جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ژنتیک در هزاره سوم، سال نهم، شماره سوم، پاییز ۹۰

مقاله آموزشی- مروری

اپتامرها و سرطان

نسرین یزدان پناهی*[۱]، مهرداد هاشمی[۲]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان ، گروه بیوشیمی، اصفهان، ایران
۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران،دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک، تهران، ایران

چکیده

اپتامرها الیگو نوکلئوتیدهای تک رشته ای از جنس RNA یا DNA با طول حدود ۲۰ تا ۱۰۰ نوکلئوتید یا پپتیدهایی هستند با ساختار سه بعدی منحصر به فرد که تحت تاثیر توالی آنها می باشد. ساختار مذکور باند شدن اپتامر به مولکولهای هدفش را به طور اختصاصی تحت تاثیر قرار می دهد. وباعث کاهش عملکرد ویا خاموش شدن کامل پروتئین مورد نظر می گردند که از این خاصیت آنها در کاربردهای درمانی استفاده شده است .بعلاوه اپتامرها با اتصال به مولکولهای نشانگر در تشخیص پروتئینهای خاصی بکار میروند.کارائی بالای تکنولوژی اپتامر، آنها را تبدیل به ابزارهای با ارزش جدیدی در شناسایی و درمان بیماریهای مختلف از جمله سرطان خواهد کرد. در این مقاله مروری بر برخی تحقیقات اخیر در این زمینه خواهیم داشت.

واژگان کلیدی: اپتامر؛ سرطان؛ تکنیک سلکس.

مقدمه

اخیرا گزارش هایی در مورد بازار دارو درمانی با اسید های نوکلئیک ارائه شده است که نشان دهنده افزایش ارزش آن به بیش از ۲۱۰ میلیارد دلار در آینده می باشد رقم فوق نشان دهنده پتانسیل بسیار مناسب این داروها در درمان بیماریهای مختلف مانند سرطان، آرتریت روماتوئید و اختلالات قلبی عروقی است . این گزارش که تحت عنوان « دارو درمانی مبتنی بر اسید های نوکلئیک :بازار جهانی توسعه و کاربرد آنها « منتشر شده است شش دسته درمانی مبتنی بر اسیدهای نوکلئیک را به عنـــوان مهم ترین و پر مصرف ترین داروهای مورد استفاده در آینده مطرح نموده است. این شش دسته عبارتند از: آنتی سنس ها ، اسیدهای ریبونوکلئیک مداخله گر ، ژن درمانی ، آنالوگ های نوکلئوزید ، ریبوزیم ها و اپتامرها.

عبارت اپتامر از کلمه لاتین aptus به معنی مناسب (fit) گرفته شده است.این الیگو نوکلئوتیدهای تک رشته ای که از جنس RNA یا DNA هستند، معمولا دارای طول حدود ۲۰ تا ۱۰۰ نوکلئوتیدو ساختار سه بعدی (۳-D) منحصر به فردی هستند که تحت تاثیر توالی بوده و باند شدن اپتامر به مولکولهای هدفش با اندازه های ماکرو و میکرو (پروتئینها با بار مثبت و منفی، لیپیدها، پلی ساکاریدها، آنتی بادیها، یونها، ویروسها، بافتها، سلول و ارگانلهای کوچک) را به طور اختصاصی و با

* نسرین یزدان پناهی، دانشجوی دکترا
دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان، گروه بیوشیمی، اصفهان، ایران
پست الکترونیک: yahoo.com@nasrin۲۳۲۰۰۲
تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۷/۴

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تمایل بالا تحت تاثیر قرار می دهد. (۱ تا ۴).

اپتامرها ممکن است در بلوکه کردن واکنشهای پروتئین –پروتئین به عنوان آگونیستهای گیرنده عمل کنند و یا به صورت مارکرهای تشخیصی یا حامل برای ورود مواد دیگر به سلول استفاده شوند (۲).

دقت اپتامرها به قدری است که قادرند پروتئینهایی را که حتی در تعداد کمی از اسیدهای آمینه با هم اختلاف دارند از یکدیگر تشخیص دهند (۵). بعد از نشاندار شدن ،پروب اپتامر می تواند به راحتی جهت ایجاد یک سیگنال بسیار حساس و اندازه گیری دقیق مولکولهای هدفش استفاده شود (۶).

علاوه بر اتصال کارامد در بسیاری موارد اپتامرها دارای اثرات مهار کنندگی روی اهدافشان می باشند. استفاده از اپتامرها به عنوان عناصر تشخیص بیولوژیکی جدید در بیوسنسورها پیشرفتی در جهت تشخیص سریع و آسان پروتئینها و یا دیگر اهداف اپتامرها فراهم نموده است. این نسل جدید بیوسنسورها (aptasensors) پایدارند و به خوبی برای نمونه های کلینیکی قابل استفاده اند (۱ و۵).

