سرطان معده می‌تواند راهی برای کنترل و پیشگیری از آن باشد. البته بیماران مبتلا به زخم اثنی‌عشر نیز می‌توانند کاندیدای مناسبی برای کنترل و پیشگیری از سرطان معده باشند. شاید عاملی که در یک قسمت معده سبب تورم و افزایش ترشح اسید معده می‌شود خود عاملی برای ایجاد تورم یا بروز سرطان در بخش دیگری از معده بشود.

به‌طور کلی مشاهده شده است افرادی که مدت‌ها تحت درمان با ضددردهای غیراستروئیدی یا NSAIDs قرار می‌گیرند کمتر در خطر ابتلای سرطان‌های دستگاه گوارش هستند. این موضوع در یک گستره وسیع از نظر بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. به‌رغم بروز ناراحتی‌های گوارشی که در اثر مصرف آسپرین بوجود می‌آید، آسپرین دارویی است که در این بررسی مورد مطالعه قرار گرفته است.

در انگلستان اثرات مهارکنندگی از بروز سرطان ازوفاز حاصل از مصرف آسپرین همزمان با مصرف سایر مهارکننده‌های پمپ پروتون (PPIs) تحت بررسی قرار دارد. در این مطالعه بیماران مبتلا به ازوفازیت Barrett در دو دسته مجزا دو دوز از داروی اومپرازول را به‌عنوان یک مهارکننده پمپ پروتون همراه آسپرین و بدون آن دریافت می‌کنند.

مطالعه بر روی ۵ هزار نفر در ۱۰ سال گذشته انجام شده است. به‌رغم آنکه برای نتیجه‌گیری می‌بایست از تعداد کافی بیماران استفاده کرد و پس از صرف زمان بیشتری به نتایج قطعی رسید، مع‌ذک با همین اندازه مطالعه دریافتند که آسپرین تأثیر مثبتی بر روی بهبود داشته است. اگر مشخص شود که مصرف ضددردهای غیراستروئیدی در پیشگیری سرطان مؤثر است، آنگاه نقش صنایع داروسازی در این بین مطرح خواهد شد.

در حال حاضر چندین گروه پژوهشی بر روی اثرات مقابله‌کنندگی و اثرات Chemo- preventive داروهای ضدتورم و ضددرد غیراستروئیدی در سرطان کولون مشغول کار هستند، مع‌ذک این نوع داروها به‌اندازه کافی ارزان هستند و در بازار وجود دارند. با وجود افزوده شدن دلایل مبتنی بر تأثیر مثبت این نوع داروها در پیشگیری از بروز سرطان‌های دستگاه گوارش، هنوز نقاط مهمی از نظر توجیه اثر مولکولی این داروها در به تأخیر انداختن بروز سرطان‌ها وجود دارد.

مشخص شده است که در اغلب آدنوم‌های ایجاد شده چه از نوع ازوفاز یا رکتال، میزان COX2 افزایش می‌یابد و این اثر به علت وجود تورم این محل‌ها است. البته آسپرین اثری روی مهار COX2 ندارد ولی مشخص شده است که در این نوع آدنوم‌ها پروستاگلاندین ۲ PGE به میزان کافی افزایش می‌یابد. برخی دانشمندان معتقدند که COX2 نمی‌تواند تمام این موضوع را توجیه کند بلکه این آنزیم فقط یک هدف فرعی است و شاید اهداف مهم‌تری در بین باشد که سبب پیشگیری از بروز سرطان دستگاه گوارش پس از مصرف درازمدت NSAID ها می‌شود.

پروفسور پارادکرا از دانشگاه بریستول انگلیس پا را از این فراتر برده و معتقد است که پروتئینی به نام EP4 که یکی از چهار رسپتور PGE2 است، مسئول مهار و پیشگیری از بروز سرطان در مصرف بلندمدت این نوع داروهاست. وی معتقد است که یک کانابینوئید داخل بدن به نام Anandimide که سوپسترای COX2 است مسئول از بین بردن سلول‌های سرطانی است که در پی افزایش فعالیت آن افزایش این آنزیم ایجاد می‌شود، مع‌ذک هنوز زود است تا بفهمیم که آیا کانابینوئیدها که البته از داروهای غیرمجاز نیز هستند مسئول پیشگیری از بروز برخی سرطان‌ها هستند؟

در هر صورت اگر مشخص شود که داروهای مهارکننده COX2 می‌توانند از بروز سرطان جلوگیری کنند آن وقت شاید داروهایی نظیر Rofeoxib بتوانند در دسته جدیدی مطرح و مجدداً عرضه شوند. در هر صورت هر شرکت داروسازی که بر روی این موضوعات کار می‌کند باید در نظر بگیرد که داروهای NSAID یک دسته وسیع شیمیایی هستند که تهیه و استفاده از آنها از نظر اقتصادی برای آنها کم منفعت نیست و شاید روزی برخی از داروهای NSAID که به عللی از رده مصرف خارج شده‌اند دوباره به این منظور به کار گرفته شوند.

