



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

# مصرف سلیوم و سایر انتی اکسیدانها طی پرتودرمانی سرطان پروستات: کاری

## خوب؟

### خلاصه

پرتودرمانی و بسیاری عوامل شیمی درمانی برای کشتن سلولها از القای رادیکالهای آزادی که به DNA و پروتئین آسیب می رسانند عمل می کنند. انتی اکسیدانهایی مانند ویتامین E و بتاکاروتن و لیکوپن و سلیوم یک عامل نویدبخشی است که در حال حاضر به شکل عامل پیشگیری سرطان پروستات ارزیابی شده اند. سلیوم یک عنصر ناچیز اساسی است و در حفاظت انتی اکسیدانی و تنظیم ردوکس در انسانها نقش دارد. چندین اثر بد پرتودرمانی و شیمی درمانی در بیماران سرطانی مرتبط با پروسه های سلولی اکسیداتیو در بدن انسان بوده اند. تامین مکمل سلیوم می تواند از بافتهای سالم محافظت کند و اثرات جانبی درمان را کاهش دهد. علیرغم دو دهه از تحقیقات روی این سوال، هیچ سوال روشنی مشخص نگردیده است. از اینرو درک مکانیسم هایی که با آن نوترینت های رژیم غذایی اثرات خود را در کارسینوزن پروستات اعمال می کنند، می تواند منجر به بررسی عوامل پیشگیری از شیمی درمانی گردد. یک حجم زیادی از شواهد اپیدمیولوژیک شامل آزمونهای تحقیقاتی مشاهده ای، تحقیقاتی، و بالینی کنترل شده تصادفی سازی شده از این فرضیه حمایت می کند که سلیوم می تواند از سرطان پروستات در انسانها پیشگیری کند. این مطالعات بالینی با داده های *in vitro* و *in vivo* با استفاده از مدل های سرطان پروستات حمایت شده است. این مقاله مروری سیستماتیک از اولین شواهد حمایت کرده است مبنی بر اینکه تامین مکمل انتی اکسیدانی طی شیمی درمانی احتمال کاهش سمیت های محدودکننده دوز را دربردارد. شواهد پیش بالینی و بالینی نیز مبنی بر اینکه مصرف سلیوم مکمل غذایی، علاوه بر پرتودرمانی/شیمی درمانی نسبت به نتیجه بیمار مفید، زیان آور یا خنثی است، مورد بحث واقع شده است.

**کلیدواژه ها:** سلیوم، پیشگیری با شیمی درمانی، پرتودرمانی، آنتی اکسیدان ها، تعمیر DNA، چرخه سلولی،

ثبات ژنتیکی

پرتودرمانی یک ویژگی درمانی شفا بخش مهم در درمان سرطان پروستات می باشد. پیشرفت تکان دهنده ای با بهبود هدف دهی فیزیکی پرتو به بافت تومور نسبت به افزایش کم بافت طبیعی صورت گرفته است. این امر منجر به میزان عودکننده عاری از PSA تشدید شده می شود که به طور صحیحی مرتبط با کاهش سمیت رکتوم و مثانه می شود. شیمی درمانی (برای مثال میتوکسان ترون یا تاکسان) به طور سنتی برای درمان بیماری متاستاتیکی بکار رفته است اما در حال حاضر در پروتکل های نئوادجوانت بکار می رود یا به تنهایی یا به اضافه هورمون درمانی قبل از جراحی یا پرتودرمانی بکار می رود.

هر دو شیمی درمانی/پرتودرمانی منجر به استرس ژنوتوکسیکی می شود که به نوبه خود منجر به کشتن سلول سرطانی از طریق اپوپتوزیز، فاجعه میتوزی، آتروفی یا ایست رشد نهایی می شود. از اینرو کارایی نسبی این درمانها می تواند تحت تاثیر انتی اکسیداسیون واقع شود که در بافتهای توموری رخ می دهد. یک مطالعه تازه گفته است که 40 تا 80 درصد بیمارانی که در معرض صدک ریسک بالای ایجاد سرطان پروستات می باشند یا کسانی که با تشخیص سرطان پروستات بوده اند درمانهای مکمل یا جایگزین را شامل استفاده از انتی اکسیدانها داشته اند.

