

## اثرات تاموکسیفن ، استاتین و واکسن بر سرطان سینه

تاریخ : ۱۴۰۱/۰۳/۲۳

ارائه دهنده : سید رضا حسینی برایجانی

استاد راهنما : دکتر مریم هرمزی

مقدمه :

سرطان سینه شایع ترین سرطان در بین زنان و عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان است و تقریباً ۷۰ درصد از سرطان های پستان گیرنده استروژن (ER) مثبت هستند آنتاگونیست ER مانند تاموکسیفن به عنوان یک داروی کمکی در بیماران ER مثبت استفاده میشود مشکل زمانی ایجاد میشود که تقریباً ۴۰ درصد بیماران که تاموکسیفن دریافت میکنند مقاومت ایجاد میشود مطالعات اخیر نشان میدهد که وضعیت سلول های سرطانی بر حساسیت آن ها به داروهای شیمی درمانی تاثیر نماید و سلول های سرطانی متابولیسم خود را مجدداً برنامه ریزی میکنند تا به فنوتیپ مقاوم تبدیل شوند

دومین مرگ و میر را بعد از سرطان ریه در جهان محسوب میشود و هر ساله طبق گزارش سازمان ملل ۲.۱ میلیون نفر به سرطان سینه مبتلا میشوند در سال ۲۰۱۸ ، ۶۲۷.۰۰۰ خانم د ر اثر سرطان سینه جان خود را از دست داده اند

قرار گرفتن طولانی مدت در معرض استروژن یک عامل خطر مهم در رشد سینه است مکانیسم هایی که استروژن ها باعث افزایش بروز سرطان سینه می شوند به طور کامل شناخته نشده است و موضوع بحث و مجادله است

استروژن ها به گیرنده هسته ای خاصی ، که گیرنده استروژن (ER) نامیده میشود متصل میشود که محرک قوی برای تکثیر سلول های غدد پستان است خطر جهش DNA را افزایش می دهد. مدیریت درمانی بیماران مبتلا به ER مثبت شامل استفاده از استراتژی های غدد درون ریز است که به دنبال مسدود کردن ER با آنتی استروژن ها مانند تاموکسیفن (TAM) یا کاهش در دسترس بودن لیگاند (استروژن) استفاده میشود یا با سرکوب غدد جنسی در زنان قبل از یائسگی (تخمندان) یا با استفاده از مهار کننده های آروماتاز (AIS) در زنان یائسه این استراتژی ها هم برای سرطان پستان اولیه و هم متاستاتیک اجرا می شود با این حال ، همه بیماران به درمان غدد درون ریز TAM پاسخ نمی دهند و علاوه بر این ، بیمارانی که در ابتدا به درمان پاسخ می دهند می توانند در برابر این بیماری مقاومت کنند

ER ها در ایجاد و پیشرفت سرطان سینه بسیار نقش دارند. بیشتر اثرات ۱۷-استرادیول (E2) از طریق دو گیرنده هسته ای آن ایجاد می شود  $ER\alpha$  و  $ER\beta$  گفته میشود

ERها به خانواده پروتئین های هسته ای متصل به DNA تعلق دارند مکانیسم فعالیت گیرنده از طریق مسیر سیگنالینگ ژنومی زمانی که ۱۷ استرادیول به گیرنده متصل میشود و باعث بیان ژن ها میشود از طریق اتصال غیر مستقیم و تعاملات پروتئینی و فاکتور های رونویسی مثل SP1 – AP1 انجام میشود

