

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۸۰۵

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع

بررسی رابطه میان بیان ژنتیکی آنزیم TP (تیمیدین فسفریلاز) با

پارامترهای فارماکوکوویژیلانس در بیماران تحت درمان با

داروهای گروه فلوروپیریمیدینی

اساتید راهنما

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده

جناب آقای دکتر ابراهیم عزیزی

کمیته اخلاقیات مرکز علمی بازنه
تاسیس ۱۳۸۶

۱۳۸۶ / ۱۶ / ۳۳

نگارش:

حمیده قلبیربند

سال تحصیلی ۸۴-۸۵

۹۰۵۶۱

تقدیم به روح پر فتوح پدرم

وتقدیم به مادر خوبم که در تمام مراحل زندگی ام دوست و تکیه گاهی مطمئن
برای من است .

تقدیم به همسر عزیزم به پاس همه خوبیهایش که وجود پر مهرش همواره مایه
دلگرمی و آرامش خاطر من است .

با سپاس فراوان از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر عزیزی و جناب آقای دکتر شریف‌زاده که با کلام گرمشان به من امید بخشیدند و افتخار شاگردیشان همواره مایه سربلندی ام می باشد.

با سپاس از سرکار خانم دکتر ربابی که محبت و راهنمایی بی دریغشان پشتوانه راهم بود.

با تشکر از جناب آقای دکتر مینایی و جناب آقای دکتر نورایی و دوست و همکار خوبم سرکار خانم کیانی به پاس زحماتشان.

و با سپاس از جناب آقای دکتر علی مقدم و جناب آقای دکتر قهرمانی که قضاوت این پایان نامه را بر عهده گرفتند.

فهرست مطالب

فصل اول: فارماکولوژنتیک سرطانهای دستگاه گوارش و شیمی درمانی سرطانها

- ۱-۱- سرطان ۴
- ۲-۱- فارماکوژنتیک ۴
- ۳-۱- ژنهای مداخله گر در سرطان ۶
- ۳-۱-۱- ژنهای سرکوبگر تومور ۶
- ۳-۲- ژنهای تحریک کننده رشد تومور ۷
- ۳-۳- ژنهای ترمیم کننده DNA ۷
- ۴-۱- تعدادی از ژنهای مداخله گر در بروز سرطانهای دستگاه گوارش ۸
- ۴-۱-۱- تیمیدیلات سنتتاز (TS) ۸
- ۴-۲- تیمیدین فسفریلاز (TP) ۹
- ۴-۳- دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) ۱۱
- ۵-۱- سرطانهای دستگاه گوارش ۱۱
- ۶-۱- سرطان معده ۱۱
- ۶-۱-۱- تومورها ۱۱
- ۶-۲- مرحله بندی آسیب شناسی و پیش آگهی ۱۳
- ۶-۳- علایم و خصوصیات بالینی ۱۴
- ۷-۱- سرطان کولون ۱۴

- ۱۴..... ۱-۷-۱- مرحله بندی و پیش آگهی
- ۱۵..... ۲-۷-۱- علائم و نشانه ها
- ۱۶..... ۸-۱- درمان سرطان
- ۱۶..... ۱-۸-۱- پرتودرمانی
- ۱۷..... ۲-۸-۱- درمان بیولوژیک
- ۱۷..... ۳-۸-۱- جراحی
- ۱۷..... ۴-۸-۱- شیمی درمانی
- ۱۸..... ۹-۱- درمان سرطان معده
- ۱۹..... ۱۰-۱- درمان سرطان کولون
- ۲۰..... ۱۱-۱- تعدادی از داروهای انتاگونیست پیریمیدینی
- ۲۰..... ۱-۱۱-۱- فلورو اوراسیل (5-FU)
- ۲۳..... ۲-۱۱-۱- Floxuridine
- ۲۴..... ۳-۱۱-۱- Capecitabine
- ۲۴..... ۴-۱۱-۱- Tegafor-Uracil
- ۲۴..... ۵-۱۱-۱- Cytarabine
- ۲۵..... ۶-۱۱-۱- Gemcitabine
- ۲۵..... ۷-۱۱-۱- Azacitidine
- ۲۵..... ۱۲-۱- فولینیک اسید

فصل دوم: فارماکوویژیالانس (عوارض ناخواسته داروها)

