

تقييم دور Smac/DIABLO في فعالية الاستجابة السريرية للمعالجة الكيميائية المطبقة

لدى مرضى سوريين مصابين بسرطان المثانة

جمانة الصالح*

المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: تعلق تطوّر السرطان بوجود خلل في التوازن بين الخسارة الخلوية والفعالية التكاثرية تقوم فيها الخلايا الورمية الذي يسبب التهرب من الاستماتة الخلوية. توجهت البحوث مؤخراً إلى دراسة دور بروتينات الاستماتة سواء في تحديد مرحلة الورم، أو في الاستجابة للمعالجة لدى مرضى السرطان، وأحد هذه البروتينات Smac/DIABLO؛ وهو عبارة عن بروتين متقدري يتحرر من المتقدرة إلى العصارة الخلوية خلال تفعيل شلال الاستماتة، ويؤدي دوراً أساسياً في التأثر مع البروتينات المثبطة للاستماتة مؤدياً إلى إلغاء فعاليتها.

توجهت العديد من البحوث مؤخراً إلى دعم الدور الرئيس لهذا البروتين في تشخيص السرطان ومناظرة المعالجة ولا سيما سرطان المثانة.

لذلك فإنّ هدف الدراسة الأساسي تقييم نجاعة الاستجابة السريرية للمعالجة الكيميائية من خلال تقييم الارتباط بين مرات زيادة تركيز Smac/DIABLO والاستجابة.

مواد البحث و طرائقه: قيست المستويات المصلية لبروتين Smac/DIABLO لدى مجموعة الأسوياء الشاهدة (21 فرداً)، ولدى مجموعة مرضى سرطان المثانة (30 مريضاً)؛ وذلك على ثلاث مراحل: قبل البدء بالمعالجة، ثم بعد أسبوع من الجرعة الأولى من المعالجة، وبعد أسبوع من الجرعة الثالثة من المعالجة، باستخدام مقياسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA.

النتائج: أظهرت الدراسة وجود فارق يعد به إحصائياً بين تركيز Smac/DIABLO المصلي البدني لدى مجموعة مرضى سرطان المثانة، وبين تركيزه لدى المجموعة الشاهدة ($P > 0.001$)، كما أظهرت وجود ارتباط قوي بين مرات الزيادة في المستويات المصلية من Smac/DIABLO والاستجابة السريرية النهائية للمعالجة الكيميائية لدى مرضى سرطان المثانة.

الاستنتاج: تقترح الدراسة أن Smac/DIABLO مفيد كعامل تنبؤي لمقاومة المعالجة الكيميائية المطبقة.

الكلمات المفتاحية: Smac/DIABLO، سرطان المثانة.

* أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة دمشق

Evaluating The Role Of Smac/DIABLO in Clinical Response Activity to Applied Chemotherapy in Syrian Patients with Bladder Cancer

Jumana Alsaleh*

Abstract

Background: The fail of the balance between cellular loss and profelorative activity affect the improvement of cancer, that cause the escape of tumor cells from cellular apoptosis. Recently, researches studied the role of apoptotic proteins in determining tumor stage and response to the applied therapy in cancer patients. One of these proteins was Smac/DIABLO, which is a mitochondrial protein released from mitochondria to the cytosol during the activation of apoptosis and play main role by interaction with Inhibitor of Apoptosis Proteins leading to the inhibition of its activity. Recently, many research studies have supported a major role for this protein in cancer diagnosis and monitoring of treatment.

So, the aim of the study was to evaluate the efficacy of clinical response to chemotherapy and hormo therapy through evaluate the relation between Smac/DIABLO fold increase and the response.

Methods: Serum levels of Smac/DIABLO were measured in 21control cases, 30 patients with Bladder cancer, before treatment, after the first dose and after the third dose, using enzyme-linked immunosorbent Assay ELISA.

Results: We found that serum levels of Smac/DIABLO were significantly decreased in patients with prostate cancer and bladder cancer compared to the control group ($p < 0.001$). and also found a strong correlation between the fold increase in serum levels of Smac/DIABLO in bladder cancer patients and the final clinical response to chemotherapy.