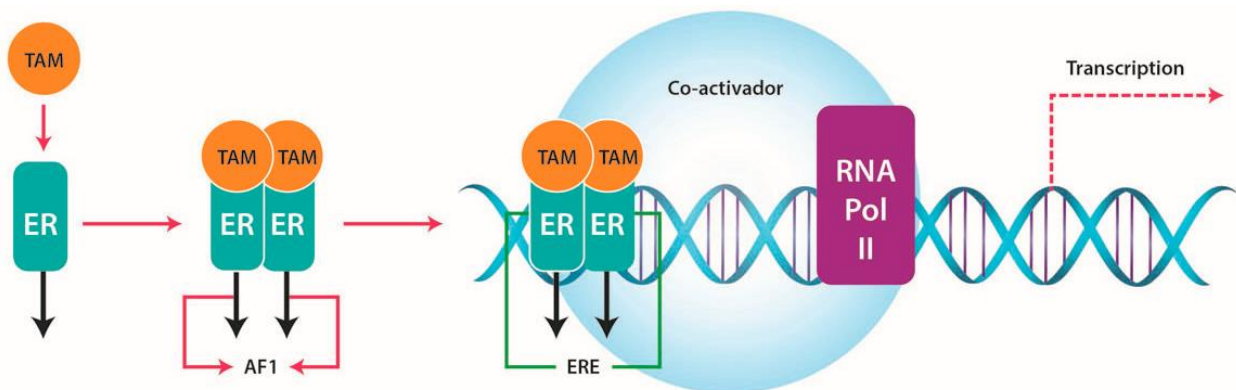
در بافت طبیعی پستان ، ERβ به عنوان گیرنده غالب نقش دارد ، اما در طول سرطان زایی مقدار ERβ کاهش می یابد در حالی که مقدار ERα افزایش می یابد. بنابراین ، ERβ به عنوان یک ژن سرکوب کننده تومور در سرطان سینه عمل کرد بیشتر ERهای موجود در تومورهای پستان ERα هستند. علاوه بر این ، سطوح بالای این گیرنده در اپیتلیوم خوش خیم پستان خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش می دهد

تاموکسیفن یک آنتی استروژن غیر استروئیدی با فعالیتهای مخلوط آگونیست/آنتاگونیست ER است. معرفی آن نشان دهنده یک درمان پیشگام برای درمان سرطان پستان ERα مثبت است و از آن زمان تاکنون به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است.

فعالیت TAM به میزان E2 در گردش خون بستگی دارد ، که در زنان قبل از یائسگی بیشتر و در زنان یائسه کمتر است.

TAM در حال حاضر به عنوان یک تعدیل کننده گیرنده استروژن انتخابی (SERM) طبقه بندی می شود تانوکسیفن به طو رقابتی به ER ها متصل می شود و در نتیجه رونویسی ژن وابسته به E2، تکثیر سلولی و رشد تومور را مهار می کند.

ثابت شده است که TAM خطر ابتلا به سرطان پستان ERα مثبت را در زنان قبل یا بعد از یائسگی حداقل ۵۰ کاهش می دهد



توضیح این عکس : بعد از اتصال تاموکسیفن به گیرنده کمپلکس TAM-ER به صورت همو یا هترو دایمر ایجاد می شود و به هسته سلول منتقل می شود و باعث فعال شدن دومین فاکتور فعال سازی ۱ (AF1) و مهار دومین فاکتور فعال سازی ۲ (AF2) می شود. به دنبال این، دایمر TAM-ER به DNA در توالی های

پالیندروم ERE (estrogen response element) در ناحیه پروموتور ژن‌های پاسخ‌دهنده E2 متصل می‌شود. رونویسی ژن (های) واکنشی E2 ضعیف می‌شود زیرا دومین وابسته به لیگاند AF2 غیرفعال است. دایمر TAM-ER به DNA در توالی عنصر پاسخ استروژن (ERE) در ناحیه پروموتور ژن‌های E2 Responsive متصل می‌شود. رونویسی از این ژنها انجام نمی‌شود

### متابولیسم تاموکسیفن :

TAM به طور گسترده در کبد و به میزان کمتری به صورت موضعی در پستان متابولیزه می‌شود دفع اصلی از طریق صفرا و مدفوع انجام می‌شود

آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) واسطه تبدیل زیستی TAM به چندین محصول اولیه و ثانویه ، عمدتاً از طریق دمتیلاسیون و هیدروکسیلاسیون می‌باشد.

اندوکسیفن و 4-OH-TAM دارای قدرت بالاتری نسبت به ترکیب اصلی هستند و پیشنهاد شده است که این متابولیت‌ها ممکن است مسئول اثرات ضد توموری TAM باشند.

تاموکسیفن و متابولیت آن با اتصال به گیرنده استروژن مانع از فعالیت استرادیول میشود کاهش فعالیت رونویسی ER ها منجر به تضعیف رشد تومور می‌شود، زیرا ژن‌های تنظیم شده توسط E2 در تکثیر، رگزایی و ضد آپوپتوز نقش دارند.