اپتامرها دارای چندین مزیت هستند که آنها را تبدیل به عناصر تشخیص مولکولی مناسب نموده است. و حتی می توانند جایگزین آنتی بادیها در بررسی های مختلف شوند (۳).

این مزیتها شامل موارد زیر می باشند:

تولید و طراحی آسان: به این ترتیب می توان توسط اپتامرها یک سیستم تشخیص سریع، آسان و دقیق ایجاد نمود(۷و ۸).

اختصاصی بودن و تمایل بسیار زیاد و سهولت اتصال اپتامرها به مولکولهای هدفشان: اپتامرها قادر به اتصال اختصاصی با مقادیر پیکو تا نانومولار مولکولهای هدفشان می باشند. این ویژگی اپتامرها شبیه به آنتی بادیهای مونوکلونال (mAbs) است (۲ و ۹). سایتهای باند شونده اپتامر شامل شیارها و شکافهای مولکولهای هدف مانند آنزیمها می باشد. این مسئله منجر می شود که اپتامرها دارای فعالیت آنتاگونیستی باشند و مشابه بسیاری از عوامل داروئی عمل کنند که هم اکنون در دسترس می باشند مانند عوامل ضد ویروس HIV و یا مهار کننده مستقیم ترومبین (۲).

ایمنوژن نبودن اپتامرها: بر خلاف آنتی بادیهای مونوکلونال و پپتیدها ، اپتامرها پاسخ ایمنی بدن را تحریک نمی کنند.این ویژگی باعث کارائی بیشتر درمان طولانی مدت توسط آنها می شود (۲).

پایداری اپتامرها در شرایط مختلف و نیمه عمر نامحدود آنها: اپتامرها در طیف وسیعی از دماها و شرایط نگهداری پایدارند. این ویژگی امکان حفظ توانائی تشکیل ساختار چهارم منحصر به فرد مولکول را فراهم می کند. دناتوراسیون اپتامرها دردمای بالا قابل برگشت ولی برای آنتی بادیها غیر قابل برگشت است (۱۰ و۱۱). به علاوه با روشهای آسان تغییر در اپتامرها مثلا استفاده از نوکلئوتیدهای تغییر یافته امکان ایجاد مقاومت به نوکلئاز در آنها وجود دارد. یکی از مزایای اپتامرها نسبت به آنتی بادیها امکان ایجاد ساده تر تغییردر اپتامرها و بیشتر بودن نیمه عمر آنهاست (۲).

قدرت جذب و نفوذ زیاد و سریع اپتامرها به تومورها : به این دلیل می توان از اپتامرها به عنوان آلترناتیوهائی برای آنتی بادیهای مونوکلونال در رادیو تراپی و تصویر برداری تشخیصی استفاده نمود (۴).

سنتز سریع و راحت: اپتامرها می توانند با روشهای شیمیایی به طور سریع و آسان و اتومات سنتز شوند، در حالی که تولید آنتی بادیهای مونوکلونال نیاز به استفاده از سیستمهای بیولوژیکی یا حیوانی پر زحمت و گران دارد. سنتز شیمیائی اپتامرها امکان ایجاد تغییرات مختلف در آنها را تسهیل می کند. مثلا با کونژوگه کردن اپتامر با پلی اتیلن گلیکول می توان نیمه عمر اپتامر را افزایش داد (۲). یا می توان با اتصال دو اپتامر یکسان و دیمر کردن تمایل آن را به هدف افزایش داد. این عمل برای اپتامر ضد VEGF165 [1](فاکتور رشد اندوتلیل رگ) که خود نیز یک پروتئین همو دیمر می باشد و همچنین برای اپتامرهای باند شونده به ترومبین انجام شده است. اپتامر دیمر باند شونده به ترومبین دارای فعالیت مهار کنندگی بیشتری نسبت به نوع معمول غیر دیمر خود می باشد. این اپتامر با اتصال به ترومبین واکنش ترومبین و فیبرینوژن را مهار می کند و به این ترتیب دارای خاصیت ضد انعقادی می باشد (۷). اپتامرهای DNA در in vitro توسط روشهای مختلف شیمی ترکیبی مانند تکنیک SELEX [2] از کتابخانه های بزرگی که شامل توالی های تصادفی سنتزی DNA می باشند، انتخاب و تکثیر می شوند (شکل ۱). این کتابخانه ها معمولا دارای ۱۰۱۵ توالی مختلف الیگو نوکلئوتیدی می باشند. ولی تعداد آنها به طول ناحیه متغیر بستگی دارد. به طور مثال با یک ناحیه متغیر ۲۵ الیگو نوکلئوتیدی به طور تئوری ۴۲۵ (تقریبا ۱۰۱۵) توالی مختلف در کتابخانه ممکن است .

