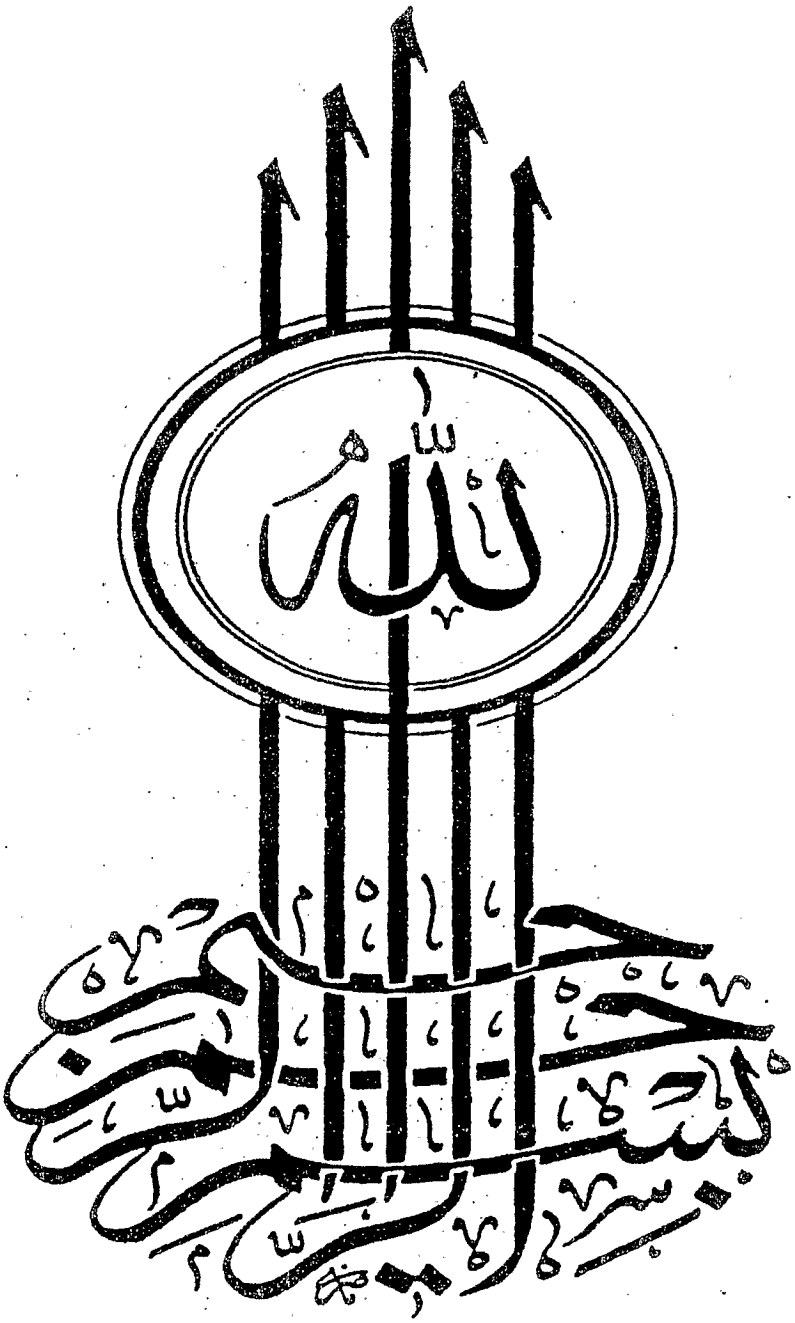

١٢٧٣٩٥

دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترای تخصصی پاتولوژی

عنـوان :

تعیین میزان بروز سیکلواکسیژناز ۲، c-Kit و مارکر پرولیفراسیون سلولی(Ki67) در گلیوبلاستوم مالتی فورم به روش ایمنوهیستوشیمی

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر رضا ملک پور افشار

مرکز اطلاعات مدارک علمی
تحت مدارک

پژوهش و نگارش :

علیرضا دهستانی

۱۳۸۸ /۹/ -۴

سال تحصیلی ۸۸-۸۷

۱۲۷۳۹۵

وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر علیرضا دهستانی

تحت عنوان تعیین میزان بروز سیکلواکسیژناز 2 , Ckit و مارکر پرولیفرسیون سلولی Ki67 در گلیوبلاستوم مالتی فورم به روش ایمنوهیستوشیمی.