براساس شواهد پیش بالینی و بالینی ویتامین D و C و A و E و سلنیوم می تواند یک اثر حفاظتی علیه سرطان پروستات داشته باشد. با این حساب ممکن است که این مواد بخشی از راهکارهای حفاظتی شیمی درمانی قرار گیرند. اما این مواد می توانند صدمه DNA حاصله در سلولهای سرطانی را طی پرتودرمانی یا شیمی درمانی تغییر دهند. تعامل احتمالی آنتی اکسیدانها با پرتودرمانی، شیمی درمانی یا هورمون درمانی برای سرطان پروستات در حال حاضر مشخص نیست و مشکل است که به بیماران توصیه شود که آیا استفاده از انتی اکسیدان را طی درمان سرطان در نظر بگیرند یا خیر. این مرور سیستماتیک فراهم کننده اولین شواهدی است مبنی بر اینکه تامین مکمل آنتی اکسیدانی طی شیمی درمانی احتمال کاهش سمیت های محدودکننده دوز را دربردارند. شواهد پیش بالینی و بالینی مبنی بر اینکه خواه مصرف سلنیوم مکمل علاوه بر پرتودرمانی/شیمی درمانی مفید، مضر یا خنثی نسبت به نتایج بیمار باشد مورد بحث قرار می گیرد. اما آزمونهای تحقیقاتی در

مقیاس بزرگ که برای ارزیابی بیماران طراحی بهتری دارند، تجویز آنتی اکسیدانها را نسبت به شیمی درمانی تضمین کرده اند.

### آنتی اکسیدان ها به شکل مواد محافظت کننده شیمی درمانی

آنتی اکسیدانها مانند ویتامین E و بتا کاروتن و لیکوپن و سلنیوم مرتبط با کاهش ریسک سرطان هنگام مصرف توسط بیماران سرطان پروستات می باشند. سلنیوم یک ماده نویدبخش است که در حال حاضر به شکل عامل پیشگیری کننده سرطان پروستات مورد ارزیابی قرار می گیرد. یک عنصر ناچیز مهم ضروری برای سلامت انسان است. مصرف معمول خوراکی سلنیوم در ایالات متحده برابر  $80-160\mu\text{g/day}$  می باشد و میزان مجاز خوراکی توصیه شده برابر  $55\mu\text{g/day}$  می باشد. سلنیوم در هر دو شکل آلی و غیرآلی (برای مثال سلنوسیستئین و سلنومتیونین) موجود است. متابولیسم و دسترسی زیستی سلنیوم تحت تاثیر جذب در مجرای معدی رودی و حمل و نقل در خون و متابولیسم در بافت و ترشح دفع در ادرار و مدفوع می باشد. سلنیوم یک جز اساسی متالوانزیم های خارج سلولی و سلولی، گلوکاتایون پراکسید، تیوردوکسین ردوکتاز و سایر سلنو پروتئین ها می باشد. حجم زیادی از شواهد اپیدمیولوژیکی از جمله آزمونهای تحقیقاتی مشاهده ای، بالینی کنترل شده تصادفی شده ، از این فرضیه حمایت می کنند که سلنیوم می تواند از سرطان پروستات در انسانها پیشگیری کند. این مطالعات بالینی از داده های *invitro* و *invivo* با استفاده از مدل های سرطان پروستات بنا به بحث ذیل حمایت می کند.

آزمون تحقیقاتی پیشگیری از سرطان کنترل شده پلاسموی دوسوکور توسط Clark et al یک کاهش 63 درصد را در وقوع سرطان پروستات در میان مردانی که مکمل مخمر سلنیوم دار خورده اند نشان داد. یک پیگیری این مطالعه همچنان یک کاهش برجسته در وقوع سرطان پروستات را بعد از تامین مکمل سلنیوم نشان داده است. هرچند مکانیسم های ضدسرطانی رژیم های غنی از سلنیوم به وضوح تعریف نشده اند، نتیجه مثبت این آزمون تحقیقاتی اولیه تبلیغی از آزمونهای تحقیقاتی بالینی دیگر می باشد: (1) پیشگیری از سرطان با پیشگیری با سلنیوم (PRECISE)، در سه کشور اروپایی و (2) آزمون تحقیقاتی پیشگیری از سرطان با سلنیوم و ویتامین E (SELECT) در ایالات متحده، و آزمون تحقیقاتی پیشگیری از سرطان پروستات استرالیا با استفاده از سلنیوم یا APPOSE. مطالعه بزرگ تصادفی SELECT باز به تعریف نقش آنتی اکسیدانها، سلنیوم و ویتامین E