Conclusion: Our findings suggest that Smac/DIABLO is useful as predictive factor for chemotherapy resistance.

Key words: Smac/DIABLO, cancer, treatment.

* Associat. Prof., - Faculty of Pharmacy - University of Damascus

مشكلة البحث:

للاستماتة وللمعالجة، ومن ثم حدوث السرطان². ونظراً إلى أهميته توجهت الدراسات الحديثة إلى إظهار دور البروتينات التي تتدخل في تفعيل الاستماتة في تحريض الموت الخلوي المبرمج، ومن ثم تقليل تشكل السرطان، وزيادة حساسية الخلايا لأنواع المعالجات المطبقة^{3,4}. جرى التعرف إلى بروتين Smac/DIABLO الذي هو اختصار Second mitochondria-derived activator of caspases, Direct IAP-binding protein with low pI، وهو عبارة عن بروتين مؤلف من 239 حمضاً أمينياً، وزنه الجزيئي 27 كيلو دالتون، يتوضع في الغشاء الداخلي للمتقدرة كطليعة بروتين متقدي، ثم يتفعل بشطر المتواليات المتقدرة المستهدفة mitochondrial targeting sequence (MTS) معطية الشكل الناضج الذي يتحرر إلى العصارة الخلوية. وتعد الصيغة المتشوية dimeric الشكل الفعّال من البروتين⁵. ويتلخص عمل هذا البروتين بارتباطه مع مثبطات بروتينات الاستماتة IAPs (inhibitor Of apoptosis protein) عبر منطقة IBM (IAP binding motif) المؤلفة من أربعة حموض أمينية، هي: الألاتين، والفالين، والبرولين، والايذولوسين، إذ ترتبط هذه المنطقة مع مجالات BIR (Baculovirus IAP repeat) الموجودة في مثبطات بروتينات الاستماتة، وهذا الارتباط سيؤدي إلى تحرير كل من caspase-3 و caspase-9 من ارتباطها مع مثبطات بروتينات الاستماتة ومن ثم تفعيل شلال الاستماتة⁶. يتم التعبير عن هذا البروتين في معظم السرطانات متضمنة الثدي والرئة والرحم والمثانة والبروستاتة على مستوى الأنسجة، إذ يزداد التعبير عنه في الأنسجة السليمة مقارنة بالأنسجة المتسرطنة⁷⁻⁹، وهذا يتطلب دوماً إجراءات باضعة لإتمام الكشف؛ لذلك توجهت البحوث مؤخراً إلى كشف وجود Smac/DIABLO في المصل، وتبين أن مستوياته المصلية تكون أعلى بنحو ضعفين عند الأشخاص الأسوياء من مستوياته عند مرضى السرطان (المبيض والمثانة)^{10,11}. ما تزال البحوث عنه مستمرة في مختلف أنماط السرطانات، لذلك درست مستوياته المصلية عند مرضى سرطان البروستاتة، وسرطان المثانة، إذ احتلا مراتب متقدمة في دول العالم الثالث بين أسباب الوفيات عند الرجال بعد سرطان الرئة¹².

نظراً إلى التحدي الكبير الذي يواجهنا في مجال علم الأورام في المقاومة التي تبديها مختلف الأنواع السرطانية على استراتيجيات المعالجة الكيميائية أو الإشعاعية أو المناعية؛ لذلك كان من الضروري التوجه إلى ابتكارات جديدة مضادة