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی پاتولوژی

در **تاریخ 1388/2/17** با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوری دفاع و با میانگین نمره **20** مورد تایید قرار گرفت.

استاد یا اساتید راهنما

دکتر رضا ملک پور افشار
پاتولوژیست
۱۱۸۳ ت.ن ۴۳۹۷۶ پ.ن

سمت

دکتر رضا ملک پور افشار

دانشیار

مهر و امضای دبیر کمیته بررسی پایان نامه

۱۳۸۸ /۹/ - ۳

تذکر:
این فرم می بایست با توجه به نمرات دفاع تکمیل و پس از تائید توسط استاد یا اساتید راهنما و دبیر کمیته پایان نامه ها به تعداد نسخه های پایان نامه تکثیر و در کلیه پایان نامه ها در زمان صحافی درج گردد.

می رود زمان به یاد عـــزیـــزان با خاطری حزین
اشك شبنم به حسرت دیدار آشنایان می شود غمین

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

باشد که بذر محبتشان در مزرعه عشق
به بار صداقت نشیند.

و:

برادر و خواهران مهربانم

باشد که پیچک خاطرات سبزشان درخلوت
تنهایی دلم تا انتهای ابدیت رسد.

تقدیم به:

همسر و فرزند چون شبنم آنانکه چشم یار پریشان، قلب پر عوطفت شان همراه همیشگی من است.

و

پدر و مادر همسرم که همچون چراغی پیش روی زندگانی من می باشند.

با تشکر

از آقای دکتر افشین صرافی نژاد

مسئول آمار دانشگاه علوم پزشکی کرمان

فهرست مطالب

عنوان صفحه

چکیده ۱

فصل اول

مقدمه ۳

فصل دوم

بررسی پژوهش های قبلی ۱۲

فصل سوم

نوع مطالعه ۱۶

روش نمونه گیری ۱۷

روش جمع آوری داده ها ۱۷

ابزارپژوهش ۱۸

نحوه ارزیابی و امتیازدهی ۲۱

فصل چهارم

نتایج ۲۵

فصل پنجم

بحث ونتیجه گیری ۳۳

محدودیتها و پیشنهادات ۳۵

منابع ۳۶

تعیین میزان بروز سیکلواکسیژناز 2C-kit و مارکر پرولیفراسیون سلولی Ki67 در گلیوبلاستوم مالتی فورم به روش ایمنوهیستوشیمی

Evaluation of Ckit ; Ki67 and cox2 expresion in glioblastoma multiforme by immunohistochemistry stanig

چکیده :

این مطالعه به منظور بررسی میزان بروز سیکلواکسیژناز ۲ ، c-Kit و اندکس پرولیواسیون براساس Ki-67 در نمونه های با تشخیص گلیوبلاستوم مالتی فورم در بخش پاتولوژی بیمارستان شهید باهنر کرمان از سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۶ انجام گرفت .

در این بررسی ۸۱ نمونه (تعداد حذف ۳ مورد) بصورت مقطعی از فایل بخش پاتولوژی بیمارستان باهنر بدست آمد که پس از تائید تشخیص وثبت اطلاعات دموگرافیک توسط آنتی بادی های MIB-1,c-Kit ، cox -۲ به روش پراکسیداز آنتی پراکسید از وبا استفاده از کمپلکس آویدین – بیوتین رنگ آمیزی گردیدند وبه روش استاندارد توسط دوپاتولوژیست از لحاظ رنگ پذیری بررسی شدند .