تکنیک SELEX یک روش شیمی ترکیبی است که اولین بار در ۱۹۹۰ استفاده شد و از آن زمان تا به حال تلاشهای زیادی در جهت بهبودآن انجام گرفته است. در این تکنیک ابتدا کتابخانه DNA تک رشته با

1. Vascular endothelial growth factor
2. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

یک پروتئین هدف مخلوط می شود و در مرحله بعد DNA متصل به پروتئین هدف از DNA باند نشده جدا شده و سپس توسط PCR تکثیر می شود تا یک کتابخانه DNA غنی از یک اپتامر ضد پروتئین هدف تولید شود.این چرخه چندین بار تکرار می شود . در هر چرخه میل ترکیبی DNA موجود در کتابخانه غنی شده نسبت به چرخه قبل افزایش می یابد. جایی که دیگر میل ترکیبی کتابخانه غنی شده ثابت می ماند ، کار متوقف می شود و آن کتابخانه با بهترین میل ترکیبی به عنوان مخزن اپتامر جدا می شود. در این روش مشکلاتی که در روشهای انتخاب یا تولید در موجود زنده دیده می شود، وجود ندارد. در حین انجام این روش ساختار و عمل اپتامر حفظ می شود، در حالی که این مشکل در روشهای تهیه آنتی بادی ها وجود دارد. به علاوه شرایط SELEX می تواند به میزان زیادی تغییر داده شود تا اپتامرها با ویژگی های دلخواه بدست آید، ولی در روشهای کلاسیک تولید آنتی بادی امکان تغییر ویژگی وجود ندارد. بعلاوه در روش تولید اپتامر تعداد و انواع واریانتها در کتابخانه و یا مخزن اولیه نسبت به آنتی بادیها بیشتر است (۱و۳و۱۲و۱۳).

اندازه کوچک : اپتامرها دارای اندازه کوچکتری نسبت به آنتی بادیها می باشند. این اندازه کوچک باعث ایجاد دانسیته سطحی بیشتر گیرنده و همچنین باند شدن راحتر به آنالیتها می شود (۱۴).

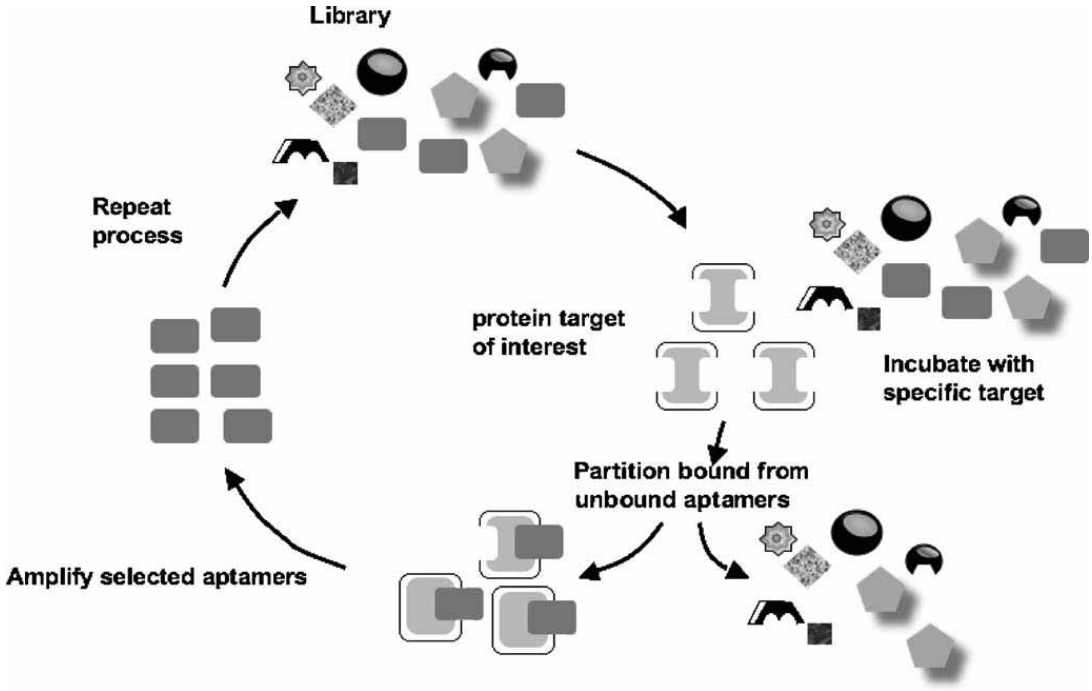
بعلاوه اپتامرها دارای مزایایی نسبت به RNA مداخله (RNAi) می باشند که در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۱- مقایسه خصوصیات اپتامرو آنتی بادی (۲ و۴و۷و۸و۱۱و۱۴)