اندوکسیفن متابولیت اصلی برای پاسخ به فعالیت تاموکسیفن در *in vivo* است به نظر می‌رسد که اثرات متفاوتی بر روی دو گیرنده ER دارد این ER را تثبیت می‌کند، هتروداایمریزاسیون گیرنده را تقویت می‌کند و اثرات بازدارندگی بر بیان ژن‌های هدف را افزایش می‌دهد. اندوکسیفن  $ER\alpha$  را برای تخریب پروتئازومی در سلول‌های سرطان سینه هدف قرار می‌دهد

### TAM Resistance :

$ER\alpha$  در 70 تا 80 درصد از تومورهای سینه بیان می‌شود و مثبت بودن  $ER\alpha$  یک پیش‌بینی کننده خوب برای پاسخ خوب به درمان TAM است. بیماران با سطوح بالاتر  $ER\alpha$  (تومورهای مثبت  $ER\alpha$ ) در مقایسه با بیماران با بیان گیرنده پایین ، مزایای بیشتری برای درمان TAM نشان می‌دهند. بیماران مبتلا به تومورهای منفی  $ER\alpha$  بدون پاسخ در نظر گرفته می‌شوند ، اگرچه 5 تا 10 درصد از آنها از درمان کمکی TAM سود می‌برند.

علت‌های مقاومت به تاموکسیفن عبارت است از :

۱. Loss of  $ER\alpha$  Expression : بیان کم ER عمدتاً با متیلاسیون اشتباه مناطق CpG و افزایش

داستاسیلاسیون هیستون‌ها همراه است ، که منجر به ساختار نوکلئوزومی فشرده تری می‌شود که رونویسی را محدود می‌کند.

۲. ER $\alpha$ \_ Mutations : همچنین گزارش شده است که یک جایگزین اسید آمینه در تبدیل لیزین ۳۰۳ به آرژنین ایجاد شده است جالب توجه است که به نظر می رسد جهش های ER  $\alpha$  اغلب در بیماران که قبلاً تحت درمان هورمونی قرار گرفته اند ایجاد می شود

#### عوارض جانبی :

سایر عوارض جانبی تاموکسیفن شامل گرگرفتگی، دیسپارونی، افسردگی، آب مروارید، افزایش وزن و کاهش استخوان در زنان قبل از یائسگی است

نشان داده شده است که تاموکسیفن خطر حوادث قلبی عروقی از جمله ترومبوز وریدی، آمبولی ریه و سکته مغزی و افزایش خطر ابتلا به سرطان آندومتر را افزایش می دهد.

❖ زنان که در معرض خطر ابتلا به سرطان سینه هستند، احتمال خطر ابتلا به بیماری قلبی، چاقی و دیابت نوع ۲ نیز مواجه هستند.

تلاش های کنونی بر یافتن استراتژی های پیشگیری جایگزین متمرکز شده اند که نه تنها سرطان سینه را کاهش می دهند، بلکه خطر ابتلا به بیماری های قلبی متابولیک را نیز کاهش می دهند. استراتژی های بالقوه شامل ورزش، آسپرین و متفورمین است.

#### متفورمین :

برای درمان تخمدان پلی کیستیک و دیابت بارداری تایید شده است مهم ترین عارضه جانبی بالقوه اسیدوز لاکتیک است، در نتیجه متفورمین در افراد مبتلا به بیماری کلیوی و/یا کبدی تجویز نمی شود.

❖ در یک مطالعه گذشته نگر بر روی زنان مبتلا به سرطان سینه که شیمی درمانی نئوادجوانت دریافت کردند، افرادی که متفورمین مصرف کردند، نسبت به بهبودی کامل پاتولوژیک بالاتری داشتند.

❖ مطالعات مبتنی بر جمعیت شواهدی را ارائه می دهد که نشان می دهد بروز سرطان و مرگ و میر در افراد مبتلا به سرطان که متفورمین مصرف کرده اند کاهش یافته است. در یک متآنالیز در سال ۲۰۱۴، افرادی که متفورمین مصرف می کردند، کمتر دچار سرطان سینه می شدند.

❖ دیابت نوع ۲ برای افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه در زنان به خوبی تثبیت شده است.

❖ جذب در روده کوچک متفورمین بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود و نیمه عمر آن بین ۴ تا ۸ ساعت است.