نتایج نشان داد که در جمعیت مورد بررسی تعداد مردان بیشتر از زنان بود (مرد به زن = ۲ :۳) و از لحاظ توزیع سنی بیشتر بیماران در دهه چهار و پنجم بودند. در رنگ آمیزی با COX۲ ۱۰۰٪ نمونه ها حداقل رنگ پذیری را داشتند اما ۵۲ مورد (۶۴/۲٪) بصورت قوی در بیش از ۵۰٪ سلولهای توموری واکنش نشان دادند. همچنین شدت رنگ پذیری با cox2 با افزایش اندکس

پرولیفراسیون افزایش معنی داری نشان داد. اما در مورد رنگ پذیری با c-Kit ۶۰ مورد (۷۴/۱٪) اصلا واکنش نداشتند (منفی بودند) و تنها ۲ مورد (۲/۵٪) بصورت منتشر رنگ گرفتند . آزمون فرضیه های این پژوهش نشان داد که ارتباط معنی داری بین افزایش میزان پرولیفراسیون وافزایش بیان cox2 در نمونه های مورد بررسی وجود دارد . ولی هیچگونه ارتباط معنی داری در بیان c-Kit ، و همچنین بیان cox2 باسن ویا جنس وجود نداشت .

براساس نتایج این آزمون لازم است ضمن ارزیابیهایی بیشتر در زمینه تغییرات مولکولی وژنتیکی مسیر cox2 در بیماران گلیوبلاستوما مولتی فرم ، جهت مقاصد درمانی و پیش آگهی بیماران از این مسیر مولکولی استفاده بهینه نمود .

فصل اول

مقدمه

در بررسی راهها و مسیرهای مولکولی که منجر به پیدایش سرطان در بافتهای مختلف بدن می گردند به مواردی برخورد می نماییم که در صورت اثبات موثر بودن آنها در پیدایش و پیشرفت یک نوع سرطان خاص درمانهای دارویی مهار کننده برای آنها وجود دارد که به صورت بالقوه یا بالفعل می تواند در درمان این دسته از تومورها مورد استفاده قرار گیرند .

در بررسی های انجام شده امکان دخالت دو مسیر مولکولی در پیدایش و پیشرفت تومورهای مختلف مثل : کارسینوم ریه ، کولون ، اندومتروگلیومهای مغزی مطرح گردیده است که شامل مسیرC-Kit و مسیر سیکلو اکسیژناز می باشد (۱۳ و ۲) .

وقتی سلولها توسط محرک های گوناگون تحریک می شوند چربی های غشاء بسرعت تغییر یافته و واسطه های چربی فعال از نظر بیولوژیک تولید می کنند که به عنوان پیامهای داخل وخارج سلولی عمل می کنند وفرآیندهای مختلف بیولوژیک شامل آماس و هموستاز را تحریک می نمایند . این واسطه های چربی به عنوان اتاکوئیدها یا هورمونهای با برد کوتاه شناخته می شوند که بسرعت شکل گرفته و اثر خود را به صورت موضعی اعمال می نمایند و سپس خود بخود تجزیه گردیده یا توسط آنزیم ها تخریب می شوند(۳ و۱۷) .

اسید اراشیدونیک یک اسید چرب غیراشباع ۲۰ کربنه است که بصورت آزاد در سلول وجود ندارد ، بلکه بصورت استرفیه در فسفولیپیدهای غشایی می باشد . اسیدآراشیدونیک از طریق عملکرد فسفو لیپازهای سلولی مانند : فسفولیپازA2 از فسفولیپیدهای غشایی آزاد می گردد . این فسفولیپازها توسط محرک های مختلف مکانیکی ، شیمیایی یا فیزیکی و یا توسط دیگر واسطه ها همانند C5a فعال می گردند ومنجر به تولید ایکوزانوئید ها توسط دو گروه آنزیمی می شوند : ۱- سیکلواکسیژنازها که پروستاگلاندین و ترومبوکسان ها را می سازند و ۲- لیپواکسیژنازها که لکوتوین ولیپوکسان ها را سنتز می کنند این ایکوزانوئید ها در ادامه می توانند با اتصال به گیرنده های همراه با پروتئین G که روی بسیاری از انواع سلولها وجود دارند به عنوان واسطه ها در مراحل مختلف التهاب نقش داشته باشند . (۱۵)

