

گرلین و سرطان پستان

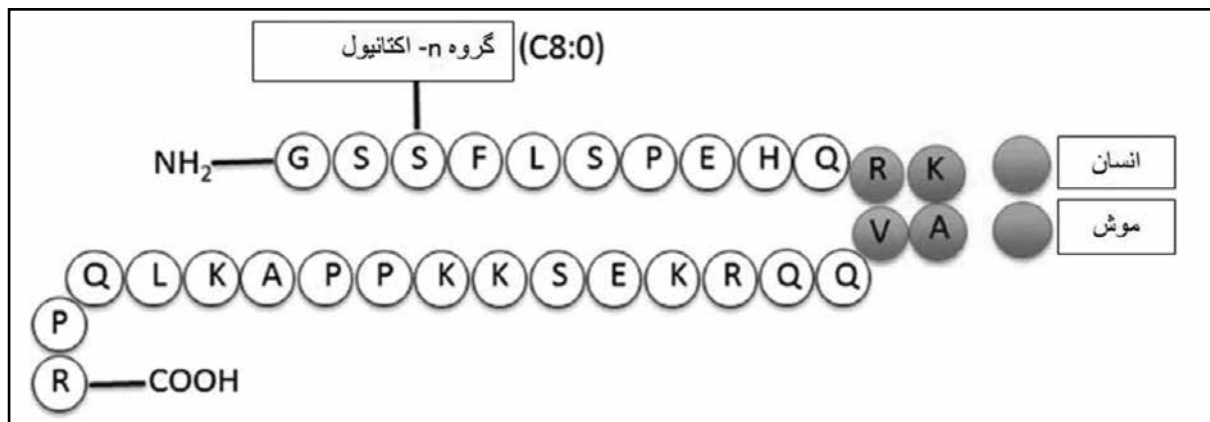
و دکانویلاته (C10:1) شناخته می شود. گرلین انسانی و موشی همواره با یک گروه n-اکتانویل (C8:0) آسیله می شود. تفاوت ساختار گرلین انسانی با موشی در دو آمینواسید است. افزون بر معده، گرلین در اندازه های پایین در بسیاری از بافت ها مانند هیپوتالاموس، هیپوفیز، ریه، قلب، کلیه، بیضه، پانکراس، کولون، ایلئوم، ژرژنوم و دئودنوم ساخته می شود. ژن گرلین (GHRL) در کروموزوم 26-3p25 جای دارد و یک mRNA بالغ کد می کند که 511 باز طول دارد. سپس mRNA گرلین، به پری پروگرلین ترجمه می شود که دارای 117 آمینواسید است و سپس می تواند آسیله شود و به گرلین و ابستاتین پردازش شود. آنزیم گرلین --O-- آسیل ترانسفراز (GOAT) تنها آنزیم شناخته شده در سطح مولکولی است که قادر به آسیلاسیون گرلین است.

پروپیتید گرلین توسط آنزیم های سیگنال پیتیداز (پروهورمون کانونرتاز 1/3 یا PC1/3) و کربوکسی پیتیداز شبه B بریده می شود. آنزیم هایی که پیتید ابستاتین حاصل از پروهورمون را برش می دهند، هنوز ناشناخته اند. پری پروگرلین می تواند

بر پایه گزارش، فاکتورهای موضعی و سیستمی مایه ی رشد سلول های سرطانی در پستان زنان چاق یائسه می شود. مثبت بودن گیرنده ی استروژنی (ER) با افزایش ریسک سرطان پستان همراهی دارد. استروژن ها که به طور موضعی در بافت چربی پستان توسط آنزیم آروماتاز تولید می شود، نقش مهمی در تقویت تکثیر سلول سرطانی دارد. در این نوشتار چکیده ای از درک کنونی ما از نقش گرلین و دس-آسیل گرلین در سرطان های وابسته به هورمون به ویژه سرطان پستان بررسی می شود.