در پیشگیری از سرطان پروستات پرداخته است. پیش بینی می شود که داده های نتایج کامل از این مطالعه در سالهای 2012 در دسترس قرار خواهند گرفت. رویهمرفته این مطالعات فراهم کننده انگیزه هایی برای ارزیابی مکانیسمی اثرات احتمالی ترکیبات ارگانوسلنیوم در کنترل شروع و پیشرفت سرطان پروستات و کاهش ریسک مردان با یک تاریخچه خانوادگی یا درجه یک نسبت به سرطان پروستات می باشد. اخیراً، تحلیل بی اثری موقت منتشر شده منجر به توقف SELECT گردید. تحلیل ثانویه این آزمون تحقیقاتی گزارش داد که سلنیوم و ویتامین E به تنهایی یا در ترکیب در دوزها و فرمولاسیون های مورد استفاده از سرطان در جمعیت نسبتاً سالم مردان پیشگیری ننموده است. این یافته ها به موقع بودند چون ما یافته های مشابهی با استفاده از سیستم مدل ترانس ژنیک *in vivo* داریم مبنی بر اینکه ترکیب ویتامین E و سلنیوم در کاهش وقوع PCa موثر نیست.

چندین معیار برای پیشگیری از شیمی درمانی وجود دارد. انتی اکسیدانها بویژه از لحاظ زباله روبی گونه های اکسیژن واکنش دهنده در نظر گرفته می شوند که در غیر این صورت منجر به صدمه DNA و موتاسیون می شوند که منجر به کارسینوژنز سلولی می گردد. از اینرو درک مکانیسمهایی که با آن نوترینت های رژیم غذایی اثرات خود را در کارسینوژنز پروستات اعمال می کنند می تواند منجر به کشف مواد پیشگیری کننده از شیمی درمانی گردد. براساس اطلاعات عام، مرتبط به شیمی درمانی بسیاری مردان مصرف کننده سلنیوم و با تداوم استفاده مکمل سلنیوم با سرطان پروستات تشخیص داده شده اند.

#### مکانیسم عملکرد سلنیوم: تعامل احتمالی با پرتودرمانی/شیمی درمانی

##### توقف رشد و تغییرات در بیان ژن بعد از تماس با سلنیوم

پرتودرمانی باعث القای G1 و S و G2 در یک حالت وابسته به P53 در پاسخ به صدمه DNA القایی با یونیزاسیون پرتودرمانی و تولید رادیکالهای آزاد می گردد که به ستون فقرات DNA حمله می کند. اثرات مشابه برای میتوکسان ترون و تاکسان گزارش گردیده است که منجر به ایست میتوزی برپایه مهار دستگاه سیتواسکلتی سلولی می گردد. اما اثرات بیولوژیکی سلنیوم روی سلولهای سرطانی پروستات به طور *in vitro* می تواند بسته به شکل سلنیوم تحت مطالعه متفاوت باشد.

دوزهای بالای سلنیت می تواند ایجاد شکستگی های DNA کند که منجر به سنتز و مرگ سلولی DNAی کاهش یافته می شود. تماس سلنیت می تواند نیز باعث فراگماتاسیون DNA آپوپتوتیک وابسته به کاسپاز نماید

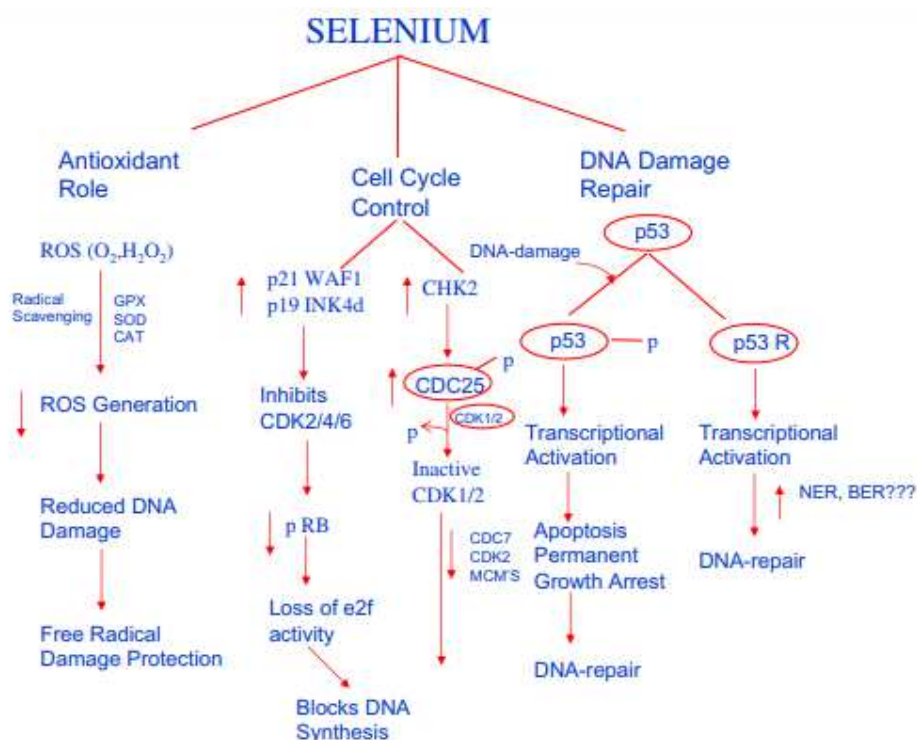
که مرتبط با یک بیان کاهش یافته مهارکننده های وابسته به گلیسین G1 ، p27 و p21 می باشد. فسفریلاسیون افزایش یافته سیگنال دهی با افزایشات AKT و JNK1/2 و p38MAPK نیز می تواند مشاهده گردد.