	اَپتـــــامـر	آنتـــی بـادی
مدت زمان تولید	کمتر از ۸ هفته و به صورت اتومات کمتر	بیش از ۶ ماه
اختصاصیت و میل ترکیبی	بسیار زیاد	زیاد
توانایی مهار هدف	زیاد	کم نسبت ۱ به ۲۰۰
وزن مولکولی	۸- ۵ کیلو دالتون	۱۵۰ کیلو دالتون
ایمونوژنیسیتی و سمیت	مشاهده نشده	امکان دارد
موقعیت مولکول هدف	پروتئین های خارج و داخل سلولی	تنها پروتئین های خارج سلولی
امکان تغییرات ساختار شیمیایی	بله	خیر
پایداری فیزیکی و شیمیایی	پایدار	متفاوت

جدول۲- مقایسه اپتامر و RNAi (۷ و ۸ و۱۱)

Features	Aptamer	RNAi
Type of knockdown	Protein	mRNA
Turn over/throughput	+	+++
Specificity	++	+++
Drug-like	+++	++
Inhibition of protein domain	+++	-
Analysis of protein modification	+++	-
Rapid drug screening	+++	-



شکل ۱: تکنیک SELEX (۱۱)

نقش اپتامر ها در تشخیص سرطانها

اختصاصی بودن و کارائی زیاد اپتامرها آنها را تبدیل به مولکولهای قابل استفاده در بسیاری از جنبه های سرطان اعم از تشخیص و درمان آن کرده است. از اپتامرها می توان به عنوان پروبهای مولکولی برای کشف بیومارکرهای جدید سرطانها استفاده نمود. تا کنون اپتامرهایی با فعالیت ضد نئوپلازی در برابر اهداف درون سلول، غشای سلول، بیرون سلول ایجاد شده اند. بیشترین استفاده از آنها در اهداف خارج سلول و درون سلول است، که به دلیل سهولت نسبی جدا نمودن هدف و ورود راحتر اپتامرها به این مکانهاست (۲ و۱۵).

Shangguan D و همکاران گروهی از اپتامرها را برای تشخیص اختصاصی سلولهای لوکمی استفاده کردند. در این بررسی، اپتامرهای انتخاب شده در مقادیر نانو تا پیکومولار توانستند به خوبی و به طور اختصاصی سلولهای سرطانی را که با سلولهای نرمال مخلوط بودند تشخیص داده و به آنها باند شدند. در این پژوهش ابتدا با استفاده از یک تکنیک SELEX (Cell-SELEX)، که در آن SELEX و تولید اپتامر برای سلول کامل با انواع مارکرهای سطحی انجام می گیرد، اپتامرهایی که به طور اختصاصی به سلولهای سرطانی متصل شدند، انتخاب و تکثیر شدند و سپس جهت بررسی میزان اختصاصی بودن آنها در تشخیص سلولهای سرطانی، باند شدن اپتامرهای انتخاب شده به این سلولها با رنگ آمیزی اپتامرهای مذکور با رنگ فلورسنت وروش فلوسیتومتری بررسی شد. مخزن DNA تک رشته باند نشده نیز با رنگ فلورسنت نشاندار شده و به عنوان کنترل منفی برای اینکار استفاده شد. مرحله انتخاب ساده و سریع بود و حتی نیازی به اطلاعات چندانی درباره مولکولهای هدف نبود (۱۶).

Ferreira C.S.M و همکاران اپتامر ضد پروتئین نوترکیب MUC۱ را تولید کردند و سپس توانائی باند شدن این اپتامر به پروتئین مذکور با استفاده از روشهای ELISA و SPR[3] بررسی شد. با استفاده از یک روش الیزا ساندویچی اپتامر مذکور برای تشخیص و تعیین مقدار MUC۱ در محلولهای بافری استفاده شد. نتایج این بررسی ها نشان دهنده قابل استفاده بودن اپتامربدست آمده به عنوان گیرنده برای MUC۱ در مقادیر بسیار کم این پروتئین بود (۱۵).

Chen HW و همکاران یک روش بر پایه اپتامر برای تشخیص مارکرهای مولکولی سطح سلولهای SCLC[4] که نوعی از سلولهای سرطان ریه بوده و با فنوتیپ بسیار بد همراه است، را استفاده کردند. آنها با استفاده از تکنیک Cell-SELEX، اپتامرهای سلولهای

3. Surface Plasmon Resonance
4. Specific Small-Cell Lung Cancer

SCLC را تولید کردند. هنگامی که این اپتامرها برای سلولهای مختلف سرطان ریه بیماران استفاده شدند، اپتامرها با میل ترکیبی و اختصاصیت زیادی به سلولهای SCLC متصل شدند و هنگامی که این اپتامرها با نانوپاتیکلهای فلورسنت کونژوگه شدند، این ترکیبات به طور موثری توانستند سلولهای SCLC را از مجموعه سلولها تشخیص داده و آنها را جدا کنند. این بررسی نشان دهنده اهمیت و پتانسیل تکنیک اپتامر برای تشخیص اولیه سرطان ریه می باشد (۱۷).