گرلین و دس آسیل گرلین

گرلین یک پپتید هورمونی 28 آمینواسیدی است، که می تواند رشد سرطان را تحت تاثیر قرار دهد. این پپتید در معده تولید می شود و به طور مرکزی در تنظیم اشتها و آزادسازی هورمون رشد کارایی دارد. گرلین اولین بار در سال 1999 در معده موش صحرایی شناسایی شد. تنها هورمون پیتیدی شناخته شده است که آسیله است. پیتید گرلین انسانی با: میزان آسیلاسیون در سرین-3 از جمله اشکال غیر آسیله، اکتانویلاته (C8:0)، دکانویلاته (C10:0)



شکل ۱. ساختار گرلین انسان و موش صحرایی (۲)

بی آنکه در ابتدا آسیله شود، بریده شده و منجر به ایجاد دِس-آسیل گرلین و ابستاتین شود.

مطالعات پیشین نشان داده اند که گرلین فرم فعال اصلی این هورمون است که از طریق گیرنده به خوبی شناخته شده گرلین (بنام گیرنده محرک ترشح هورمون رشد 1a یا GHSR1a) عمل می کند. در بسیاری از بافت ها نظیر هیپوفیز، هیپوتالاموس، معده، بافت چربی، استخوان، پروستات و همینطور در انواع تومورها نظیر سرطان تخمدان، پستان و پروستات بیان می شود. اتصال گرلین به GHSR1a منجر به فعالسازی فسفولیپاز C و تولید اینوزیتول تری فسفات و دی آسیل گلیسرول می شود که به تحریک آزادسازی کلسیم درون سلولی منتهی می شود. با این حال، مطالعات نشان داده اند که مکانیسم عمل گرلین در سلول های استرومال بافت چربی از مکانیسم عمل گرلین از طریق GHSR1a در CNS متفاوت است. مطالعات جدید اثبات کرده اند که دِس-آسیل گرلین از لحاظ بیولوژیک فعال است و احتمالاً از طریق یک گیرنده گرلین ناشناخته عمل می کند. (۱)

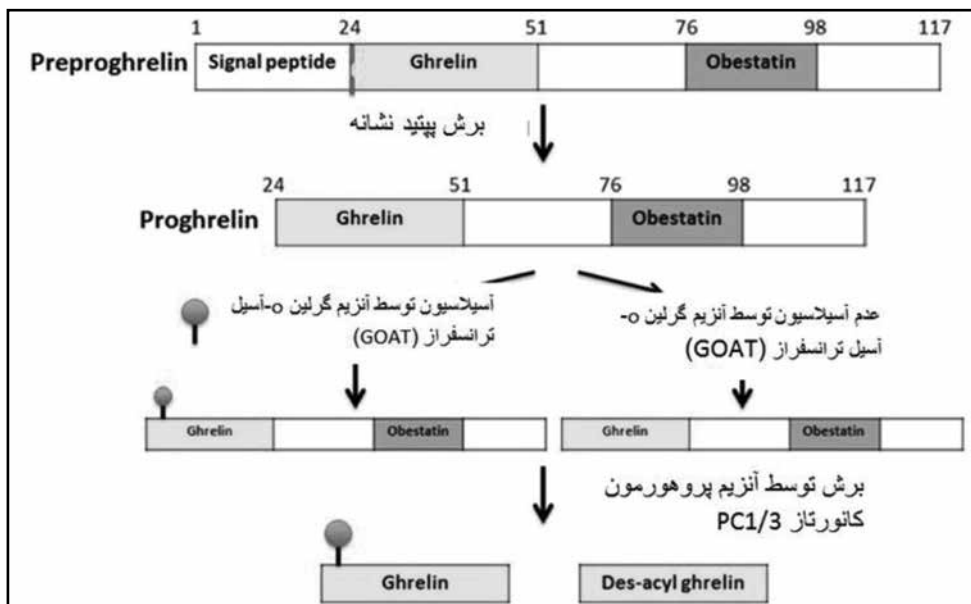
چاقی، آروماتاز، و سرطان پستان پس از یائسگی