تشير بعض الدراسات إلى أن سرطان الرئة والبروستاتة والمثانة تحتل المراتب الأولى بين الذكور في منطقتنا العربية، في حين يحتل سرطان الثدي والرئة مراتب متقدمة عند النساء. مع كل الجهود المبذولة للتخلص من هذا المرض، لم تعط المعالجات الكيميائية، أو الهرمونية، أو الشعاعية نتائج مرضية بدليل ارتفاع عدد الإصابات والوفيات، والتوقع الدائم للمزيد من هذا الارتفاع، فضلاً عن أن هناك جدلاً حقيقياً عن دور إمّا المعالجة الهرمونية، أو المعالجة الكيميائية في كل من هذه السرطانات. فضلاً عن الكلفة الاقتصادية الكبيرة التي تتحملها الجهات المعنية في معالجة مرضى السرطان، واحتمالية تطبيق نظام علاجي مغلوط فيه عند بعض المرضى؛ مما جعله هدفاً للبحوث والدراسات في مختلف أنحاء العالم؛ بغية فهم طبيعته بصورة أفضل، وإمكانية تطوير طرائق علاجية، أو وقائية فعّالة، والتوجه للبحث عن واصمات جديدة تفيد في سواء في تشخيص السرطان، أو في مراقبة الاستجابة للمعالجة المطبقة لدى مرضى السرطان، ولا سيما لدى مرضى سرطان المثانة لعدم وجود واصمات نوعية لهذا المرض.

هدف البحث:

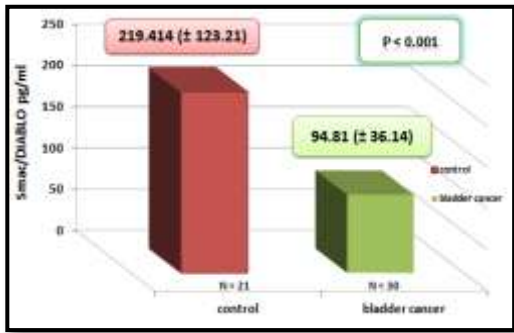
هدفت الدراسة إلى تقييم دور Smac/DIABLO في مراقبة فعالية الاستجابة السريرية للمعالجة الكيميائية المطبقة لدى مرضى سرطان المثانة من خلال ربطها بمعدل الارتفاع المصلي Smac/DIABLO < بعد كل من الجرعة الأولى والثالثة من المعالجة الكيميائية، والاستجابة السريرية النهائية المقدمة من قبل الطبيب.

المقدمة:

تعد الاستماتة عملية فيزيولوجية معقدة ومهمة للموت الخلوي المبرمج، ممّا دفع العديد من الباحثين للتحري عن دورها في الأمراض البشرية كالسرطان، وأمراض المناعة الذاتية، ومعرفة الآلية التي تستخدمها في تنظيم حجمها وتركيبها، إذ يجب أن تكون الأنسجة كلها قادرة على التحكم بشكل جيد بعدد خلاياها، وحجم النسيج لحماية نفسها من الخلايا التي تهدد استنبابها¹. وهي عبارة عن برنامج داخل خلوي منظم يحدث ضمن النسيج خلال عملية التطور، إذ يقوم هذا البرنامج بتقليل عدد الخلايا غير المرغوب فيها، والحفاظ على العدد الكافي والضروري من الخلايا ضمن النسيج، لذلك سوف يؤدي الخلل في هذه العملية إلى مقاومة الخلايا

حين بلغت قيمة المتوسط الحسابي لتركيز Smac/DIABLO البدني \pm الانحراف المعياري $94.81(\pm 36.14)$ بيكوغرام/مل لدى مجموعة مرضى سرطان المثانة.

وللمقارنة بين متوسط تركيز Smac/DIABLO لدى المجموعة الشاهدة والتركيز البدني لدى مجموعة المرضى، استُخدم اختبار T- student، وكانت قيمة $P=0.0001$ أي يوجد فرق جوهري يُعدّ به إحصائياً بين تركيز Smac/DIABLO البدني لدى المرضى، وتركيزه لدى المجموعة الشاهدة. (الشكل 1).



الشكل (1): تراكيز Smac/DIABLO المصلية لدى المجموعة الشاهدة ومجموعة مرضى سرطان المثانة

ركزت هذه الدراسة على قياس مقدار الارتفاع (Fold increase) الحاصل في تركيز Smac/DIABLO انطلاقاً من التركيز لدى المرضى قبل البدء بالمعالجة لديهم، إذ عمدنا إلى حساب كم ضعف ارتفع التركيز سواء بعد أسبوع من الجرعة الأولى، أو بعد أسبوع من الجرعة الثالثة، ونسبه إلى التركيز البدني الذي قيس عند كل مريض، وقد حُدِّت استجابة المرضى للمعالجة تبعاً للنتائج المقدمة من قبل الطبيب المعالج، وتقييمه للمريض.

