

رویکردهای جدید در درمان گلیوبلاستوما با ویرایش ژن

مبینا نگهبان پور^۱، تورج نادری^۱

۱- موسسه آموزش عالی نقش جهان اصفهان، اصفهان، ایران

مبینا نگهبان پور: mobinanegahbanpour2022@gmail.com

چکیده

هدف: گلیوبلاستوما چندوجهی (GBM) یکی از تهاجمی ترین و ویران گرترین تومورهای مغزی اولیه است، که هیچ درمان خاص و مشخصی برای آن وجود ندارد. یکسری تغییرات اپی ژنتیکی وجود دارند از جمله متیلاسیون DNA، که سطح متیلاسیون در برخی از قسمت ها بیشتر از قسمت های دیگر است که آن قسمت ها Hotpoint نامیده می شوند، مانند پیچ های هیستون و جزایر CpG. رونویسی DNA توسط mRNA انجام می شود، که RNA ایجاد شده، شامل قسمت های غیر کدکننده ای است که بیان نمی شوند و باید حذف شوند، که این کار وظیفه splicing است. اگر این حذف اشتباه انجام شود، دامنه TACC3 به FGFR3 متصل می شود و آن قسمت تومورال می شود، این اتفاق اولین بار در GBM توصیف شد. مسیرهایی وجود دارد که تحت تأثیر چند مسیر آبخاری قرار می گیرند، مانند مسیر Ras. مسیر Ras و هم چنین Cdc42، فعالیت های سلولی گسترده از جمله قطبیت سلول های GBM و مهاجرت آن ها را از طریق تعیین محلی سازی فیلوپودیا کنترل و تنظیم می کنند. راه های دیگری برای آنکوژنیک شدن با سلول های بنیادی GBM مانند UPR پروتئین باز شده نیز وجود دارد. روش جستجو: این مقالات نتیجه جستجوی PubMed با استفاده از عبارات "گلیوبلاستوما" و "متیلاسیون اپی ژنتیک" و "ژن درمانی" بود.

یافته ها: چندین استراتژی برای درمان استفاده شده است، از جمله خودکشی ژن هایی که آنزیم هایی را برای تبدیل یک پیش دارو به یک ترکیب فعال سیتوتوکسیک رمزگذاری می کنند و ویروس درمانی انکولیتیک با استفاده از ویروس هایی که به طور انتخابی برای هدف قرار دادن و القای لیز سلول های تومور هستند. نتیجه گیری: جلوگیری از بیان بیش از حد Emx2 (مارپیچ های خالی 2 homeobox) به عنوان فاکتور رونویسی، استفاده از وکتور PVSRIPO انکولیتیک، VB-111 به عنوان یک داروی ضد رگ زایی، استفاده از برخی پیش داروها و داروها مانند TLN-4601، داکسی سایکلین و تتراسایکلین برای درمان و جلوگیری از رشد تومور مؤثر است.

واژه های کلیدی: GBM، DNA متیلاسیون، ژن فیوژن، Cdc42، مسیر Ras



New approaches in the treatment of glioblastoma with gene editing

Mobina Negahbanpour¹, Touraj Naderi¹

1- Department of biology, Faculty of science, Naghshejahan institute of higher education, Isfahan, Iran

Mobina Negahbanpour: mobinanegahbanpour2022@gmail.com

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most invasive and devastating primary brain tumor, that there is no remedies or certain treatment for that. There are some epigenetic modifications, including DNA methylation. We have high level of methylation on some parts more than others which are called Hotpoints, like histon coils and CpG islands. Transcription of DNA is done by mRNA, new RNA, includes non-coding parts which are not expressed and they should be omitted, that it's splicing's duty. If this omitting occurs wrongly, the TACC3 domain leads to FGFR3 and that part gets tumoral. FGFR3-TACC3 fusion was first described in GBM. The abnormalities of all these phenomena appears when nervous system's DNA get effected. There are some pathways that get effected by some multiple cascades ways, like Ras pathway. Ras pathway and also Cdc42 control and regulate broad cellular activities including GBM cell polarity and migration via specifying localization of filopodia. There are some other ways to become oncogenic with GBM stem cells just like UPR (unfolded protein response).

Search Method: The articles were the result of a PubMed search by using the phrases "Glioblastoma" and "Epigenic methylation" and "Gene therapy".

Results: Several strategies for treatment have been employed including suicide genes which encode enzymes for converting a prodrug into an active cytotoxic compound; immunomodulatory genes to enhance immune response for antitumor; tumor-suppressor genes; and oncolytic virotherapy using viruses which are selectively to target and to induce lysis of tumor cells.

Conclusion: Preventing the overexpression of Emx2 (empty spiracles homeobox 2) as a transcription factor, using the oncolytic PVSRIPO vector, VB-111 as an anti-angiogenic drug, using some prodrugs and drugs such as TLN-4601, doxycycline and Tetracycline is effective for treating and preventing tumor growth.

Keywords: GBM, DNA methylation, Cdc42, Gen fusion, Ras pathway