استروژن ها از جمله ۱۷ بتا- استرادیول، نقشی برجسته در سرطان پستان دارد. در زنان، پیش از سن یائسگی، استروژن ها بیشتر در تخمدان ها ساخته می شود. در تخمدان ها پس از قاعدگی ساخت مقادیر قابل اندازه گیری استروژن ها متوقف می شوند، و سلول های استرومال بافت چربی از جمله در پستان به مکان اصلی بیوسنتز استروژن تبدیل می شوند. در زنان یائسه، تولید استروژن موضعی و استروژن های موجود در گردش خون (که گویا بیشتر از بافت چربی مشتق می شود) با تحریک تکثیر سلول های سرطانی پستان مرتبط است. آنزیم آروماتاز که با ژن CYP19A1 کد می شود، مرحله نهایی و کلیدی در بیوسنتز استروژن را از راه تبدیل آندروژن ها به استروژن ها کاتالیز می کند. این آنزیم در بافت های استروئیدساز نظیر سلول های گرانولوزا تخمدان و جفت و همینطور در بافت های غیراستروئیدساز نظیر استخوان و بافت چربی بیان می شود. ژن CYP19A1 بر روی کروموزوم 15q21.2 جا دارد و ۱۲۳ کیلوپاز است، دارای ۹ اگزون کدکننده (II-X) و یک ناحیه تنظیمی ۹۳ کیلوبازی است. پروموتورهای اختصاصی بافت برای تنظیم بیان آروماتاز از طریق برهمکنش با

پروموتور اختصاصی اگزون های اول استفاده می شود. هر یک از این پروموتورها تنظیم هماهنگ و انتخابی بافت بیان آروماتاز را تضمین می کنند. برای نمونه، در بافت چربی پستان طبیعی، بخش عمده رونوشت آروماتاز از فعالسازی پروموتور دیستال (پروموتور 1.4) ناشی می شود. این پروموتور توسط گلوکوکورتیکوئیدها در حضور سیتوکین های کلاس ۱ نظیر اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱۱، فاکتور مهاری لوسمی و انکواستاتین (OSM) M به واسطه Janus kinase-۱/ مبدل سیگنال و فعال کننده مسیر ۳ رونویسی فعال می شود. پروموتور 1.4 نیز توسط میانجی گر التهابی و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF α) از طریق مسیر پروتئین کیناز AP1 فعال شده با میتوزن فعال می شود. به طرز جالبی، پروموتور 1.4 در استخوان مورد استفاده قرار می گیرد، جایی که بیان آروماتاز در پاسخ به دگزامتازون و OSM افزایش می یابد. با این حال، در بافت چربی پستان زنان چاق و افراد دچار به سرطان پستان بخش عمده رونوشت های آروماتاز از فعالسازی هماهنگ پروموتورهای 1.3 و II ناشی می شود. نشان داده شده است که تعدادی از فاکتورهای مرتبط با چاقی از جمله میانجی گر التهابی PGE₂ و آدیپوکین لپتین از طریق این پروموتورها بیان آروماتاز را تحریک می کنند. اخیراً نشان داده شده است که هورمون مشتق از دستگاه گوارش (گرلین) و فرم غیرآسیله آن (دِس-آسیل گرلین) بیان آروماتاز را در سلول های استرومال بافت چربی مهار می کنند. (۱)

نقش های گرلین و دِس-آسیل گرلین در تنظیم اشتها، هموستاز انرژی و چاقی

اگرچه این هورمون، محرک اشتها است، در سفیدپوستان و سرخپوستان اندازه ی گرلین رابطه معکوسی با BMI دارد و در افراد دچار به دیابت نوع ۲ کاهش می یابد. همچنین افراد چاق نسبت به افراد دارای وزن طبیعی پیش و پس از خوردن غذا اندازه های گرلین پایین تری دارند. این یافته در مورد زنان چاق و نوجوانان صدق می کند. نقش گرلین در تحریک آزادسازی هورمون رشد وابسته به تنظیم هموستاز انرژی است. در موش های صحرایی دریافت کننده گرلین زیرجلدی (۲۰۰ میکروگرم) تولید گلوکز در کبد تحریک می شود، این اثر توسط دِس-آسیل گرلین مهار می شود. به گونه ای مشابه، نشان داده شده است که در موش های ناک اوت GOAT پس از مصرف وعده غذایی کم کالری



