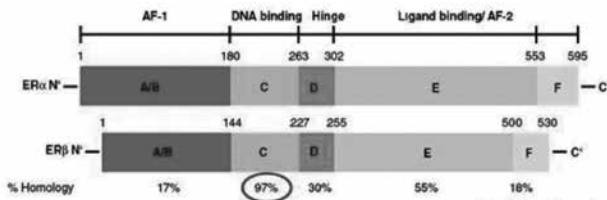


## بررسی زیرگروه های آلفا و بتای گیرنده استروژنی به عنوان هدف درمانی در سرطان پستان

### گیرنده های استروژن

اثرات استروژن ها از طریق گیرنده های استروژنی آلفا و بتا اعمال می شوند که ایزوفرم های دورسپتوربه طرق متفاوتی به انواع استروژن ها واکنش نشان می دهند و اثرات متفاوتی دارند (۳).

گیرنده استروژن آلفا، ۴۷٪ شباهت ساختاری دارند ولی با توجه به خواص فیزیولوژیکی می توان آنها را از هم جدا کرد. ژن کد کننده آلفا در انسان بر روی کروموزوم ۶ و ژن کد کننده بتا بر روی کروموزوم ۱۴ قرار گرفته است. گیرنده آلفا در بخش N-ترمینال خود حاوی ناحیه ای است که باعث فعالسازی رونویسی می شود ولی گیرنده بتا حاوی دومین (domain) سرکوبگر است.



شکل ۱- ژن های موجود در بخش N-ترمینال و C-ترمینال در ERα و ERβ (۴)

توزیع این دونوع رسپتور در بدن متفاوت است و از نظر فارماکولوژی تفاوتی از خود نشان می دهند.

نقش کمی در تکثیر غده پستانی یا آندومتری دارد و در غده هیپوفیز هم بیان نمی شود، ولی نقش اصلی آن در سیستم قلبی عروقی، ERβ سیستم عصبی و پروستات است. یکی از جالب ترین حقایق که طی چندین سال در مورد ERβ کشف شده اینست که می تواند به شکل ژن سرکوبگر تومور ظاهر شود و در مراحل اولیه سرطان سینه (ductal) و پروستات بیان شود.

موضوع اصلی در حوزه هورمون شناسی امروزه این است که چگونه می توان از هورمون ها به نفع تندرستی استفاده کرد، به گونه ای از اثرات جانبی آنها کاسته شود.

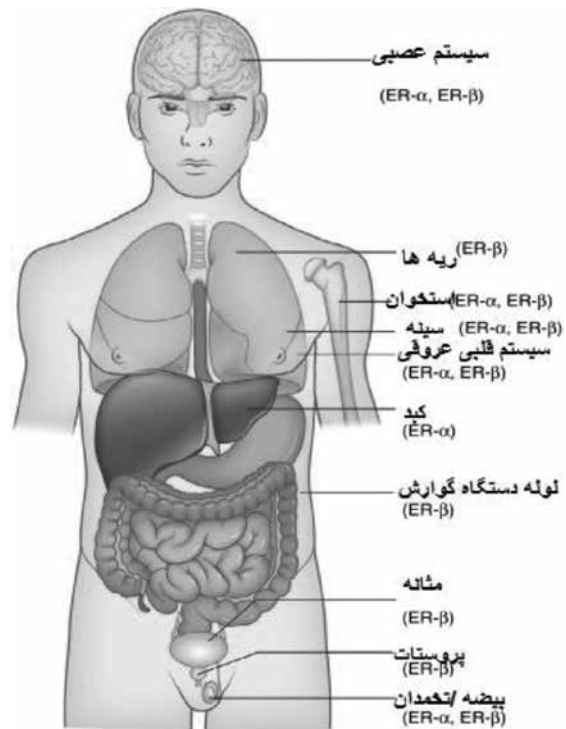
انتخاب زیرگروه های گیرنده هورمون ها یک راه جالب برای مهار اثرات مفید هورمون ها و کاهش اثرات جانبی ناخواسته از آنها است.

در این مقاله به بررسی زیرگروه های آلفا و بتای گیرنده های استروژنی (Estrogen Receptor) به عنوان یک هدف انتخابی در درمان سرطان پستان پرداخته شده است.

هورمون ها دسته ای از مواد شیمیایی هستند که در بدن تولید می شوند و انجام برخی از کارهای بدن را تنظیم می کنند. این مواد به مقدار بسیار اندکی در بدن وجود دارند ولی همین مقدار اندک آنها می تواند اثرات بسیاری بر حفظ وضعیت طبیعی بدن داشته باشد و کمبود همین مقدار اندک یا زیاد شدن آن می تواند سبب ایجاد برخی بیماریهای مهم در انسان شود. استروژن ها بیشتر در تخمدانها ساخته می شوند و بنام هورمون های زنانه شناخته می شوند، البته آقایان نیز مقدار کمی از این هورمون ها را در بیضه های خود تولید می کنند.