❖ متفورمین باعث افزایش اکسیژن داخل سلولی می شود. که در نتیجه هیپوکسی تومور را کاهش دهد

## واکسن :

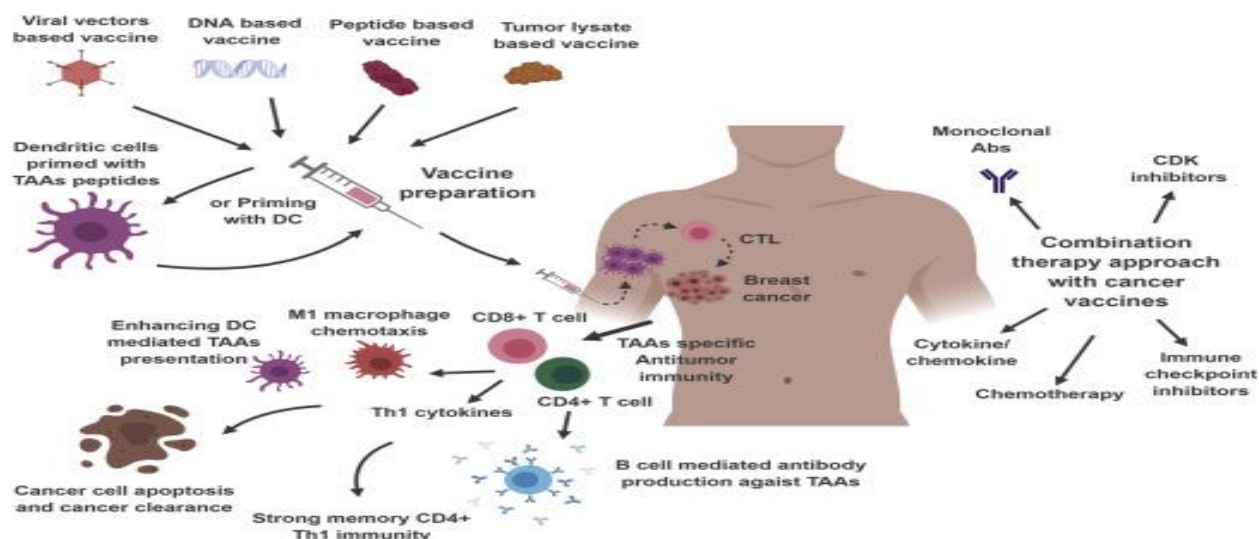
هدف این مطالعه بررسی داده های فعلی در مورد واکسن برای پیشگیری اولیه سرطان و پیشگیری از عود سرطان پستان و همچنین استفاده بالقوه از واکسن با سایر روش های درمانی درمان استاندارد کنونی سرطان پستان اغلب نیازمند رویکرد چند وجهی با جراحی ، پرتودرمانی ، شیمی درمانی ، شیمی درمانی سیتوتوکسیک و درمان هورمونی موثر می باشد و همچنین شناخته شده است که چندین اثر جانبی هم دارد و علاوه بر این در بیشتر موارد به استثنای درمان هورمونی در وهله اول کمک چندانی به پیشگیری از بیماری نمیکند

واکسن ابزاری شناخته شده و مقرون به صرفه میباشد که برای پیشگیری از بیماری استفاده می شود و توانایی آن در پیشگیری از سرطان که اخیرا برای سرطان ناشی از عوامل عفونی مانند عوامل ویروسی پاپیلومای انسانی نشان داده شده است

گیرنده های HER2,3 که از خانواده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی هستند که در رشد سلول ، تکثیر ، زنده مانی و تمایز دخالت دارد بیان بیش از حد و فعال سازی آبخار و سیگنالینگ منجر به تکثیر سرطان پستان و مقاومت به آپوپتوز و رگ زایی ، تهاجم و سرعت متاستاتیک افزایش می یابد آنتی بادی مونوکلونال ترانستوزوماب ، پروتوزوماب در حال حاضر درمان موجود برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان با بیان بیش از حد HER2 می باشد . لاپاتینیب درمان دیگری است واکسن های پیشگیرانه : استراتژی این نوع واکسن ها برای سرطان سینه پیشگیری از پیشرفت احتمالی سرطان پستان از ضایعات پیش بدخیم اولیه پیشنهاد شده است با این حال مشکل اصلی در ساخت واکسن های پیشگیرانه ، ایجاد عوارض خود ایمنی است

## **: $\alpha$ - Lactalbumin**

یک پروتئین خاص پستان است که فقط در دوران شیر دهی بیان میشود ولی در بافت طبیعی پستان یافت نمیشود این پروتئین در حدود ۶۰ درصد از سرطان سینه به میزان زیادی بیان میشود از این پروتئین برای ساخت این نوع واکسن میتوان بهره برد که مکانیسم عمل از طریق تولید اینترفرون گاما و سلول سیتوتوکسیک CD8 افزایش می یابد و ایمنی قوی در برابر توسعه تومور ایجاد میکند