شکل ۲. پردازش و آسیلاسیون محصول ژن GHRL که به تولید گرلین و دس-آسیل گرلین منتهی می شود. (۳)

و بیان COX2 را سرکوب می کنند. COX2 آنزیم محدودکننده سرعت در بیوستتیز پروستاگلاندین سرکوبی است. تیمار اولیه ماکروفاژها با دس-آسیل گرلین اثر محیط کشت شرطی بر تحریک بیان آروماتاز در سلول های استرومال بافت چربی پستان را کاهش می دهد. (۱)

گرلین در سرطان

انجام سنجش های پیوند لیگاند در بافت غیر توموری و نئوپلاستیک پستان، نشان داده است که آنالوگ گرلین (هگزارلین) توانایی پیوند به سرطان پستان را دارد. در این باره، بالاترین افینیتی را به کارسینومای پستانی مهاجم و به خوبی تمایز یافته، را نشان داد. به طرز جالبی، این لیگاند توسط تعدادی از آنالوگ های گرلین و دس-آسیل گرلین جایگزین شد که نشان می دهد، گرلین و دس-آسیل گرلین ممکن است بر روی سلول های سرطانی پستان عمل کنند. این مورد شواهد بیشتری برای وجود سایر گیرنده های گرلین ارائه می دهد.

در یک بررسی بر روی ۵۳ بیمار زن، از جمله زنانی دارای تومورهای خوش خیم تخمدان و زنانی که دچار به سرطان تخمدان بودند، غلظت پلاسمایی گرلین آسیله در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بوده، زمانی که اندازه پلاسمایی گرلین کل مقایسه شد، هیچ تفاوتی بین

نسبت به موش های تحت تیمار با هورمون رشد یا گرلین اندازه گلوکز پایین تر است. تفاوت اثرات گرلین و دس-آسیل گرلین عمدتاً به تفاوت در گیرنده های آنها نسبت داده می شود. اثرات سودمند دس-آسیل گرلین بر روی هموستاز گلوکز منجر به ارزیابی AZP531 (مقلد و آنالوگ حلقوی دس-آسیل گرلین) در کارآزمایی های بالینی برای درمان دیابت نوع ۲ شده است. AZP531 فعالیت آگونیستی بر روی GHSR1a ندارد.

گرلین، دس-آسیل گرلین و آروماتاز

به تازگی، تاثیر گرلین و دس-آسیل گرلین بر بیان آروماتاز در سلول های استرومال چربی مورد بررسی قرار گرفت. در سلول های استرومالی چربی ایزوله در محیط کشت، گرلین و دس-آسیل گرلین (در دوز پیکومولار) در سرکوب بیان پایه و تحریک شده توسط PGE_2 و فعالیت آروماتاز دارای اثرات برابر بودند. در این سلول ها $GHSR1a$ غیر قابل شناسایی بود. همچنین مشخص شد که گرلین از تشکیل $cAMP$ جلوگیری می کند که نشان می دهد گرلین و دس-آسیل گرلین بر روی گیرنده ای غیر از $GHSR1a$ عمل می کنند و برای این گیرنده گرلین یک آگونیست است ولی دس-آسیل گرلین بر روی آن اثر آگونیستی ندارد. بیان آروماتاز در چاقی و سرطان پستان وابسته به $cAMP$ است. از اینرو، کاهش سطح گرلین در چاقی مکانیسم احتمالی برای افزایش مرتبط با چاقی آنزیم آروماتاز در پستان ارائه می دهد. همچنین، چاقی با التهاب درجه پایین مزمن و افزایش میانجی های التهابی مشتق از ماکروفاژ از جمله $TNF\alpha$ و PGE_2 در ارتباط است. گرلین و دس-آسیل گرلین فاکتورهای التهابی مشتق از ماکروفاژ از جمله $TNF\alpha$