اما همانطور که ذکر شد یکی از مسیرهای تولید ایکوزانوئید توسط آنزیم های سیکلواکسیژناز واسطه گری می شود این گروه آنزیمی از دو آنزیم متفاوت تشکیل شده است سیکلواکسیژنازا (cox-1) و سیکلو اکسیژناز ۲ (cox-2) .

سیکلواکسیژناز نوع ۱(cox-1) یک پروتئین ۶۶ کیلو دالتونی است که به طور طبیعی در اکثربافت ها بدن یافت می شود ومسئول تولید پروستا گلاندین هایی است که در جریان التهاب مشارکت دارند و از طرفی نیز ، دارای عملکرد هموستاتیک می باشند (باعث تعادل مایعات والکترولیت ها در کلیه ها ومحافظت از سلولهای مجاری گوارشی می گردند) (۱۳)

ژن cox-1 روی بازوی بلند کروموزم ۹ قرار دارد محصول آن cox-1 بصورت اولیه در شبکه آندوپلاسمی ارگانیزه می شود(۳).

اماآنزیم سیکلواکسیژناز نوع ۲ (cox-2) توسط ژن cox2 که روی بازوی کوتاه کروموزم ۱ قرار داشته ، ساخته شده و بر روی غشاء سلولی قرار می گیرد . امروزه این آنزیم مورد توجه زیادی قرار گرفته است چرا که بصورت طبیعی در اکثر بافت ها حضورنداشته و محرک ها مختلف مانند شرایط التهابی ، افزایش میتوژنها ، وجود سیتوکین ها وفاکتورهای رشد موجب القاء آن می گردند (۱۶) . بیان افزایش یافته آنزیم cox-2 در تعدادی از بیماریهای خوش خیم مغزی مانند آلزایمر وهمچنین در ارتباط با پاره ای ا ز نئوپلاسمهای مناطق مختلف بدن از جمله دستگاه گوارش ، ریه ، وپوست گزارش شده است (۸و۷) . مطالعات نشان داده اند که فزونی بیان cox-2 در ۹۰٪ موارد کارسینوم کولون تک گیر و ۴۰٪ آدنومهای کولون همراه بوده و در تعداد زیادی از دیگری بدخیمی ها مانند : سروگردن ، پستان ، پروستات ، پانکراس ومغز بیان متغیری از خود نشان داده است . (۱۱ -۸)

در حال حاضر مهارcox-2 بعنوان یکی از اهداف درمانی در رژیم های شیمی درمانی مطرح می باشد(۱۷) . این درحالی است که مهار بر روی این آنزیم بعنوان عامل پیشگیری کننده شیمیایی در کانسرها در دست تحقیقات می باشد (۱۸) . یکی از تومورهایی که با شرایط ویژه خود در این

زمینه مورد توجه می باشد ، گلیوبلاستوما مولتی فرم است ، که درمان استاندارد وروش شیمیایی پیشگیری مناسب برای ان در حال حاضر موجود نمی باشد .

گیرنده های عامل رشد ، پروتئینهای سرتاسر غشایی می باشند که دارای یک ناحیه اتصال خارجی برای لیگاند ویک ناحیه سیتوپلاسمی تیروزین کینازی می باشند. این گیرنده ها بطور طبیعی ، بدنبال اتصال عوامل رشد اختصاصی به ناحیه لیگاند ، بطور گذرا ناحیه کیناز شان تحت فسفرپلاسیون تیروزینی قرار گرفته و چندین سوسبترا را تحت تاثیر می گذارند که قسمتی از یک آبشار پیام رسان داخلی میباشند .