سایر آنتی اکسیدانهای تامین مکمل غذایی موجود مصرفی توسط بیماران سرطانی شامل سلنومیتونین (SeMet) و متیل سلننیک اسید یا MSA می باشد. اینها نشان داده شده است که مهارکننده رشد سلولهای سرطانی پروستات (برای مثال سلولهای LNCaP، PC-3 و DU-145) به شکل *in vitro* بوده و سلولها را در انتقالات G1-S و G2/M در یک حالت وابسته به p53 متوقف می کنند. این کار همراه با افزایش بیان مهارکننده های CDK مانند p21 و p27 می باشد. درمان سلنومیتونین از سوی دیگر مرتبط با فسفریلاسیون cdc2 و بیان کاهش یافته سیکلین های D1 و D3 می باشد. این داده ها روی مهارکنندگی رشد تحت حمایت آنالیزهای میکروآرایه cDNA می باشد که در آن یک تعداد ژنهای تنظیم کننده چرخه سلولی (برای مثال GADD153 و CHK2 و p21 یا WAF و cyclin A و CDK1 و DHFR) به طور متمایزی در سلولهای در معرض سلنومیتونین بیان می گردند. از اینرو مسیرهای مولکولی متعددی احتمالا تحت هدف ذخایر متابولیتی سلنیوم برای میانجی گری ایست سلول تومور و یا مرگ طی پیشگیری از شیمی درمان سرطان می باشند و این مسیرها با اثر پرتودرمانی و شیمی درمانی روی چرخه سلولی و مرگ سلولی همپوشانی دارند (تصویر 1).

#### سلنیوم، تعمیر DNA و درمان سیتوتوکسیک

القای نسبی و تعمیر شکستگی های DNA بعد از پرتودرمانی و شیمی درمانی می تواند به لحاظ تئوریکی در بیماران مصرف کننده سلنیوم تغییر کند. یک کاهش در صدمه DNA وارده درون سلولهای تومور با استفاده از درمان آنتی اکسیدانی می تواند به لحاظ فرضیه ای منجر به تخریب سلولی کاهش یافته با یک کاهش همزمان در کنترل تومور موضعی یا سیستمیک بعد از پرتودرمانی و شیمی درمانی گردد. Redman و همکارانش به شکل *in vitro* نشان دادند که مهار رشد و القای صدمه DNA در سلولهای DU-145 بعد از درمان سلنومیتونین ایجاد چنین اثرات کمتری در فیروبلست های دیپلوئیدی طبیعی می نماید. اما مشخص نیست که آیا سلنیوم بر پاسخ DNA طی شکستگی های در اثر پرتودرمانی به دلیل پرتوی یونیزه کننده یا صدمات خاص ناشی از شیمی درمانی اثری می گذارد یا خیر. پروتئین های تعاملی و مسیرهای خاصی وجود دارند که

صدمات را تعمیر می کنند که برای هر نوع صدمه DNA معین می باشد که موجب شده است. شکستگی های DNA دورشته ای یا DNA-dsbs با نوترکیبی همگن یا ناهمگن تعمیر می شوند، صدمه یا عدم تطابق بازی DNA با پروتئین های تعمیر برشی بازی (BER) یا تعمیرعدم تطبیق (MMR) ترمیم می شوند در صورتیکه لینک های بینابینی درون رشته ای DNA را می توان با تعمیر برش نوکلئوتید NER تعمیر کرد.