گروه دچار به سرطان و گروه کنترل وجود نداشت. با توجه به نبود شواهد علمی برای حضور GHSR1a در تخمدان انسان، پیشنهاد نویسندگان این مقاله این است که شاید هیچ ارتباط مستقیمی بین اندازه گرلین و توسعه سرطان تخمدان وجود نداشته باشد. ولی، با نگاه به اینکه می دانیم که گیرنده های دیگری برای گرلین وجود دارد، می توان در مورد این نتیجه گیری بازنگری شود. در سرطان پروستات، با بررسی ۳۰ بیمار دچار به هیپرپلازی خوش خیم پروستات و ۵۰ شاهد، میان اندازه گرلین و توسعه یا پیشرفت سرطان هیچ ارتباطی یافت نشد. با این حال، بررسی ملاندوویچ و همکاران نشان داد که گرلین آسیله و نسبت گرلین آسیله به گرلین کل در ۱۸ بیمار دچار به سرطان پروستات نسبت به ۱۲ شاهد دچار به هایپرپلازی خوش خیم پروستات به طور معناداری بالاتر بود. اندازه کلی گرلین پلاسمایی بین گروه دچار به سرطان پروستات و گروه شاهد مشابه بود.

تا به امروز، پژوهش های کمی اندازه گرلین در گردش خون در زنان دچار به سرطان پستان و یا دارای سابقه سرطان پستان را بررسی کرده اند. در عین حال، این مطالعات بر روی اثرات درمان ها از جمله شیمی درمانی و ایزوفلاونوئیدها بر روی اندازه گرلین در گردش خون در تقابل با اندازه خونی مرتبط با ریسک ابتلا به سرطان متمرکز شده است. مطالعات متعدد نشان داده است که SNP ها در ژن گرلین با خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط هستند، همچنین یک بررسی در زنان آمریکایی دارای میزان کمی از اصل و نسب سرخپوستی نشان داد که SNP ها در ژن گرلین با مرگ و میر وابسته به سرطان پستان مرتبط است. با این حال، با توجه به عدم وجود داده های کاربردی، تعیین علت با این یافته ها دشوار است.

برپایه ی گزارش هایی، گرلین در برخی از سرطان های وابسته به هورمون، اثرات تکثیری دارد، در حالی که در سایر سرطان ها، اثرات ضد- تکثیری دارد. بنابراین، ناهمگونی میان سرطان ها موجب گسترش پاسخ ها به گرلین و دس- آسیل گرلین می شود.(۱)

پیچیدگی محور گرلین در سرطان

پژوهش های *in vitro* نشان داده اند که گرلین می تواند اثرات تکثیری و ضد تکثیری داشته باشد. گرلین رشد انواع رده های سلول سرطانی مشتق از آندومتر، پروستات و پستان را تحریک می کند.

برعکس، نشان داده شده است که گرلین مانع از رشد سرطان ریه، سرطان پروستات و رده های سلولی سرطان پستان می شود.