انواع انکوژنیک این گیرنده ها دارای توانایی دایمریزاسیون وفعالیت ذاتی بدون اتصال به عوامل رشد هستند .

این گیرنده های سلولی با فعالیت تیروزین کینازی ، تنظیم کننده های مهم چرخه سلولی ، پرولینواسیون (رشد) ، تمایز، حرکت ، متابولیسم ، مرگ وحیات سلولی می باشند . لذا گیرنده های جهش یافته ، پیامهای سیتوژنیک را به طور مداوم به سلولهای تومورال می رسانند و عامل رشد وبقاء سلولهای توموری می گردند .

گیرنده های عامل رشد انواع مختلفی دارند. یکی از آنها گیرنده ای برای فاکتور سلول ریشه ای است که توسط پروتوانکوژن c-Kit که بر روی کروزموم ۴q۱۱-q۱۲ قرار داشته است تولید می شود محصول این ژن یک گیرنده تیروزین کینازی فرم ۳ سرتاسر غشایی با وزن ۱۶۰-۱۴۵ کیلودالتون به

نام CD117(c-Kit) می باشد، که توسط فسفوریلاسیون بواسطه فاکتور سلول ریشه ای (عناوین دیگر آن : فاکتور رشد ماست سلی ، فاکتور Steel یا فاکتور Kit می باشد) فعال شده و دیمریزاسیون پیدا می کند جزئیات مفصل تر در مورد ساختمان ژنی c-Kit و مولکول پروتئینی تولیدی آن بصورت online درآدرس اینترنتی ذیل قرار دارد : www.ncbi.nlm.nih.gr . این رسپتور نقش اساسی برای گامتوژنز ، ملانوژنز ، هماتوپوئزیس ورشد و توسعه نرمال مغز دارد (۸و۳) و بطور طبیعی توسط سلولهای cajal روده ای ، ماست سلها ، ژرم سلها و ملانوسیتها بیان می گردد.(۲)

بیان جهش یافته این مولکول درنئوپلاسمهای مختلف از جمله تومور استرومایی روده ای – معده ای GIST (۲) ، ملانوما، سمینوما دیس ژرمینوما ، نوروبلاستوما ، یونیگ سارکوما، بیماریهای ماست سلی ، کارسینوماسلول و بزرگ نوروآندوکرین وکارسینوما سلول کوچک ریوی (۸و۳و۲) مشخص شده است .

در سالهای اخیر با شناخت پاتوژنز سرطانها درمانهای هدف محور پیشرفت نموده اند از جمله ساخت مولکولهایی که قابلیت اتصال به محل رسپتورتیروزین کیناز داشته و باعث مهار انتخابی آن وکاهش پرولیفراسیون سلولهایی که TKR را بیان کرده اند می شود . یکی از این داروها Imatinib Mesylate (Gleevec) می باشد که مهارکننده پروتئین KIT است و TKR های مهم دیگر این گروه شامل : پروتئین اتصالی BCL-Abl رسپتورفاکتور رشدی مشتق پلاکتی ، رسپتورفاکتور

رشداپیدرمی است (۸و۲) این دارو برای تومورهای GIST و نئوپلاسمهای همائوپوتیتک بخصوص لوسمی میلوژنیک مزمن آزمایش شده و اکنون بعنوان یک خط درمانی مهم استفاده می شود .

این مسئله باعث شده تا بروز یافتن پروتئین Kit مورد جستجو وسیع در میان سایرتومورها که درمان استاندارد سیستمیک ندارند قرار بگیرد که در این میان تومور گلیوبلاستوما شرایط ویژه ای دارد .