بلغت قيمة المتوسط الحسابي لتركيز Smac/DIABLO قبل البدء بالمعالجة لدى مرضى سرطان المثانة 94.81 بيكوغرام/مل، وكان متوسط التركيز بعد أسبوع من الجرعة الأولى 197.9 بيكوغرام/مل، في حين كانت القيمة 171.33 بيكوغرام/مل بعد أسبوع من الجرعة الثالثة لدى مجموعة مرضى سرطان المثانة (30 مريضاً)، وبتطبيق اختبار ANOVA وجدنا فرقاً جوهرياً يُعدّ به إحصائياً بين التركيز البدني للمرضى، وبين التركيز بعد الجرعتين، إذ كانت قيمة $(P<0.05)$ لكن لم يكن هناك فرق جوهري بين التركيز بين الجرعتين $(P=0.08)$.

للسرطان لزيادة الاستجابة العلاجية، وتقليص الآثار الجانبية الجهازية المرافقة للعلاجات القليلة الفعالية ومن ثمّ تحديد مدى فعالية هذه المعالجات المطبقة؛ لذلك هدفت الدراسة إلى تقييم هذه الفعالية من خلال دراسة العلاقة بين ارتفاع تركيز Smac/DIABLO والاستجابة السريرية للمعالجة المطبقة.

المواد والطرق:

شملت الدراسة 51 شخصاً ذكراً راوحت أعمارهم بين 40-75 سنة، وجمعت العينات من مشفى الهلال الأحمر السوري، وقسمت مجموعات الدراسة إلى مجموعتين:

- مجموعة مرضى سرطان المثانة تضم 30 مريضاً مشخصين وفقاً لنتيجة التشريح المرضي (14 مريضاً مشخصاً لديهم سرطان المرحلة الأولى T1، و8 مرضى مشخص لديهم سرطان المرحلة الثانية T2، و8 مرضى مشخص لديهم سرطان المرحلة الثالثة T3 دون وجود نقائل لدى أي منهم)؛ وغير معالجين مسبقاً بأي نمط علاجي، والذين جرى إخضاعهم للعلاج الكيميائي Paclitaxel 300 mg و Cisplatin 70 mg.

- المجموعة الشاهدة تضم 21 رجلاً سليماً لا يعانون من أي أعراض بولية، وكانت لديهم قيم PSA طبيعية.

أجرى العمل على ثلاث مراحل: جمعت العينات من المرضى قبل البدء بأي نظام علاجي، ثم جمعت بعد تلقيهم الجرعة الأولى من المعالجة ومن ثم بعد تلقيهم الجرعة الثالثة، وروَقبوا خلال مدة ثلاثة أشهر من دوراتهم العلاجية.

جمعت عينات الدم ببزل الوريد لكل من المرضى والأسياء ضمن أنبوب جاف، ثم فصل المصل وورّع على أنابيب ايبندورف، حفظت بدرجة الحرارة - 80 س° إلى حين إجراء المقايسة. حُدِّت مستويات Smac/DIABLO المصلية بطريقة المقايسة المناعية المرتبطة بالإنزيم ELISA باستخدام عتيدة من شركة SunRed الصينية، وأجريت مراحل العمل في كلية الصيدلة جامعة دمشق.