در رده سلولی سرطان پستان انسان با گیرنده استروژن مثبت (MCFV)، گرلین در غلظت ۰ تا ۱۰۰۰ نانومولار هیچ تاثیری بر تکثیر سلول نداشته، در حالی که کاسونی و همکاران نشان دادند که گرلین، دس- آسیل گرلین و همینطور تعدادی از مقلدهای گرلین به طور معناداری تکثیر سلولی را مهار می کنند. این اثر در ER + T4VD و رده سلولی سرطان پستان منفی- سه گانه (MDA-MB-231) نیز دیده شده است، در گزارش گروه های دیگر آمده است، که گرلین در غلظت ۱۰ و ۱۰۰ نانومولار تکثیر سلولی MDA-MB-231 را تحریک می کند. تفاوت در شرایط کشت یا رده های سلولی مورد استفاده ممکن است در این اختلاف نقش داشته باشد. برای نمونه، افزودن ۴- (۲- آمینواتیل) بنزن- سولفونیل فلوراید هیدروکلرید (AEBSF)، در بررسی انجام شده توسط جفری و همکاران ممکن است از تبدیل گرلین به دس- آسیل گرلین جلوگیری کند، در حالی که اثرات مشاهده شده در پاسخ به گرلین در غیاب AEBSF در مقاله کاسونی و همکاران ممکن است، در واقع پاسخ به دس- آسیل گرلین بوده باشد.

افزون بر بیان شناخته شده آن در معده، گرلین در بسیاری از بافت های دیگر از جمله تومورهای پستان تولید می شود. بیماران دچار به سرطان پستان با تومورهایی که گرلین را بیان می کنند، در مقایسه با کسانی که گرلین را بیان نمی کنند، ۲،۵ تا ۳ برابر ریسک کمتری برای عود سرطان یا مرگ مرتبط با سرطان پستان دارند. همچنین، ژن گرلین می تواند تحت آلترناتیو اسپلایسینگ قرار گیرد و انواع رونوشت در سرطان پستان و پروستات در پی داشته باشد. در پستان، واریانتهی از محصول ژن گرلین شناسایی شده است که شامل ایترون ۱ (واریانته - In1) با ۱۲ آینوسید ابتدایی حفاظت شده و انتهای C متنوع است و در بافت هایی که در آن GOAT بیان می شود، دیده می شود و مقدار آن در بافت توموری نسبت به بافت نرمال افزایش می یابد. اگر چه GHSR1a واسطه بسیاری از عملکردهای اندوکرینی گرلین است، GHSR1a در چندین رده سلول سرطان پستان از جمله سلول های MCFV و MDA-MB-231 وجود ندارد و این سلول ها در شرایط *in vitro* به دس- آسیل گرلین پاسخ می دهند. افزون بر این، به تازگی نشان داده شده که گرلین و دس- آسیل

پیچیده و تحریک حرکات دستگاه گوارش نقش دارند. در مورد تومور نورواندوکراین، گزارش شده است که ترشح موتیلین همچنین در کبد و متاستاز استخوان، و بیان موتیلین در متاستاز کبد بیشتر می باشد. با توجه به گزارش های قبلی از اثرات واسطه گرلین در تومور مغزی، این نشان می دهد، این دو پپتید با یکدیگر روی متاستاز مغز اثر می گذارند.(۴)

نتیجه گیری

سرطان های پستان مرتبط با چاقی، بیشتر وابسته به استروژن هستند. افزایش بیان آروماتاز در بافت چربی پستانی افراد چاق دارای التهاب، در سرطان نقش دارد. در بعضی موارد، کاهش اندازه گرلین و دس-آسیل گرلین می تواند بازدارنده ی مهار بیوستنز استروژن و تکثیر شود. توانایی گرلین و دس-آسیل گرلین برای کاهش تولید استروژن و رشد سرطان پستان. به هرروی شاید گرلین (یا مقلدهای گرلین/ دس-آسیل گرلین) بتواند در آینده نقش درمانی بسزایی در درمان سرطان به عهده گیرد.

منبع

1-Au CC, Furness JB and Brown KA. Ghrelin and Breast Cancer: Emerging Roles in Obesity, Estrogen Regulation, and Cancer. Front. Oncol. 2017; 6:265.

2-Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. Physiol Rev. 2005; 85:495-522.

3-Frago LM, Baquedano E, Argente J, Chowen JA. Neuroprotective actions of ghrelin and growth hormone secretagogues. Front Mol Neurosci. 2011; 4:23.