در زمینه میزان رشد یک تومور سه عامل اصلی مطرح است : ۱- زمان تکثیر سلولهای توموری ۲- تعداد سلولهای توموری که در مرحله تکثیر قرار دارند ۳- سرعت از بین رفتن سلولها در ضایعه درحال رشد . چون کنترل چرخه سلولی در اغلب تومورها مختل می شود ، سلولهای توموری می توانند آماده تر وبدون موانع معمولی وارد چرخه سلولی شوند ، اما سلولهای تقسیم شونده لزوما چرخه سلولی را سریعتر از سلولهای طبیعی طی نمی کنند و در واقع زمان کل چرخه سلولی برای بسیاری از تومورهای مساوی یا بیشتر از سلولهای طبیعی همسان انهاست ، بنابراین با اطمینان می توان نتیجه گرفت که رشد تومورها بطور کلی با کاهش زمان چرخه سلولی همراه نیست. اما کسر رشد (growth fraction) یانسبتی ازسلولهای جمعیت توموری که درحال تکثیرهستند بخصوص در طول مرحله ابتدایی وتحت میکروسکوپی رشد تومور بسیار بالاست بطوری که اغلب سلولهای تغییر شکل یافته در این زمان در حال تکثیر هستند اما بتدریج و زمانی که تومور از نظر بالینی قابل شناسایی می گردد بیشتر سلولها به مرحله G0 یا G1 انتقال یافته اند وسرعت پرولیفراسیون کاهش میابد . از دقت در سرعت پرولیفراسیون توموری نکات کاربردی مهمی نتیجه می شود بطوری که کسر رشد

سلولهای توموری بعنوان یک فاکتور مهم در حساسیت آنها نسبت به شیمی درمانی برای سرطان می شناسند، چرا که اغلب داروها رژیمهای شیمی درمانی صرفا بر روی سلولهایی که در چرخه سلولی هستند اثر می گذارند. از طرفی دیگر سرعت رشد تومورها با سطح تمایز آنها متناسب است بنابراین اغلب تومورهای بدخیم سریعتر از ضایعات خوش خیم رشد می کنند(۶)

براین اساس تعیین کسر رشدی تومور می تواند در نگاه درمانی کمک کننده و همچنین یک فاکتور پیش آگهی دهنده برای سرطان ها باشد . Ki-67 یک آنتی ژن مرتبط با یک پروتئین غیر هیستونی هسته ای با وزن مولکولی ۳۴۵ کیلووالتون است که به وسیله سلولها در فازهای پرولیفراسیونی S,M,G2,G1 بیان می شود این پروتئین براحتی توسط آنتی بادی مونوکلونال MIB-1 بر روی بافتهای پارافینی قابل بررسی است (۱۰) بدین لحاظ می تواند رنگ پذیری با ان منعکس کننده سطح پرولیفراسیون در تومور مورد نظر باشد لذا از آن بعنوان عامل پیش آگهی دهنده در تومورها استفاده نمود.

از نگاه پاتولوژی ، گلیوبلاستوما مولتی فرم طیف انتهایی نئوپلازیهای آستروسیتی را تشکیل می دهد بطوری که دقیقا از لحاظ بدخیمی بعد از آستروسیتوما آناپلاسیتک قرار می گیرد ودر سیستم درجه بندی سازمان جهانی بهداشت WHO به آن Grade IV/IV داده می شود . قابل پیش بینی است گروهی از گلیوبلاستوم ها فرم تبدیل یافته ای از آستروسیتوماهای با تمایز بهتر باشند (ثانویه) و دسته ای از تبدیل خودبخودی(denovo) سلولهای آستروسیتی بوجود آیند ، هرچند پیشنهاد شده

است که گروه کوچکی ممکن از تبدیل گلیومهای غیرآستروسیتی بخصوص الیگودرندرو گلیوماها منشاء بگیرند (۶). بهر حال ایتولوژی گلیوبلاستو ما ناشناخته است ولی رادیاسیون را مسئول بعضی موارد آن دانسته اند(۱۶).