تصویر 1- رابطه بین سلیوم و صدمه DNA در پیشگیری سرطان

صدمه DNA و سیگنال دهی طی پرتودرمانی دربرگیرنده پروتئین سرکوب کننده تومور p53 می باشد. بسته به نوع و شرایط سلولی، p53 می تواند تا 100 ژن دربرگیرنده ترمیم DNA، مرگ سلولی یا نقاط بازرسی چرخه سلولی می باشد. Smith و همکارانش در 1996 رابطه میان تماس با سلنومیتوئین و تعمیر برش نوکلئوتید (NER) بعد از پرتودرمانی مافوق بنفش یا UV را در رابطه با ژنوتیپ p53 تعریف کرده اند.

فیروپلاست های طبیعی حفاظت پرتویی سلنومیتوئین را از صدمه DNA القایی در اثر UV در حضور p53 کارکردی انجام می دهند. همین اواخر، مطالعات گفته اند که p53 می تواند یک شاخص ژنتیکی مهم باشد که تشخیص دهنده سلولهای طبیعی از سلولهای سرطانی می باشند. شیمی درمانی های ترکیبی که با مکانیسم های وابسته به p53 کار می کنند می تواند تقویت کننده کارایی شیمی درمانی با افزایش درجه شیمی درمانی برای

تشخیص سلولهای سرطانی از سلولهای طبیعی باشد. این اثر حفاظتی ولیکن در سلولهای توموری گم شده است که فاقد پروتئین p53 و یا عملکرد آن می باشند. بعلاوه، سلنومیونین ناتوان از تقویت بقا در سلولهای شناساگر می باشد که حاکی از آنست که اثر حفاظتی نیاز به حضور پروتئین های ترمیمی DNA خاص برای مسیرشان دارد. اگر واقعیت داشته باشد، این امر می تواند حاکی از آن باشد که سلنومیونین از سلولهای طبیعی در مقابل پرتودرمانی یا شیمی درمانی محافظت می کند ولی در سلولهای تومور (بسیاری از آنها فاقد عملکرد p53 می باشند) هیچ اثر حفاظتی وجود ندارد که منجر به افزایش سمیت سلول تومور گردد. تا به امروز، هیچ چنین آزمایشاتی با استفاده از این رهیافت صورت نگرفته است. ولی داده های غیرمنتشره از آزمایشگاه ما نشان داده است که ترکیب سلنیوم (سلنو-DL-متیونین) با پرتودرمانی (دوز پرتو: 4 Gy) کشتن سلولهای سرطانی پروستات را افزایش می دهد.

هرچند با سیستم های *in vitro* محدود شده است، داده ها حاکی از آنست که سلنومیونین می تواند حفاظت پرتویی یا شیمیایی از بافتهای طبیعی با متوقف کردن این سلولها طی درمان و با بیشتر کردن پروسه ترمیم DNA بکند. اگر از طریق آزمونهای بالینی انسانی ثابت شود، منجر به استفاده از سلنیوم طی شیمی درمانی یا پرتودرمانی برای بهبود میزان درمانی می گردد. اما تحقیقات بیشتر *in vitro* و *in vivo* درباره مسیرهای ترمیم DNA مربوط به صدمه DNA وارده با هر عامل سیتوتوکسیک لازم است (ترمیم DNA-dsb، BER، MMR و غیره)، تا اثبات کند که این اثر می تواند به کلیه بیماران سرطانی پروستاتی تعمیم پیدا کند.

### سلنیوم و پیشرفت تومور

آیا خطری هست که استفاده از سلنیوم می تواند به سلولهای سرطانی یک مزیت رشدی را طی پرتودرمانی بدهد؟ مطالعات تجربی *in vivo* نشان داده است که تامین مکمل سلنیوم (به اندازه 200ugms، سلنو-DL-متیونین) مهارکننده پیشرفت سرطان پروستات سرکش-هورمونی در یک مدل پیوند بیگانه گزنگرافت آزمایشی می باشد. تومورهای p-53 اورتوتوپیک در پروستات های موشهای لخت نر 6 هفته ای مستقر گردیده و با یک رژیم انباشته از سلنیوم پایه (0.07 ppm) تغذیه گردیدند، که جذب با اشکال مختلف سلنیوم (سدیم سلنات، سلنومیونین، متیل سلنوسیستئین و مخمر سلنیوم دار) با دو غلظت مختلف (0.3 و 3ppm) در آب آشامیدنی را تامین می کرد. نتایج نشان داد که سلنیوم غیرآلی (سدیم سلنات) به طور معنی داری مرتبط به رشد



تومورهای پروستات اولیه است و از ایجاد متاستازهای گره لنفی درون صفاقی پیشگیری کرد. اینکه این امر حقیقت دارد باید در مطالعات بقیه مورد آزمون قرار گیرد.