النتائج:

قيس تركيز Smac/DIABLO عند المجموعة الشاهدة المؤلفة من 21 شخصاً، ومقارنته بتركيز Smac/DIABLO البدني قبل بدء المعالجة الكيميائية عند مجموعة مرضى سرطان المثانة المكونة من 30 مريضاً، وقد بلغت قيمة المتوسط الحسابي لتركيز Smac/DIABLO \pm الانحراف المعياري لدى المجموعة الشاهدة $219.414(\pm 123.21)$ بيكوغرام/مل، في

(Spearman's)، وقد تبين وجود علاقة ارتباط قوية $r=0.815$ بين ارتفاع التركيز والاستجابة، بينما عند دراسة علاقة الارتباط بين مقدار الارتفاع الحاصل في تركيز Smac/DIABLO بعد أسبوع من إعطاء الجرعة الثالثة، والاستجابة السريرية تبين وجود علاقة ارتباط قوية، ولكنها كانت أقل من سابقتها، إذ كانت القيمة $r = 0.702$.

المناقشة:

يشكل الإخفاق في خضوع الخلايا للاستماتة مفتاحاً أساسياً في نشوء السرطان⁽¹⁵⁾، كما تعد مقاومة الخلايا السرطانية للمعالجات المطبقة مشكلة مهمة في تطور السرطان واستمراره، إذ تعد استجابة المرضى للعلاج عاملاً إنذارياً جيداً وتنبؤياً بالبقاء لدى المريض.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة Mizutani وزملائه في اليابان لعام 2012 التي كانت من أوائل البحوث التي أشارت إلى إمكانية الكشف عن Smac/DIABLO في المصل، ومن ثم تقييم هل كانت مستوياته المصلية ذات أهمية إنذارية عند مرضى السرطان؟ إذ يُعد المستوى المصلي المرتفع من Smac/DIABLO عاملاً إنذارياً جيداً عند مرضى السرطان. وتبقى الآلية غير واضحة بشكل كافٍ، ولكن على اعتبار أن Smac/DIABLO بروتين تنظيمي استماتي، فمن الممكن أن تكون مستوياته المصلية المرتفعة ناتجة عن تحرره من الخلايا الخاضعة للاستماتة. وعلى النقيض، فإن مستوياته المصلية المنخفضة ممكن أن تعكس هروب الخلايا الورمية من الاستماتة، ومن ثمّ عاملاً إنذارياً سيئاً للمرض⁽¹¹⁾.

يُعد مقدار الارتفاع الحاصل في تركيز Smac/DIABLO الذي قيس بعد أسبوع من الجرعة الأولى عند مرضى سرطان المثانة الخاضعين للمعالجة الكيميائية مؤشراً أفضل من مقدار الارتفاع الحاصل بعد أسبوع من الجرعة الثالثة، ويمكن الاعتماد عليه في استنتاج الاستجابة المبكرة للمريض للمعالجة الكيميائية، والتنبؤ بإمكانية إتمام النظام العلاجي، أو إيقافه؛ إذ إن ارتفاع تركيز Smac/DIABLO بعد أسبوع من الجرعة الأولى من ضعفين إلى 5 أضعاف يمكن أن يكون مؤشراً على أنّ المريض سيبيدي استجابة كاملة، أو استجابة جزئية للمعالجة الكيميائية، بينما المرضى الذين حصل لديهم تغير طفيف في التركيز بعد أسبوع من الجرعة الأولى بمقدار من 0.5 ضعف إلى ضعفين فهذا يعدّ مؤشراً على ترقّي المرض لدى المريض، أو ثباته، ويمكن التنبؤ بأن المريض لن يستجيب للمعالجة الكيميائية، ويفضل إيقاف النظام

عند مرضى سرطان المثانة كان عدد المرضى الذين أتموا النظام العلاجي، وكان المرض مترقياً لديهم 4 مرضى (13.3%)، إذ كان مقدار الارتفاع عند مقارنة تركيز Smac/DIABLO البدئي بالتركيز بعد أسبوع من إعطاء الجرعة الأولى بمقدار 0.5 ضعف تقريباً عند هؤلاء المرضى، بينما بلغ عدد المرضى الذين أتموا النظام العلاجي، ولم يحدث أي تغيير في حالتهم المرضية وبقي المرض مرضاً ثابتاً 9 مرضى (30%)، حيث كان مقدار الارتفاع من 2-0.5 ضعفاً، وكان عدد المرضى الذين حققوا استجابة جزئية للنظام العلاجي المطبق 11 مريضاً (36.7%)، إذ كان مقدار الارتفاع من 3-2 ضعفاً، كان عدد المرضى الذين أتموا النظام العلاجي مع استجابة كاملة وتحسن ملحوظ 6 مرضى (20%)، وكان مقدار الارتفاع Fold increase عند مقارنة تركيز Smac/DIABLO البدئي بالتركيز بعد أسبوع من إعطاء الجرعة الأولى من 3-5 أضعاف (الجدول(1)).