انواعی از استروژن ها که عبارتند از: استرون (استروژن اصلی در دوران یائسگی)، استرادیول (استروژن اصلی در زنان قبل از یائسگی)، استریول (استروژن اصلی در دوران بارداری) در بدن یافت می شوند (۱).

بطور کلی استروژن دونوع عملکردها دارد: یک عملکرد در دستگاه تولید مثل خانم ها که به سطح بالای استروژن برای رشد غده پستانی، آندومتر و تخمک گذاری نیاز دارند و عملکرد دیگر در مهار سیستم ایمنی است که شامل تنظیم استئوکلاست ها و تحلیل استخوانها، حفظ سلامتی غشای موکوس، تنظیم تکثیر اپیتلیال در لوله گوارش و اپیتلیوم پروستات در آقایان است (۲).

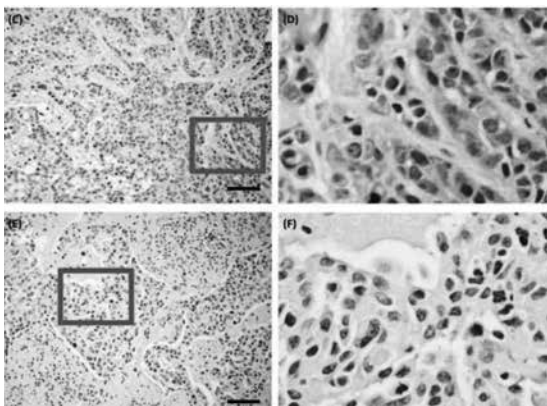


شکل ۲) توزیع گیرنده های آلفا و بتا استروژن در اندام های بدن ( ۴ )

داروهای آنتی استروژنی نظیر تاموکسیفن (Tamoxifen)، اندوکسیفن، فولستران (Fulvestrant)، فاسلدوکس (Faslodex) صورت می گیرد که این داروها یکی از رویکردهای درمانی در تومورهای بدخیم دارای گیرنده استروژن هستند.

گیرنده استروژن به عنوان یک عامل رونویسی، قادر است بیان ژن های دخیل در رشد، تمایز و تهاجم تومورها را تنظیم نماید (۷).

محققان اطلاعاتی در مورد بیان ژن ERβ در مراحل مختلف سرطان پستان بدست آورده اند که دیده اند ERβ در مراحل اولیه سرطان پستان Lobular و کسر کوچکی از سرطان پستان سه گانه منفی (۲۰٪) بیان شده است.



شکل ۳- این تصاویر مربوط به رنگ آمیزی BRE در سرطان پستان سه گانه منفی است: (C-D) نشان دهنده بیان BRE در ۲۰ درصد موارد است و (E-F) نشان دهنده عدم بیان ERβ در اینگونه بیماری است ( ۸ )

این انگیزه خاصی به مامی دهد که سرطان lobular به عنوان یک بیماری، تکثیر پیدامی کند بلکه سطح بالایی از PTEN را بیان می کند.

PTEN یک ژن سرکوبگر تومور است که علاوه بر تنظیم کردن مسیر AKT در غشای سلولی، فعالیت ضد تکثیر طولانی مدت در سلول را نیز برعهده دارد. اگر ERβ، ورود PTEN به درون هسته سلول را تسهیل کند این ممکن است بر علیه تکثیر طولانی مدت سلول واکنش نشان دهد.

اهمیت بیان ERβ در سرطان پستان سه گانه منفی هنوز واضح نیست، گرچه بیان ERβ بایستی تکثیر را سرکوب کند حتی در غیاب لیگاندولی در حضور تاموکسیفن، تکثیر آن را تحریک می کند ( ۸ )

مسئله دیگر، در مورد آگونیست انتخابی ERβ است که می تواند بیان ERβ در سلولهای ناحیه پایین دست تنظیمی ژن را افزایش دهد که این افزایش، این امیدواری را ایجاد کرده است که آگونیست ERβ بتواند بیان ERβ در مراحل اولیه سرطان را افزایش دهد و مانع از تکثیر و پیشرفت سرطان شود. ۲۰ سال بعد از این اکتشافات، شرکت های داروسازی و شیمی دان های آکادمیک، آگونیست های انتخابی ERβ خوبی تولید کردند که ایمن شده بودند و عامل رشد پستان و رحم نبودند بلکه تکثیر اپیتلیال در پروستات را مهار می کردند ( ۴ )

### گیرنده های استروژنی در سرطان پستان

سرطان پستان یکی از شایع ترین انواع سرطان در بانوان است که بافت پستان در مقاطع مختلف از جمله دوره ماهانه، بلوغ، حاملگی، شیردهی تحت تاثیر عوامل مختلف هورمونی است ( ۵-۶ )