- ۲-۱- تعریف عارضه سوء دارویی..... ۳۰
- ۲-۱-۱- تعریف سازمان غذا و دارو (FDA)..... ۳۰
- ۲-۱-۲- تعریف ASHP..... ۳۰
- ۲-۱-۳- تعریف Karch و Lasanga..... ۳۱
- ۲-۱-۴- تعریف WHO..... ۳۱
- ۲-۲- فارماکوویژیالانس..... ۳۱
- ۲-۳- مکانیزمهای وقوع ADRs..... ۳۲
- ۲-۴- روشهای مطالعه عوارض سوء دارویی..... ۳۲
- ۲-۴-۱- روش نظارت گذشته نگر..... ۳۳
- ۲-۴-۲- روش نظارت آینده نگر..... ۳۳
- ۲-۴-۳- گزارش داوطلبانه ADRs توسط پزشکان..... ۳۳
- ۲-۵- تعیین شدت عوارض داروها..... ۳۳
- ۲-۵-۱- خفیف..... ۳۳
- ۲-۵-۲- متوسط..... ۳۳
- ۲-۵-۳- شدید..... ۳۴
- ۲-۵-۴- کشنده..... ۳۴

- ۲-۶-مقیاس تعیین قابلیت پیش گیری از ADRs ۳۴
- ۲-۷- دسته بندی رابطه سببی میان داروها و عارضه دارویی ۳۴
- ۲-۷-۱- براساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) ۳۴
- ۲-۷-۲- سیستم اروپایی ABO ۳۶
- ۲-۷-۳- سیستم بررسی سببی در امریکا ۳۷
- ۲-۸- انواع عوارض ناخواسته و شناسایی آنها ۳۸
- ۲-۸-۱- عوارض ناخواسته گروه A ۳۸
- ۲-۸-۲- عوارض ناخواسته گروه B ۳۹
- ۲-۸-۳- عوارض ناخواسته گروه C ۴۰
- ۲-۹- عوارض شیمی درمانی ۴۰
- ۲-۱۰- عوارض جانبی فلورو اوراسیل (5-FU) ۴۱

فصل سوم: مواد و روشها

- ۳-۱- نمونه های مطالعه شده ۴۸
- ۳-۱-۱- نحوه جمع آوری اطلاعات ۴۸
- ۳-۱-۲- نحوه تکمیل پرسشنامه ۴۸
- ۳-۲- آماده سازی بافت ها و تهیه لام های بافتی ۵۲
- ۳-۲-۱- تثبیت ۵۲
- ۳-۲-۲- آب گیری ۵۳

- ۵۳..... ۳-۲-۳- تهیه بلوک پارافینی
- ۵۴..... ۳-۲-۴- تهیه برش و قراردادن آنها روی لام
- ۵۴..... ۳-۳-۳- ایمونوهیستوشیمی (I.H.C)
- ۵۵..... ۳-۳-۱- آماده کردن نمونه ها
- ۵۶..... ۳-۳-۲- اتصال Ab اولیه
- ۵۶..... ۳-۳-۳- اتصال اختصاصی و تیتراژ مناسب Ab
- ۵۶..... ۳-۳-۴- استفاده از کنترل
- ۵۷..... ۳-۳-۵- آشکارسازی
- ۵۷..... ۳-۳-۶- آنزیمهای مورد استفاده برای سنجش Ag
- ۵۷..... ۳-۳-۷- سوپستراها
- ۵۸..... ۳-۳-۸- حذف فعالیت آنزیمی داخلی
- ۵۸..... ۳-۳-۹- حذف اتصالات غیر انتخابی
- ۵۸..... ۳-۳-۱۰- رنگ آمیزی زمینه
- ۵۸..... ۳-۳-۱۱- بررسی نمونه ها با میکروسکوپ نوری
- ۵۹..... ۳-۴-۴- وسایل و مواد مورد استفاده
- ۵۹..... ۳-۴-۱- ظروف مورد استفاده