تکنیک انتخاب و تولید اپتامر بر اساس سلول در ظهور و توسعه پروبهای مولکولی مخصوص برای تشخیص و کشف بیومارکرهای جدید سرطانی و سلولهای بیمار بسیار امید بخش است (۱۶).

نقش اپتامر ها دردرمان سرطانها

بیشترین پیشرفت در درمان سرطان توسط اپتامر در زمینه اپتامر ضد پروتئین Nucleoline بوده است. این پروتئین ۷۶ کیلو دالتون وزن دارد و دارای اعمال مختلف در سلول شامل رونویسی rRNA و پردازش آن ،همانند سازی و نوترکیبی DNA و پایداری mRNA را می باشد. بعلاوه پروتئین مذکور احتمالا در آنژیوژنز(رگ زایی) تومور و مهار اپوپتوز نیز نقش دارد (۱۸ تا ۲۰).

به نظر می رسد اپتامر ضد Nucleoline به نام As-1411[5] دارای اثرات ضد نئوپلازی باشد. در in vito این اپتامر احتمالا دارای اثر مهاری در برابر چند خط سلول سرطانی می باشد. در in vitro نیز تخمین زده شده که دارای فعالیت ضد توموری در یک مدل گزنوگرافت تومور موشی nude باشد (۲۰).

یکی دیگر از اهداف اپتامرها در درمان سرطان PDGF[6] خصوصا نوع بتا می باشد. این فاکتور در آنژیوژنز نقش دارد. Sennino B و همکاران اهمیت PDGF بتا را در رشد تومور در مدل کارسینومای ریه موش بررسی کردند و دیدند که مهار PDGF بتا منجر به کم شدن رگها می شود. در این پژوهش اپتامرAx-102 بر ضد PDGF بتا ۷۹درصد رگهای تومور را کاهش داد (۲۱).

احتمالا مهار VEGF ،Ang2[7] و PDGF با استفاده از اپتامرها به عوامل جدا و یا درمانهای ترکیبی قسمتی از استراتژیهای ضد آنژیوژنز در آینده خواهد بود.

NFkB یک فاکتور رونویسی در هسته است که در تنظیم چندین ژن موثر در اپوپتوز نقش دارد. این فاکتور یک واسطه مهم در واکنشهای التهابی سلول است که از طریق تنظیم تولید سیتوکین عمل می کند. به نظر می رسد که مرحله پیش التهابی که توسط NFkB انجام می گیرد نقش مهمی در پیشرفت سرطان داشته باشد (۲۲ و ۲۳).

Mi J و همکاران از یک RNA اپتامر به نام Ad-A-P50 که NFkB را هدف قرار می دهد، استفاده کردند که توسط آن سلولهای آدنوکارسینومای ریه انسان به مسیر اپوپتوز وابسته به αTNF در in vitro حساس شدند (۲۴).

در پژوهش دیگری این افراد اپتامر مذکور را برای بررسی اثر ضدتوموری داروی doxorubicin استفاده نمودند. مهار NFkB توسط این اپتامر با افزایش پاسخ تومور به دارو همراه بود. این یافته امید استفاده از اپتامرها را به عنوان عوامل یاور برای ازدیاد پاسخ سلولها به شیمی درمانی افزایش می دهد (۲۵).

VEGF یک فاکتور رشد اپیدرمی است که دارای اثرات پیش رگزایی مانند فعالیت میتوژن بر سلولهای آندوتلیال می باشد (۲۶).

یک پیشرفت مهم در درمان سرطان تولید و بررسی RNA اپتامر ضد VEGF، به نام Pegaptanib بود . این اپتامر هنوز هم به عنوان یک فاکتور در درمان سرطان به کار نمی رود ولی ظهور و بررسی بیشتر آن می تواند اولین اپتامر را برای استفاده تجاری از آن در بازار ارائه دهد و زمینه ساز استفاده و توسعه اپتامرهای دیگر به عنوان دارو باشد. اپتامر ضد VEGF همانند bevacizumab (Avastin) که یک آنتی بادی مونوکلونال است، می تواند به طور کلینیکی به عنوان داروی ضد سرطان مفید باشد (۲۷).

Osteopontin یک فاکتور گلیکو پروتئینی است که تهاجم سلول توموری را افزایش می دهد. و در چندین نوع سلول سرطانی مانند کارسینومای سینه ،کولورکتال بیان آن افزایش می یابد. در متاستاز ترشح آن زیاد می شود(۲۷و۲۸).