### تعامل با سایر آنتی اکسیدانها

هرچند این مقاله مروری متمرکز بر استفاده از سلنیوم بوده است، سایر ترکیباتی مانند ویتامین E در ترکیب با سلنیوم در آزمونهای تحقیقاتی بالینی راجع به پیشگیری از شیمی درمانی مورد آزمایش قرار گرفته است. مطالعات قبلی گزارش شده نشان داده اند که ویتامین E و سلنیوم در ترکیب با هم ایجاد اثری سینرجیک روی سرکوب رشد سلولی دارد. خطوط سلولی از یک آرایه وسیع از سرطانهای انسانی ایست رشد فاز G1 را نشان داده است زمانی که با ویتامین E انکوبه شدند که احتمالاً با فعالسازی مهارکننده G1 cyclin-cdk, p27 KIP می باشد. درمان سلولهای LNCaP با سوکسینات ویتامین E (VES) به اندازه  $20\mu\text{M}$  رشدشان را به شکل *in vitro* با القای یک ایست فاز G1 مهار نمود. این اثر مرتبط با کاهش بیان پروتئین های تنظیم کننده چرخه سلولی سیکلین D1 و D3 و Rb فسفاتازها و E و cdk2 و cdk4 می باشد. در واقع Fleshner و همکارانش نشان داده اند که تامین مکمل ویتامین E می تواند مهارکننده پیشرفت تومور در پیوندهای بیگانه گزینوگرافت سرطان پروستات انسانی به شکل *in vivo* باشند که فراتر از انی است که با سلنیوم به تنهایی بدست می آید. این مطالعات در بیماران با دیدگاه تعیین بیان ژن مربوط به چرخه سلولی درون بیوپسی های بافت قبل و بعد از درمان اجرا نشده است.

### مطالعات بالینی مورد نیاز توسط این رشته

به طور خلاصه، خیلی معدود مطالعات *in vitro* وجود دارد و عملات مطالعات *in vivo* هم وجود ندارد که بتواند کارکنان بالینی و بیماران را درباره استفاده از آنتی اکسیدانها طی عملیات درمانی سیتوتوکسیک راهنمایی کند. هرچند داده های *in vitro* انگیزه بخش می باشد، فقدان کاملی از مطالعات *in vivo* با استفاده از سلنیوم در ترکیب با یا پرتودرمانی یا شیمی درمانی وجود دارد. وانگهی، هیچ نتیجه بیمار مستندسازی شده بالینی تصادفی شده ای وجود ندارد، و یا اثرات حاد و دیر با استفاده از رژیم های مشابه وجود دارد. گزارشات معدود روایتی غیرقاطع می باشد و از کمبود ثبت ضعیف غلظت ماده مصرفی و نقاط پایانی متفاوت برای نتیجه بیمار رنج می برد.

در حال حاضر مطالعات بیشتری چه در محیط پیش بالینی و چه بالینی نیاز است تا اثرات دقیق انتی اکسیدانها را به شکل *in vivo* در رابطه با اثرات گزارش شده *in vitro* تعیین کند. این امر تحلیل ایمنی بافتی شیمیایی را برای چرخه سلولی یا کمپلکس های ترمیم DNA و اشکال فسفری تغییر شکل یافته پروتئین های صدمه DNA الزامی می سازد. اما یک آزمون تحقیقاتی بالینی تصادفی برای حمایت از مزیت تامین مکمل با انتی اکسیدان طی پرتودرمانی یا شیمی درمانی نیاز خواهد بود. در حال حاضر، سیاستگذاری موسساتی ما محافظه کارانه بوده و بیان می دارد که بیماران باید استفاده از انتی اکسیدان را یک هفته قبل از پرتودرمانی متوقف کنند و استفاده را (به اختیار بیمار) یک هفته بعد از پرتودرمانی از سر بگیرند. همانگونه که خط مشی های روشن به بیماران نیاز به مطالعات بالینی معینی دارد، این کار بر جامعه متخصصان اورولوژی است که اثبات کنند مزیتی دارد که بیماران درباره ادامه به مصرف انتی اکسیدانها طی درمانهای غیرجراحی مورد توصیه قرار گیرند یا خیر.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی