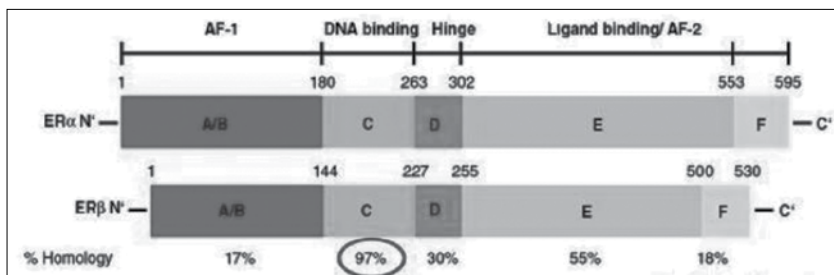


بررسی زیرگروه های آلفا و بتای گیرنده استروژنی به عنوان هدف درمانی در سرطان پستان

گیرنده های استروژن

کارایی استروژن ها از راه گیرنده های استروژنی آلفا و بتا انجام می شود، که ایزوفرم های دورسپتوربه راه های گوناگونی به انواع استروژن ها واکنش نشان می دهند و اثرات متفاوتی دارند (۳).
 گیرنده استروژن آلفا و بتا، ۴۷٪ شباهت ساختاری دارند، ولی با توجه به خواص فیزیولوژیکی می توان آنها را از هم جدا کرد.

ژن کدکننده آلفا در انسان بر روی کروموزوم ۶ و ژن کدکننده بتا بر روی کروموزوم ۱۴ قرار گرفته است. گیرنده آلفا در بخش N-ترمینال، در برگرفته بخشی است که باعث فعالسازی رونویسی می شود ولی گیرنده بتا دارای دامنه ی (domain) سرکوبگر است.



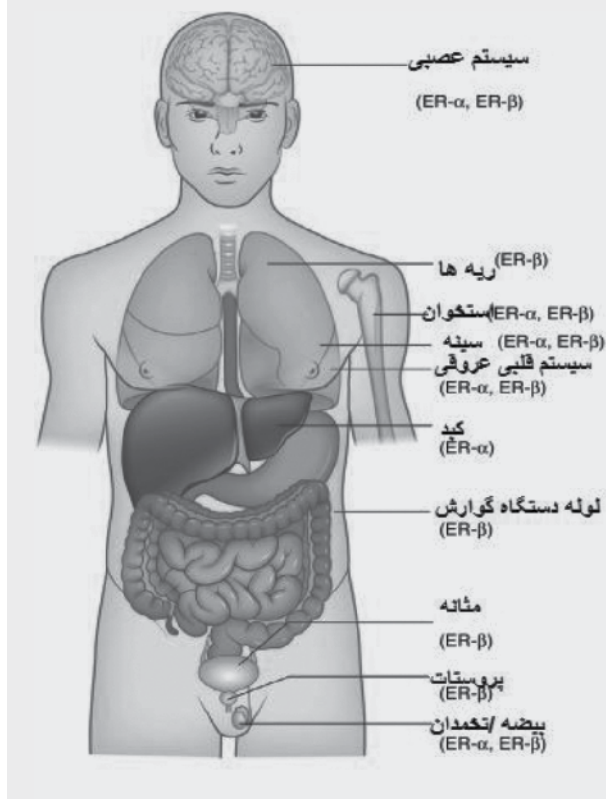
شکل ۱- ژن های موجود در بخش N-ترمینال و C-ترمینال در ERα و ERβ (۴)

پراکندگی این دو گونه گیرنده در بدن یکسان نیست، و از نظر فارماکولوژی ناهمسان هستند. 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 جالبترین حقایقی که در چندین سال درباره

امروزه رویکرد اصلی در زمینه ی هورمون شناسی این است که چگونه می توان از هورمون ها به نفع تندرستی استفاده کرد، به گونه ای که از اثرات جانبی آنها نیز کاسته و یا دوری کرد. انتخاب زیرگروه های گیرنده هورمون ها یک راهکار 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 تخمدان ها ساخته می شود و بنام هورمون های زنانه شناخته می شود، 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).

رویه مرفه کارایی استروژن دو گونه است: در دستگاه تولید مثلی خانم ها که به سطح بالای استروژن برای رشد غده پستانی، آندومتر و تخمک گذاری نیاز دارند و کارکرد دیگر در مهار سیستم ایمنی است که شامل تنظیم استئوکلاست ها و تحلیل استخوان ها، حفظ سلامتی غشای موکوس، تنظیم تکثیر اپیتلیال در لوله گوارش و اپیتلیوم پروستات در آقایان است (۲).

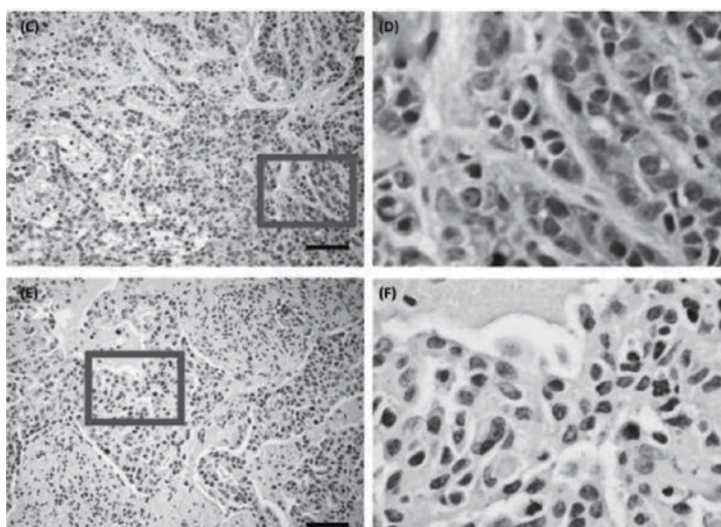


شکل ۲- توزیع گیرنده های آلفا و بتای استروژن در اندام های بدن (۴)

چون 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 کمابیش در ۶۰-۷۰ درصد تومورهای یاد شده ی گیرنده استروژنی یافت می شوند. هدف گیری گیرنده استروژنی از راه داروهای آنتی استروژنی نظیر تاموکسیفن (Tamoxifen)، اندوکسیفن، فولوستران (Fulvestrant)، فاسلدوکس (Faslodex) انجام می شود که این داروها یکی از رویکردهای درمانی در تومورهای بدخیم دارای گیرنده استروژن هستند.

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

پژوهشگران داده هایی درباره ی نمود ژن ERβ در فرایند گوناگون سرطان پستان را گزارش کرده اند، که گویای بیان ERβ در مراحل اولیه سرطان پستان Lobular و کسر کوچکی از سرطان پستان سه گانه منفی (۲۰٪) است.



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

این می تواند گواهی بر این باشد، که سرطان lobular به عنوان یک بیماری، تکثیر پیدا نمی کند بلکه سطح بالای PTEN را بیان می کند.

ERβ کشف شده این است که می تواند به شکل ژن سرکوبگر تومور نمایان شود و در گام های نخستین سرطان سینه (ductal) و پروستات بیان شود. مساله دیگر، درباره ی 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. بافت پستان در مقاطع مختلف از جمله دوره ماهانه، بلوغ، حاملگی، شیردهی تحت تاثیر عوامل مختلف هورمونی است (۵-۶).

منابع

1. <http://fa.parsiteb.com>
2. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor β 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 β . Endocrinology. 863-870, (3)138; 1997.
4. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor β 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.
7. مجیدسیرتی ثابت، فاطمه کرمی تهرانی، بررسی وضعیت گیرنده های استروژنی و پرولاکتین در سرطان پستان، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، 1385، پاییز، شماره 3، دوره 5، (142-137).
8. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor β 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.
10. محمد هاشمی، سعید قوامی، اثرات استروژن، پروژسترون و تستوسترون بر پرولیفراسیون رده های سلولی سرطان پستان، مجله طبیب شرق، سال هفتم، بهار 1384، شماره 1، (21-29).
11. <http://article.tebyan.net>
12. Warner M1, Huang B1, Gustafsson JA2, Estrogen Receptor β as a Pharmaceutical Target, review trends pharmacol science direct. 2017; 38(1):92-99.

PTEN یک ژن سرکوبگر تومور است که علاوه بر تنظیم کردن مسیر AKT در غشای سلولی، فعالیت ضد تکثیر طولانی مدت در سلول رانیز برعهده دارد. اگر ER β ، ورود PTEN به درون هسته سلول را تسهیل کند، می تواند بر علیه تکثیر طولانی مدت سلول واکنش نشان دهد. اهمیت بیان ER β در سرطان پستان سه گانه منفی هنوز واضح نیست، گرچه بیان ER β بایستی تکثیر را سرکوب کند حتی در غیاب لیگاندولی در حضور تاموکسیفن، تکثیر آن را تحریک می کند (۸).

بر پایه ی بررسی ها، استروژن بطور مستقیم عامل آسیب به DNA در سرطانها نمی باشد، بلکه استروژن تنها تکثیر دراز مدت سلولها را بر می انگیزد. بنابراین اگر یک یا شماری از سلول های پستان، دارای آسیب در DNA باشند، این باعث افزایش خطر سرطان شده که سلول ها نسبت به سلول های عادی به تحریکات استروژن پاسخ بیشتری داده و طولانی مدت تکثیری یابند (۹). بدین گونه است که هورمون های استروئیدی کارایی خود را با گیرنده های سیتوپلاسمی خود انجام می دهند، و بر بیان ژن اثر می گذارند. استروژن از راه گیرنده سطح سلولی و با افزایش CAMP، سبب پرولیفراسیون سلولی (تکثیر طولانی مدت سلول ها) می شود (۱۰).

ارتباط گیرنده استروژنی با یائسگی

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

نتیجه گیری

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