Mi Z و همکاران یک نوع RNA اپتامر به نام OPNR-3 تولید کردند که با ورود به سلولهای سرطانی سینه توانست مسیر سیگنالینگ وابسته به Osteopontin را مهار کند همچنین در یک مدل گزنوگرافت سرطان سینه نیز اپتامر مذکورکاهش زیادی در پیشرفت تومور و متاستاز ایجاد کرد (۲۹).

RAS یک انکوژن موثر در بسیاری از سرطانها بوده و دارای نقش مهمی در اپوپتوز و تنظیم چرخه سلول می باشد. Tanaka Y و همکاران یک RNA اپتامر ضد K–RAS تولید کردند که در in

5. Antisoma plc
6. Platelet-derived growth factor-
7. Angiotensin 2

vitro از قرار گرفتن K-RAS در غشای سلولی که برای عمل انتقال سیگنال K-RAS لازم بود جلوگیری می کرد. به هر حال مطالعات in vivo و in vitro بیشتری برای بررسی جامعتر اثرات مهاری اپتامر بر K-RAS لازم است (۳۰).

بتا کاتنین یک پروتئین چند کاره است که در تومورزائی و رونویسی انکوژنهای مختلف مانند Cyclin D1 و C-myc و همچنین در تنظیم پردازش متناوب رونویسهای mRNA انکوژن نقش دارد (۳۱ و ۳۲).

Lee HK و همکاران از یک RNA اپتامر ضد بتا کاتنین در سلولهای سرطانی کلون استفاده نمودند. این اپتامر باعث مهار رونویسی وابسته به بتا کاتنین در ژنهای Cyclin D1 و C-myc شد و پردازش متناوب وابسته به بتا کاتنین را نیز در سلولهای سرطانی دچار اختلال کرد و در in vitro منجر به مهار چرخه سلول و کاهش پتانسیل تشکیل تومور در سلولها شد (۳۲).

HER2[8] و HER3 همولوگهای رسپتور فاکتور رشد اپیدرمی در انسان (EGF) می باشند که به صورت گیرنده های سطحی سلول با فعالیت کینازی بوده و در تکثیر و تمایز نقش دارند. بیان بیش از حد این کینازها در چندین تومور جامد شامل سرطانهای تخمدان و سینه دیده می شود. مهار آنها می تواند یک مداخله کلینیکی مهم باشد، همانطور که در مورد Herceptin (آنتی بادی انسانی ضد HER2) دیده می شود. محققان دانشگاه کالیفرنیا RNA اپتامرهایی که به دومین خارج سلولی HER2 و HER3 باند می شوند، تولید کردند. آنها یک اپتامر خاص را مشخص کردند که قادر به مهار HER2 و HER3 در سلولهای سرطان سینه بودند این اپتامر ممکن است یک جز کلینیکی برای ساخت داروهای سرطان باشد (۹).

RTKs [9] در تعداد زیادی از مراحل سیگنالینگ تنظیم کننده رشد و تکثیر سلول و در چندین سرطان مختلف نقش دارند و به عنوان اهداف مهمی در درمان سرطان مورد بررسی هستند. از این گروه می توان به RET[10] اشاره نمود. جهشهای ژرم لاین در ژن RET باعث فعالیت دائمی گیرنده می باشد و ایجاد سندرم MEN[11] با انواع 2A و 2B و کارسینومای تیروئید می کند(۳۳).

Cerchia L و همکاران با استفاده از یک نوع روش SELEX ، اپتامر مخصوص RET را در سطح سلول سرطانی ساختند، که نه تنها به RET باند می شود و آن را تشخیص می دهد، بلکه می تواند سیگنال پایین دست RET را نیز مهار کند (۳۳).

توانایی اپتامرها درهدفگیری دقیق مولکولهای مورد نظر و امکان دستکاری و تغییر آسان آنها چندین روش درمانی و تشخیص جدید بیماریها با استفاده از اپتامرها ایجاد کرده است که از آن جمله می توان به ساخت کونژوگه های نانو ذرات-اپتامر و یا استفاده از اپتامر به عنوان حامل مواد یا داروها به سلول (مانند ترکیبات کیمر اپتامر SiRNA) اشاره نمود (۳۴ تا ۳۶).

Huang YF و همکاران اثر کونژوگه های اپتامر-نانوذرات طلای ضد مارکر PDGF را روی سلولهای سرطان سینه بررسی کردند. سلولهای سرطانی که مارکر بیشتری نسبت به سلولهای نرمال بیان می کردند به میزان بیشتری با این کونژوگه ها کنش داشتند. ورود ذرات طلا به این سلولها بیشتر بود. این ترکیبات تکثیر سلول سرطانی را مهار کرد ولی روی سلول نرمال بی اثر بود (۳۴).

PSMA[12] آنتی ژن غشایی مخصوص در سلولهای پروستات می باشد. Dhar S و همکاران از ترکیب یک RNA اپتامر مخصوص این آنتی ژن با یک پلیمر به نام Polylacticglycolic Acid (PLGA) – polymer PEG برای وارد کردن سیس پلاتین به سلولهای سرطانی پروستات استفاده نمودند. این ساختار توانست در مقایسه با سیس پلاتین به تنهایی باعث مهار بیشتر سلول سرطانی شود(۳۵).

Wullner U و همکاران یک کیمر SiRNA -اپتامر بی والانت شامل دو اپتامر ضد PSMA با یک siRNA ضد فاکتور طویل شدن (EEF۲[13]) از سنتز پروتئین جلوگیری و باعث القای اپوپتوز شد. این مطلب نشان دهنده این است که فاکتور مذکور می تواند یک هدف در درمان سرطان باشد.ساختار کیمر بر روی سلولهای سرطانی که آنتی ژن PSMA را بیان می کردند دارای اثر سمی بود (۳۶).

شایان ذکر است در حال حاضر ماکوژن اولین و موفق ترین داروی اپتامری است که اپتامری ضد فاکتور رشد اندوتلیالی عروق (VEGF 165) برای درمان بیماری AMD (دژنراسیون ماکولار وابسته به سن) می باشد و توسط FDA سازمان جهانی غذا و دارو نیز تائید گردیده است. سایر داروهای اپتامری در سطح تحقیقات کلینیکی یا آزمایشگاهی می باشند.

8. Human Epidermal Growth Factor Receptor
9. Receptor Tyrosine Kinases
10. Rearranged during transfection
11. Multiple Endocrine Neoplasia
12. Prostate Specific Membrane Antigen
13. Eukaryotic Elongation Factor 2

مطالعات مذکور همگی حاکی از اهمیت و پتانسیل زیاد اپتامرها در تشخیص و درمان سرطان می باشند . به هر حال شایان ذکر است که جهت کاربردی شدن اپتامرها و استفاده از آنها در درمان و یا تشخیص سرطان به صورت روتین در آینده نیاز به بررسی های بیشتری در این زمینه می باشد و مطالعه روی اپتامرها در حال حاضر بیشتر جنبه تحقیقاتی دارد.

References

1. Strehlitz B, Nikolaus N, Stoltenburg R. Protein detection with aptamer biosensors. sensors 2008; 8: 4296-4307.
2. Javaherian S, Musheev MU, Kanoatov M, Berezovski M V, Krylov SN. Selection of aptamers for a protein target in cell lysate and their application to protein purification. Nucleic Acid research 2009; 37(8): e62.
3. Barbas SA, White RR. The development and testing of aptamers for cancer. Current Opinion in Investigational Drugs 2009; 10(6): 572-578.
4. Pieve C Da, Iley JN, Parkins A, Missailidis S. Development of anti-Muc1 DNA aptamers for the imaging and radiotherapy of breast cancer. Breast Cancer Research 2006; 8(suppl 2).
5. Collett JR, Cho EJ, Ellington DA. Production and processing of aptamer microarrays methods 2005; 37: 4-15.
6. Yilin L, Lei G, Zhao Yang Z, Jijun T, Jianwei X.Recent advances of aptamer sensors. Science in China Series B; Chemistry March 2008; 51(3): 193-204.
7. Hasegawa H, Ken-ichi T, Sode K, Ikebukuro K. Improvement of aptamer affinity by dimerization. Sensors 2008; 8: 1090-1098.
8. Wu ZS, Zheng F, Shen GL, Yu RQ. A hairpin aptamer-based electrochemical biosencing platform for the sensitive detection of proteins. Biomaterials 2009; 30: 2950-2955.
9. HER2 and HER3 Aptamers [database on the intrnet]. The Regents of the University of California (UCLA): [cited 2009 May 4]. Available from: http:// www. ibridgenetwork.org/ucla/her2-and-her3-aptamers.
10. Pestourie C, Tavitian B, Duconge F. Aptamer agains extracellular targets for in vivo applications. Biochimie Sep-Oct 2005; 87(9-10):921-930.
11. Lee JO, SO HM, Jeon KE, Chang H,Won K, Kim YH. Aptamers as molecular recognation elements for electrical nanobiosensors. Anal Bioanal Chem 2008; 390: 1023-1032.
12. Tombelli S, Minunni M, Mascini M. Analytical applications of aptamers. Biosens Bioelectron Jun 2005; 20(12): 2424-2434.
13. Nitsche A, Kurth A, Dunkhorst A, Panke O, Sielaff H, Junge W, et al. One step selection of vaccina virus-binding DNA aptamers by monolex. BMC Biotechnology 2007; 7: 48.
14. Balamurugan S, Obubuafo A, Soper AS, Spivak AD. Surface immobilization methods for aptamer diagnostic applications. Anal Bioanal Chem 2008; 390: 1009-1021.
15. Ferreira CSM, Papamichael K, Guilbault G, Schwarzacher T, Gariepy J, Missailidis S. Dna aptamers againt the Muc1 tumour marker: design of aptamer-antibody sandwich ELIZA for the early diagnosis of epithelial tumours. Anal Bioanal Chem 2008; 390: 1039-1050.
16. Shangguan D, Li Y, Tang Z, Cao ZC, Chen HW, Mallikaratchy P, et al. Aptamers evolved from live cells as effective molecular probs for cancer study. Proc Natl Acad Sci USA Aug 2006; 103(32):11838-11843.
17. Chen HW, Medley CD, Sefah K, Shangguan D, Tang Z, Meng L, et al. Molecular recognation of small-cell lung cancer cells using aptamers. ChemMedChem 2008; 3: 991-1001.
18. Srivastava M, Pollard HB. Molecular dissection of nucleolins role in growth and cell proliferation: new insights. FASEB J 1999; 13(14): 1911-1922.
19. Hovanessian AG, Puvion-Dutilleul F, Nisole S, Svab J, Perret E, Deng JS, et al. The cell-surface expressed nucleolin is associated with the actin cytoskeleton. Exp Cell Res 2000; 261(2):312-328.
20. Ireson CR, Kelland LR. Discovery and development of anticancer aptamers. Mol Cancer Ther 2006; 5(12): 2957-2962.
21. Sennino B, Falcon BL, Mc Cauley D, Le T, Mc Cauley T, Kurz JC et al. Sequential loss of tumour vessel pericytes and endothelial cells after inhibition of platelet-derived growth factor B by selective aptamer AX102. Cancer Res 2007; 67(15): 7358-7367.
22. Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor-kB inhibitors as sensitizers to anticancer drug. Nat Rev Cancer 2005; 5(4): 297-309.
23. Karin M, Lin A. NFkB at the crossroads of life and death. Nat Immunol 2002; 3(3): 221-227.
24. Mi J, Zhang X, Liu Y, Reddy SK, Sabbani ZN, Sullenger BA, et al. NF-kB inhibition by an adenovirus expressed aptamer sensitizes TNFα-induced apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2007; 359(3): 475-480.
25. Mi J, Zhang X, Rabbani ZN, Liu Y, Reddy SK, SU Z, et al. RNA aptamer-targeted inhibition of NF-kB supresses non-small cell lung cancer resistance to doxorubicin. Mol Ther 2008; 16(1): 66-73.

26. Kim KJ, Li B, Winer J, Armannini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature 1993; 362(6423): 841-844.
27. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. Nat Rev Drug Disease 2006; 5(2):123-132.
28. Weber GF, Ashkar S, Contor H. Interaction between CD44 and osteopontin as a potential basis for metastasis formation. Proc Assoc Am Physicans 1997; 109(1): 1-9.
29. Mi Z, Guo H, Russell MB, Liu y, Sullenger BA, Kuo PC. RNA aptamer blockade of osteopontin inhibits growth and metastasis of MDA-MB231 breast cancer cells. Mol Ther 2009; 17(1):153-161.
30. Tanaka Y, Akagi K, Nakamura Y, Kozu T. RNA aptamers targeting the carboxy terminus of K RAS oncoprotein generated by an improved SELEX with isothermal RNA amplification. Oligonucleotids 2007; 17(1): 12-21.
31. Tesu O, McCormick F. β catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. Nature 1999; 368(6726): 422-426.
32. Lee HK, Choi YS, Park YA, Jeong S. Modulation of oncogenic transcription and altrnative splicing by β catenin and an RNA aptamer in colon cancer cells. Cancer Res 2006; 66(21): 10560-10566.
33. Cerchia L, Duconge F, Pestourie C, Boulay J, Aissouni Y, Gombert K, Tavitian B. Neutralizing aptamers from whole-cell SELEX inhibit the RET Receptor Tyrosine Kinase. Plos Biol 2005; 3(4):e123.
34. Huang YF, Lin YW, Lin ZH, Chang HT. Aptamer modified gold nanoparticles for targeting breast cancer cells through light scattering. J Nanopart Res 2009: 775-783.
35. Dhar S, Gu FX, Langer R, Farokhzad OC, Lippard SJ. Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGA-PEG nanoparticles. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(45):17356-17361.
36. Wullner U, Neef I, Eller A, Kleines M, Tur MK, Barth S. Cell-specific induction of apoptosis by rationally designed bivalant aptamer-si RNA transcripts silencing eukariotic elongation factor 2. Curr Cancer Drug Targets 2008; 8(7): 554-565