با توجه به اینکه بافت پستان یکی از بافت های پاسخ دهنده به هورمون استروژن است، این هورمون و گیرنده آن نقش چشمگیری در سرطان پستان دارد، به طوریکه سنجش این گیرنده در تمام تومورهای بدخیم اولیه پستان انجام شده و معمولاً در ۶۰-۷۰ درصد تومورهای مذکور، گیرنده استروژنی حضور دارد. هدف گیری گیرنده استروژنی از طریق

## منابع

1. <http://fa.parsiteb.com>
2. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor  $\beta$  as a Pharmaceutical Target, review trends pharmacol science direct. 2017; 38(1):92-99.
3. Kuiper GC, Carlsson B, Grandien K et al, Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors and  $\beta$ . Endocrinology. 863-870, (3)138; 1997.
4. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor  $\beta$  as a Pharmaceutical Target, review trends pharmacol science direct. 2017; 38(1):92-99.
5. Lupez-Otin C, Diamandis EP. Breast and prostate cancer: an analysis of common epidemiological, genetic, and biochemical features. Endocr Rev, 1998; 19(4):365-96.
6. Peaker M. Endocrine signals from the mammary gland. J endocrinal, 1995; 147(2):189-93.
- ۷- مجیدسیرتی ثابت، فاطمه کرمی تهرانی، بررسی وضعیت گیرنده‌های استروژنی و پرولاکتین در سرطان پستان، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، ۱۳۸۵، پاییز، شماره ۳، دوره ۵ (۱۴۲-۱۳۷).
8. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor  $\beta$  as a Pharmaceutical Target, review trends pharmacol science direct. 2017; 38(1):92-99.
9. Carolyn L. Smith, Ph.D., Department of Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, Houston, TX 77030. E-mail: carolyns@bcm.tmc.edu, July 13, 2000.
- ۱۰- محمدهاشمی، سعیدقوامی، اثرات استروژن، پروژسترون و تستوسترون بر پرولیفراسیون رده‌های سلولی سرطان پستان، مجله طبیب شرق، سال هفتم، بهار ۱۳۸۴، شماره ۱، (۲۱-۲۹).

طبق مطالعات، استروژن به طور مستقیم عامل آسیب به DNA در سرطان‌ها نیست بلکه استروژن فقط تکثیر طولانی مدت سلول‌ها را تحریک می‌کند. بنابراین اگر یک یا تعداد زیادی از سلول‌های پستان، آسیب در DNA رداشته باشند این باعث افزایش خطر سرطان شده که سلول‌ها نسبت به سلول‌های عادی به تحریکات استروژن پاسخ بیشتری داده و طولانی مدت تکثیر می‌یابند (۹). بدین صورت که هورمون‌های استروئیدی عمل خود را بواسطه گیرنده‌های سیتوپلاسمی خود انجام می‌دهند و بر بیان ژن اثر می‌گذارند. استروژن از طریق گیرنده سطح سلولی و با افزایش CAMP، سبب پرولیفراسیون سلولی (تکثیر طولانی مدت سلول‌ها) می‌شود (۱۰).

## ارتباط گیرنده استروژنی با یائسگی

هورمون درمانی در زنان یائسه می‌تواند برای درمان و پیشگیری از پوکی استخوان، اختلالاتی نظیر افزایش چربی خون و فشارخون و به طور کلی اختلالات ناشی از کاهش استروژن مفید باشد (۱۱)، ولی از آنجایی که احتمال ابتلا به سرطان پستان امروزه شایع است بهتراست از جایگزینی هورمونی بعد از یائسگی استفاده نشود (۱۲).

## نتیجه گیری

به طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت که با استفاده از زیرگروه‌های گیرنده آلفا و بتای هورمون استروژن، داروهای اختصاصی برای درمان بیماران با سرطان پستان می‌توان طراحی کرد که نتایج درمانی بهتر با اثرات جانبی کمتر در برداشته باشد. امید است در آینده شاهد پیشرفت چشمگیری در این زمینه باشیم.

فرم اشتراک ماهنامه **مجله طبیب شرق** ۱۳۹۶

نام و نام خانوادگی: ..... رشته/تخصص: ..... کد ملی: .....  
نام محل کار: ..... مسئولیت: .....  
نشانی: .....  
کد پستی: ..... تلفن: ..... فاکس: .....  
موبایل: ..... ایمیل: .....

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

۵۰۰.۰۰۰ ریال

اشتراک ۶ ماهه (با پست عادی)

۱.۰۸۰.۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست عادی)

۶۰۰.۰۰۰ ریال

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی)

۱.۲۰۰.۰۰۰ ریال

اشتراک یکساله (با پست سفارشی)

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۳۶۰ دلار است.  
لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به دفتر ماهنامه فاکس نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۹۱۵۲-۹۰۷۲-۲۹۱۰-۵۰۲۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی  
ایمیل: [matashkhis@gmail.com](mailto:matashkhis@gmail.com) نامبر: ۸۹۷۷۶۷۶۹ تلفن: ۰۹۱۲۷۳۳۳۴۰۷