۵۹..... ۳-۴-۲- مواد

۵۹..... ۳-۴-۳- دستگاهها

۵۹..... ۳-۵- روش تثبیت شده برای بررسی پروتئین TP

۶۴..... ۳-۶- روشهای آماری

فصل چهارم

۶۶..... نتایج

فصل پنجم

۹۷..... بحث

۱۰۲..... منابع

۱۰۷..... خلاصه انگلیسی

فهرست جداول و اشکال

جدول ۱-۱- مرحله بندی سرطان معده..... ۲۶

جدول ۲-۱- انواع داروهای شیمی درمانی..... ۲۸

جدول ۱-۲- مکانیزمهای وقوع ADRs..... ۴۵

شکل ۱-۴- وضعیت بیان TP در نمونه‌های بافت سرطانی معده و کولورکتال..... ۹۵

فهرست نمودارها

- نمودار ۴-۱- وضعیت بیان TP در بیماران مبتلا به سرطان معده و کولورکتال..... ۸۶
- نمودار ۴-۲- ارتباط میان دریافت 5-FU و بیان TP..... ۸۷
- نمودار ۴-۳- ارتباط بیان TP با بروز آسیت..... ۸۷
- نمودار ۴-۴- ارتباط بیان TP با بروز هپاتومگالی..... ۸۸
- نمودار ۴-۵- ارتباط بیان TP با بروز موکوزیت..... ۸۸
- نمودار ۴-۶- ارتباط بیان TP با بروز لکوپنی..... ۸۹
- نمودار ۴-۷- ارتباط بیان TP با بروز آنمی..... ۸۹
- نمودار ۴-۸- ارتباط بیان TP با بروز ترومبوسیتوپنی..... ۹۰
- نمودار ۴-۹- ارتباط بروز لکوپنی با دریافت 5-FU..... ۹۰
- نمودار ۴-۱۰- ارتباط بروز آنمی با دریافت 5-FU..... ۹۱
- نمودار ۴-۱۱- ارتباط بروز ترومبوسیتوپنی با دریافت 5-FU..... ۹۱
- نمودار ۴-۱۲- ارتباط بروز موکوزیت با دریافت 5-FU..... ۹۲
- نمودار ۴-۱۳- ارتباط بروز هپاتومگالی با دریافت 5-FU..... ۹۲
- نمودار ۴-۱۴- ارتباط بروز آسیت با دریافت 5-FU..... ۹۳
- نمودار ۴-۱۵- ارتباط میان بروز لکوپنی با دریافت 5-FU و بیان TP..... ۹۳
- نمودار ۴-۱۶- ارتباط میان بروز آنمی با دریافت 5-FU و بیان TP..... ۹۴
- نمودار ۴-۱۷- ارتباط میان بروز ترومبوسیتوپنی با دریافت 5-FU و بیان TP..... ۹۴

خلاصه:

مقدمه: آنزیم تیمیدین فسفریلاز (TP) در تبدیل 5-FU به فرم فعال دارو مؤثر بوده و همچنین موجب تحریک آنژیوژنیز می‌شود. تغییرات در بیان ژنتیکی این آنزیم در بروز مقاومت دارویی و نحوه پاسخ‌دهی به داروی 5-FU دخالت داشته اما نحوه ارتباط آن با پارامترهای فارماکوکینتیک 5-FU کاملاً مشخص نیست. لذا در این مطالعه به بررسی فارماکوکینتیک TP و فارماکوکینتیک 5-FU در بیماران سرطانی پرداخته شد.

روشها: اطلاعات لازم مربوط به بیمار و تومور بیمار با تکمیل پرسشنامه‌های مربوطه تهیه گردید. سپس نمونه‌های تومور ۵۸ بیمار مبتلا به سرطان معده و کولورکتال را که از این میان ۲۷ بیمار تحت شیمی‌درمانی قرار نگرفته بودند و ۳۱ بیماری که رژیم شیمی‌درمانی آنها دارای 5-FU بود، بوسیله روش ایمونوهیستوشیمی (IHC) و با استفاده از آنتی بادی اولیه بر علیه TP و سیستم آشکارساز (LSAB2) مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج: بیان TP در ۶۰/۳٪ نمونه‌ها مثبت بود. از میان ۳۱ بیماری که 5-FU گرفته بودند ۳۵/۴۸٪ لکوپنی، ۳۳/۳۳٪ آنمی، ۶/۶۷٪ ترومبوسیتوپنی، ۱۲/۹٪ موکوزیت، ۶/۶۷٪ هپاتومگالی و ۶/۴۵٪ آسیت مشاهده شد. میان بیان پروتئین TP و بروز عارضه دارویی آنمی در گروه‌های 5-FU گرفته و نگرفته، رابطه کاملاً معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0.05$). از طرفی بیان پروتئین TP در ۴۱/۹٪ از بیماران تحت درمان با 5-FU منفی بود و با توجه به اینکه TP نقش کلیدی در تبدیل 5-FU به فرم فعال دارو دارد بنابراین تجویز 5-FU در این دسته از بیماران فاقد اثر درمانی بوده و تنها ریسک بروز عوارض دارویی را افزایش می‌دهد.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان میدهد که به منظور اثربخشی دارو، انتخاب رژیم درمانی

مناسب و نیز کاهش احتمال بروز عوارض دارویی، انجام آزمایشهای IHC و تعیین میزان بیان پروتئین TP

قبل از شروع شیمی درمانی ضروری است.

کلید واژه: فارماکوژنتیک، تیمیدین فسفریلاز، فارماکوویژیلاز، 5-FU، سرطان کولورکتال، سرطان معده

فصل اول

فارماکوژنتیک، سرطانهای دستگاه گوارش و شیمی درمانی سرطانها