واکسن‌های سرطان پستان می‌توانند شامل واکسن‌های مبتنی بر ناقل ویروسی، مبتنی بر DNA، مبتنی بر پپتید، مبتنی بر لیز تومور یا مبتنی بر سلول‌های دندریتیک باشند. واکسن‌های سرطان پستان باعث در معرض قرار گرفتن TAA به سلول‌های CD8 و CD4 می‌شوند، که یک پاسخ ایمنی ضد تومور ایجاد می‌کند. Th1 ایمنی اختصاصی مربوط به TAA که می‌تواند کموتاکسی ماکروفاژها را به ریزمحیط تومور القا کند، که از رگ زایی و تهاجم سرطان سینه جلوگیری می‌کند علاوه بر این، سیتوکین‌های Th1 توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک تولید می‌شوند سلول‌های Th1 و CD41 و سلول‌های T کشنده طبیعی روی سلول‌های سرطانی عمل می‌کنند تا رشد تومور را مهار کرده و تهاجمی آن‌ها را ریشه کن کنند. برخی از واکسن‌ها می‌توانند تولید آنتی‌بادی با واسطه سلول‌های B علیه TAAs را فعال کرده و پاسخ ایمنی Th1 و CD41 را برای جلوگیری از عود تومور در بیماران مبتلا به سرطان سینه ایجاد کنند.

### استاتین :

استاتین‌ها ممکن است به طور مستقیم بر سلول‌های تومور به چهار روش اصلی تأثیر بگذارند: (۱) سرکوب رشد، (۲) القای آپوپتوز، (۳) اثرات ضد تهاجمی و ضد متاستاتیک، و (۴) اثرات ضد رگ زایی.

مطالعات قبلی در شرایط آزمایشگاهی نشان داده‌اند که استاتین‌ها می‌توانند تکثیر سلول‌های سرطانی را با القای توقف G0/G1 یا G2/M متوقف کنند. نشان داده شده است که استاتین‌ها سطح پروتئین‌ها، پروتئین‌های ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 و Bcl-xL را کاهش می‌دهند. نشان داده شده است که استاتین‌ها فعال‌سازی مولکول‌های طرفدار آپوپتوز مانند Bad، Bax و Caspases 3، 8، و 9 را تنظیم می‌کنند.

استاتین‌ها اثرات دو فازی بر روی رگ زایی دارند - اثرات ضد رگ زایی در غلظت‌های پایین (نانومولار)، اثرات ضد رگ زایی در غلظت‌های بالاتر (میکرومولار).

استاتین‌ها با کاهش فعالیت اتصال اینتگرین، چسبندگی سلول‌های سرطانی به هر دو پروتئین ECM را مسدود می‌کنند. به طور مشابه، استاتین‌ها E-سلکتین را روی سلول‌های اندوتلیال تومور کاهش می‌دهند، که چسبندگی و تهاجم سلول‌های تومور را از طریق یک مانع اندوتلیال کاهش می‌دهد.

شایع‌ترین عوارض جانبی مرتبط با مصرف استاتین شامل بافت‌های ماهیچه‌ای است که شدت آن از میالژی تا رابدومیولیز کشنده متغیر است.

**Table 1** The influence of statin therapy on cancer incidence, recurrence, and mortality

Cancer type	The effect of statin therapy on cancer		
	Incidence	Recurrence	Mortality
Breast	↔	↔ (Hydrophilic statins) ↓ (All or lipophilic statins)	↔ (Hydrophilic statins) ↓ (All or lipophilic statins)
Prostate	↔	↔ (Radical prostatectomy) ↓ (Radiotherapy)	↓ (All, lipophilic, or hydrophilic statins)
Lung	↔	↔ (Pravastatin) ↓ (All statins)	↔ (Pravastatin) ↓ (All statins)
Colorectal	↔	↓ (All statins)	↓ (All statins)
Primary liver	↓ (All Statins)	↓ (All statins or pravastatin)	↓ (All statins or pravastatin)

The influence of statins on cancer incidence, recurrence, and mortality for breast, prostate, lung, colorectal, and primary liver cancer. ↔ = no effect, ↓ = reduction. All statins, hydrophilic statins, and lipophilic statins refer to studies that were conducted examining patients taking any statin, any hydrophilic statin, or any lipophilic statin, respectively