گلیوبلاسترما مولتی فرم به عنوان شایعترین تومور گلیومایی در بالغین شناخته می شود که پیک شیوع سنی آن بین دهه های پنجم وششم برای نوع اولیه وسوم تا چهارم برای نوع ثانویه می باشد (۶). این درحالی است که گلیوبلاستوما ساقه مغز در اطفال با شیوع بالاتری دیده شده است . از لحاظ مکان گلیوبلاستوم مغزی اغلب از ماده سفید نیمکره ها منشاء می گیرد اما می تواند عمقی تر وداخل بازال گانگلیاویا تالاموس باشد و به ندرت مخچه را درگیر سازد(۱۴) . از لحاظ جنسی بروز بالاتری در مردان با نسبت ۲ : ۳ دیده می شود.

تومور ممکن است با تغییرات خلقی ، سردرد وتشنج بروز یابد. اما اغلب به علت رشد سریعش و محل آناتومیک قرار گیریش ، با علائم تحت حاد بصورت نقایص عصبی موضعی تشخیص داده شود. اما گه گاه بصورت ناگهانی با نمای تشنج بدنبال خونریزی مغزی یا داخل توموری بروز می کند.(۸)

از لحاظ هیستولوژی گلیوبلاستوما اغلب نکروزو التهاب وسیع با نمای مشخص دارد . نمای پرولیفراسیون عروقی آن خاص بوده و ماهیت پلئومورف داشته ، و در ارتباط با فاکتورهای رشد عروقی ترشح شده از سلولهای تومورال می باشد .(۶)

هرچند درمانهای ترکیبی شامل جراحی ، پرتودرمانی وشیمی درمانی وسیع برای این تومور انجام شده اما همچنان امید زندگی پائین با طول عمر متوسط ۱۰ –۸ ماه بعد از تشخیص دارند(۸ و ۶)

با فهم مفاهیم و منافع تعیین بیان Cox-2, C-Kit, Ki67 در تومورهای انسانی از انجایی که گلیوبلاستوما یکی از تومورهای شایع مغزی است که درمان استاندارد نداشته وعوامل پیشگری کننده شناخته شده ای در جهت پیشگیری از آن وجود ندارد برآن شدیم این مطالعه را در جهت شناخت بیشتر این تومور و راههای احتمالی درمان و پیشگیری از آن انجام دهیم .

فصل دوم

بررسی پژوهشهای قبلی:

Y.Choi و همکاران (۲۰۰۷) روی ۳۰ نمونه از بیماران مبتلا گلیوبلاستوم مولتی فرما رنگ آمیزی COX2 را انجام داده و این نتیجه را بدست آوردند : ۲۴ بیمار (۸۰٪) بیشتر از ۵۰٪ سلولها واکنش مثبت نشان دادند (۴) . Prayson در مطالعه دیگر از ۵۰ مورد در ۲۱ بیمار (۴۳٪) مشاهده نمود که بیش از ۵۰٪ سلولها واکنش مثبت دارند این درحالی بود که در ۱۲ بیمار (۲۴/۵٪) هیچ واکنشی گزارش نشد . Tatsuhiro Joki و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه خود که بر روی ۵۰ مورد گلیوما انجام دادن بیان افزایش یافته cox2 را توسط رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی دربافت های گلیوما با درجه بالاتر بدخیمی در مقایسه با گلیوماهای با درجه پائین تر مشاهده نمودند (۱۴) آنان هتروژیسیتی مشخصی در رنگ پذیری بین توموری در ضمن بیان cox2 در نمونه های درجه بالا بدخیمی گزارش کردند.

Takei و همکاران (۲۰۰۶) بیان افزایش یافته cox2 را دربافت مغزی نمونه های مرتبط با بیماریهای التهابی ، تروما ، ایسکمیک ، آلزایمر در مقایسه با بافت نرمال نشان دادند واظهار کردند که سلولهای cox2 مثبت در تومورهای درجه بالا گلیومای بطور شایعتری در مناطق نکروزه مشاهده می شود(۱۶). البته در مطالعه Tatsuhiro وسایرین چنین ارتباطی بین سلولهای cox2 مثبت ونواحی نکروزه دیده نشد (۴ و ۱۴)