الجدول(1): توزع مقدار الارتفاع في تركيز Smac/DIABLO بعد أسبوع من الجرعة الأولى للمعالجة الكيميائية مع الاستجابة السريرية لدى مرضى سرطان المثانة

نمط الاستجابة	مقدار الارتفاع في التركيز بعد الجرعة الأولى	عدد المرضى
المرض مترق	0.5	4
المرض ثابت	0.5-2	9
استجابة جزئية	2-3	11
استجابة كاملة	3-5	6

أيضاً قيست التراكيز بعد أسبوع من الجرعة الثالثة لمجموعة مرضى سرطان المثانة أنفسهم، وكانت النتائج قريبة من النتائج السابقة، ومن أجل اختبار وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين أنماط الاستجابات المختلفة المذكورة سابقاً، والارتفاعات في تراكيز Smac/DIABLO بعد أسبوع من إعطاء الجرعة الأولى طُبّق اختبار Chi-Square الذي أكد وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة السريرية، ومقدار الارتفاع بعد أسبوع من الجرعة الأولى، إذ كانت قيمة $P= 0.002$ ، وكذلك وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة السريرية، ومقدار الارتفاع بعد أسبوع من الجرعة الثالثة، إذ كانت قيمة $P= 0.013$.

قُورن مقدار الارتفاع الحاصل في تركيز Smac/DIABLO الذي قيس بعد أسبوع من الجرعة الأولى مع الاستجابة السريرية المقدّمة من قبل الطبيب، إذ استُخدم معامل الارتباط

العلاجي المستخدم، واستبداله بنظام آخر جديد ومن ثمَّ تجنُّب المريض خطر الآثار الجانبية للعلاج الحالي، وتوفير كلِّ من الوقت والجهد والكلفة الاقتصادية. وهذا ما وجدته دراسة Mizutani وزملائه في اليابان عام 2010 التي أجريت على عينات نسيجية من مرضى سرطان مثانة بعد معالجتهم بدواء Cisplatin، إذ وجد أنَّ التعبير المنخفض عن Smac/DIABLO يكون مترافقاً مع مقاومة للمعالجة الدوائية⁽¹⁶⁾، تؤدي الأدوية الكيميائية دوراً مهماً في معالجة الخلايا السرطانية معتمدة على عدة آليات أهمها تحريض الاستماتة عبر سبيلها الداخلي من خلال زيادة تحرير بروتينات الاستماتة مثل cytochrome c و Smac/DIABLO من الميتوكوندريا، ومن ثمَّ تفعيل caspase-3 و caspase-9 للقيام بدورها.

كما أظهرت دراسة Qin وزملائه في الصين عام 2012م أنَّ المعالجة الكيميائية (Bortezomib) تقوم بتفعيل caspase-3 و caspase-9، وتحرير بروتين الاستماتة Smac/DIABLO مؤدية إلى حدوث الاستماتة في خلايا سرطان الرئة؛ وكذلك استخدمت دراسته عينات نسيجية⁵.