4-Tsung-Chieh Lin a, Michael Hsiao. Ghrelin and cancer progression. BBA.2017; 1868,1,51-57.

گرلین در غیاب GHSR1a بیان آروماتاز را مهار می کنند که نشان می دهد گرلین ممکن است از طریق یک گیرنده ناشناخته در پستان عمل کند. یکی دیگر از ایزوفرم های GHAR (GHSR1b) شناسایی شده است. این ایزوفرم یک ساختار کوتاه شده (۵- ترانس ممبران) دارد و پیشنهاد شده است که یک فرم غیر عملکردی از GHSR است. مشخص شده است که GHSR1b در رده های سلولی سرطان ریه از جمله LC319 و PC14، در اپیتلیوم بافت های سرطان پستان و در رده های سلولی سرطان پستان از جمله MDA-MB-231، MCF7، T47D و MDA-MB-435 بیان می شود. همچنین، این ایزوفرم در هیپرپلازی خوش خیم پروستات، رده های سلولی اریترولوئوسمی انسان، سلول های سرطانی کولورکتال، قشر آدرنال انسان و در تومورهای خوش خیم و بدخیم آدرنوکتوریکال شناسایی شده است. به طور جالبی، GHSR1a و GHSR1b در تمام بافت ها و تومورهایی که در آنها گرلین بیان شده است بیان نمی گردند. بنابراین، نقش گرلین و دس-آسیل گرلین بین سرطان ها متفاوت است. برای بهره گیری از اثرات مهار قوی (اثرات ضد- تکثیری)، که آنها گاهی اوقات اعمال می کنند باید خصوصیات آنها در هر سرطان مشخص شود و به یک رویکرد فردی برای درمان با ترکیباتی که مقلد اثرات مهار گرلین یا دس-آسیل گرلین هستند نیاز است.(۱)

گرلین و موتیلین در متاستاز سرطان

گرلین و موتیلین متعلق به خانواده پپتیدها هستند. گیرنده های اختصاصی آنها دارای ۵۰ درصد توالی یکسان اسیدامینه است. از نظر فیزیولوژیکی، گرلین و موتیلین در مهاجرت موتورهی

کتاب "تاریخچه موفقیت های برنامه مالاریا در جمهوری اسلامی ایران" منتشر شد

بهداشت عمومی که بسیار غم انگیز بود، به طوری که سایر موارد را تحت الشعاع قرار می داد، صورت پذیرفت. مالاریا بیماری آندمیک گسترده ای در ایران با عمری حداقل ۳۰۰۰ ساله بوده است. این نگرانی وجود دارد که موارد وارد، پروسه حذف مالاریا را به تعویق بیندازد اما با وجود سرمایه های پایدار و اقدامات بیشتر، به منظور هدف گیری تبادلات جمعیتی، این شانس وجود دارد تا ایران، قبل یا تا سال ۲۰۲۵ به وضعیت عاری از مالاریا نایل شود. آخرین گزارش ها حاکی از این است که موارد محلی مالاریا در سراسر کشور برای اولین بار در سال ۲۰۱۸ به صفر رسیده است.

به منظور نشان دادن فعالیت و دستاوردهای چندین ساله برنامه مالاریا در ایران، اداره مالاریا مرکز مدیریت بیماری های واگیر اقدام به جمع آوری مستندات برنامه کشور با همکاری دفتر سازمان بهداشت جهانی، کتابی تحت عنوان "تاریخچه موفقیت های برنامه مالاریا در جمهوری اسلامی ایران" منتشر نموده است. این کتاب شامل مباحثی همچون مطالعات، اقدامات مداخله ای، برنامه های کنترلی، ریشه کنی و حذف مالاریا بوده و وضعیت پراکندگی بیماری را در کشورمان از سال های ۱۹۴۹ تا ۲۰۱۷ را نشان می دهد. کنترل مالاریا در ایران، تلاش های یک ملت در طول سه چهارم قرن است. این اقدامات به منظور رهایی از معضل