بررسی بیان cox-2 بر روی کانسرهای کولورکتال (۱۵) نیز میزان افزایش یافته آن را در تومورهای درجه بالا نشان داد که حدس زده می شود که پروستاگلاندین ها در توسعه تومور نقش مهمی دارند چرا که با کاهش سطح پروستاگلاندین توسط داروها مهار کننده cox2 مهارپرولیزاسیون ، مهاجرت والقاء آپوپتوز در رده های مختلف سلولهای توموری دیده شد . (۱۵)

اثرات مشابهه ای در مورد کانسر غیرسلول کوچک ریوی گزارش شده .(۱۸) و سایر مطالعات cox2 را بعنوان یک فاکتور پروگنوستیک ومهارکننده های آنرا به عنوان یک دارو موثر در درمان کانسرهای کولورکتال وغیر سلول کوچک ریوی معرفی کردنده اند (۱۱ و ۱۵).

بهر صورت پاتوفیزیولوژی وعواقب بیان cox2 در مغز درحال حاضر شناخته شده نیست (۴). Takie و همکاران (۲۰۰۶) پیشنهاد کرده اند احتمالا بیان افزایش یافته COX2 با کاهش میزان آپوپتوزو افزایش بیان ژن آنتی آپوتیوتیک پروتوانکوژن BCL2 همراه است و از طرفی نیز احتمال افزایش توانایی متاستاز را برای سلولهای ترمورال بهمراه خواهد داشت (۱۶) Wolfing و همکاران (۲۰۰۳) فاکتور رشد اندوتلیایی را تنظیم کننده مثبت بیان انزیم cox2 در بسیاری از تومورها پستان دانسته اند از طرفی بطور جالب توجهی در میان تغییرات ژنتیکی که بطور شایع درگلیوبلاستوما دیده می شود وبه نظر می رسد که اختصاصی این تومور باشند ، از دست رفتن هتروژنیستی کروموزم ۱۰ وتقویت رسپتورEGF (۱۳) است بنابراین مطالب Tatsuhiro نتیجه گرفت که EGF (۱۳) می تواند یکی از

عوامل افزایش بیان COX-2در تومور گلیوبلاستوما باشد(۱۴) و پیشنهاد بررسی بیشتر در زمینه COX-2 را با نمونه های بیشتر درمیان تومورهای گلیومایی را نمود.

Cetin و همکاران (۲۰۰۵) بر روی ۵۰ نمونه گلیوم بروز پروتئین c-Kit را بررسی نمودند(۲) تعداد ۵ مورد (۱۰٪) از نمونه ها با آنتی بادی پلی کلونال رنگ پذیری برای C-Kit را نشان داد (۲) پیشنهاد دادند که نمونه های بیشتری با آنتی بادیهای مونوکلونال بررسی گردد . Mennel نیز نتایج پراکنده ای از عدم بروز (۲۰٪-۳) C-Kit در گلیومها ا را مشخص نمود (۸) وتوصیه به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه کرد . اما با توجه به اینکه امروزه یکی از ثابت شده ترین و متداولترین اهداف درمانی برای کانسرها ، گیرنده های خانواده تیروزین کیناز، بالخص رسپتور کدشده توسط ژن c-Kit می باشد. که توسط درمان با imatinib mesylate در تومورهای استرومایی دستگاه گوارشی (GIST) (۲) و همچنین لوسمی میلوژنیک مزمن(۸) مورد استفاده قرار گرفته بطوری که پروگنوز و درمان کلی این تومورها را تغییر داده است. بیان c-Kit در تومورها مختلفی مانند ملانوما، سمینوما / دیس ژرمینوما ، نوروبلاستوما ، یونیک سارکوما، بیماری های ماست سلی ، کارسینوما سلول بزرگ نورآندوکرین وکارسینوما سلول کوچک ریوی (۸ و ۲،۳) مشخص شده است . عدم وجود اطلاعات کافی در مورد بروز c-Kit در تومورهای گلیومی ما را برآن داشت که در این زمینه بررسی ای انجام دهیم .