فقد أظهرت دراسة Mizutani وزملائه في اليابان عام 2010 التي أجريت على عينات نسيجية من مرضى سرطان مثانة

References

- 1- Perl M, Chung CS and Ayala A. Apoptosis. Crit Care Med;33(12): 526-529,2005.
- 2- Brown M, He K and Yu J. Cell death signaling in cancer biology and treatment. Smac IAP addiction in cancer. Ed: Daniel E. Johnson . Pub: Humana Press, Totowa, NJ; 255 – 279, 2013.
- 3- Endo K, Kohnoe S, Watanabe A, Tashiro H, Sakata H and Maehari Y. Clinical significance of Smac/DIABLO expression in colorectal cancer, Oncol; (21):351-355, 2009.
- 4- Mizutani Y, Nakanishi H, Yamamoto K, Matsubara H, Mikami K, Okihara K, Kawauchi A, Bonavida B and Miki T. Downregulation of Smac/DIABLO Expression in Renal Cell Carcinoma and Its Prognostic Significance. J Clin Oncol, 23 (3): 448-454, 2005.
- 5- Qin S, Yang C, Li S, Xu C, Zhoe Y and Ren H. Smac: Its role in apoptosis induction and use in lung cancer diagnosis and treatment. Cancer Lett;. May (1):9-13, 2012.
- 6- Mizutani Y, katsuoka Y and Bonavida B, Prognostic significance of second mitochondria-derived activator of caspase (Smac/DIABLO) expression in bladder cancer and target for therapy. Int j oncol; (37): 503-508, 2010.
- 7- Pluta P, Cebula-Obrzut B, Ehemann V, Pluta A, Wierzbowska A, Piekarski J, Bilski A, Nejc D, Kordek R, Robak T, Smolewski P and Jeziorski A. Correlation of Smac/DIABLO protein expression with the clinico-pathological features of breast cancer patients. Neoplasma.;58(5):430-5, 2011.
- 8- Sekimura A, Konishi A, Mizuno K, Kobayach Y, Sasaki H, Yano M and Fujji Y, Expression of Smac/DIABLO is a novel prognostic marker in lung cancer, j clin Oncol,(11):797-802, 2004.
- 9- Arellano-Llamas A, Garcia FJ, Perez D, Cantu D, Espinosa M, De la Garza JG, Maldonado V and Melendez-Zajgla J. High Smac/DIABLO expression is associated with early local recurrence of cervical cancer. BMC Cancer;. (26):6-256, 2006.
- 10- Dobrzycka B, Mackowiak B, Terlikowska M, Kinalski M and Terlikowski S. Prognostic significance of pretreatment VEGF, survivin, and Smac/DIABLO serum levels in patients with serous ovarian carcinoma. Tumor Biol; 2015.
- 11- Mizutani Y, katsuoka Y and Bonavida B, Low circulating serum levels of second mitochondria-derived activator of caspase (Smac/Diablo) in patients with bladder cancer, int j oncol.(40):1246-1250, 2012.
- 12- Cornett P and Dea T, Current medical diagnosis & treatment. Cancer, Ed: McPhee S J, Papadakis M and Rabow M. Pub: Mc Graw Hill Medical;(51): 1663-1727, 2011.
- 13- Kashkar H, Seeger JM, Hombach A, Deggerich A, Yazdanpanah B, Utermöhlen O, Heimlich G, Abken H and Krönke M. XIAP targeting sensitizes Hodgkin lymphoma cells for cytolytic T-cell attack. Blood, Nov 15;108(10): 3434-3440, 2006.
- 14- Coultas L and Stasser A. The role of the Bcl-2 protein family in cancer. Semin Cancer Biol; (13):115-123, 2003.
- 15- Kerr, J.F., Winterford, C.M. and Harmon B.V. Apoptosis. Its Significance in Cancer and Cancer Therapy. Cancer; (73): 2013-2026, 2004.
- 16- Mizutani Y, katsuoka Y and Bonavida B. Prognostic significance of second mitochondria-derived activator of caspase (Smac/DIABLO) expression in bladder cancer and target for therapy. Int j oncol;(37): 503-508, 2010.
- 17- Arnt CR, Chiorean MV, Heldebrant MP, Gores GJ and Kaufmann SH. Synthetic Smac/DIABLO peptides enhance the effects of chemotherapeutic agents by binding XIAP and cIAP1 in situ. J Biol Chem,;(277): 44236-44243, 2002.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2016/10/05.
تاريخ قبوله للنشر 2017/03/26