

**چکیده/** رسپتورهای استروئیدی، فاکتورهای رونویسی وابسته به لیگاند می‌باشند. این رسپتورها زیرخانواده‌ای از ابرخانواده رسپتورهای هسته‌ای می‌باشند. اعتقاد بر این است که رسپتورهای هسته‌ای از یک رسپتور اجدادی مشترک در طی تکامل مشتق شده‌اند و همگی دارای ساختاری مشترک، شامل پنج ناحیه اصلی می‌باشند. این رسپتورها از نظر عملکرد به دو گروه رسپتورهای همودایمر و هتروداایمر تقسیم می‌شوند. این رسپتورها بر اساس جایگاه خود در هسته یا سیتوپلاسم از طریق مسیرهای متفاوتی فعال می‌گردند. مطالعات اخیر نشان دهنده تنظیم miRNAها بوسیله رسپتورهای استروئیدی و متقابلاً کنترل بیان و عملکرد رسپتورهای استروئیدی توسط miRNAها می‌باشد. در این مطالعه، مکانیسم‌های مولکولی این رسپتورها، ارتباط آن‌ها با miRNAها و بیماری‌های ژنتیکی مرور شده است.

**واژگان کلیدی:** رسپتورهای استروئیدی؛ فاکتورهای رونویسی؛ مکانیسم مولکولی؛ بیماری‌های ژنتیکی؛ microRNAs.

اسید  $\alpha$ ،  $\beta$ ،  $\gamma$  و  $\text{RXR}\alpha$  و  $\text{RXR}\beta$  و افزایش‌دهنده‌های پراکسی زومی. (۲) رسپتورهای که هنوز لیگاند خاصی برای آنها شناسایی نشده است (۲).

براساس طبقه‌بندی‌های جدید، رسپتورهای هسته‌ای به عنوان یک خانواده بزرگ حاوی ۴۸ رسپتور مطرح می‌شوند که دارای ۷ زیرخانواده یا subfamily می‌باشند (۳). حضور رسپتورهای هسته‌ای در انواع گسترده‌ای از فرآیندهای پیچیده زیستی و بیماری‌ها، آن‌ها را به اهداف دارویی مهمی تبدیل نموده است. به همین جهت مطالعه این رسپتورها و یافته‌های جدید مرتبط با آن‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۴) (جدول ۱).

عقیده بر این است که این گروه از رسپتورهای هسته‌ای از یک رسپتور اجدادی مشترک مشتق شده‌اند. رسپتور اجدادی یک فاکتور رونویسی بوده که در طی تکامل توانایی اتصال به لیگاند و تشکیل همودایمر و هتروداایمر را بدست آورده است (۳و۵). به علاوه، این رسپتور اجدادی کاملاً وابسته به اتصال به لیگاند بوده و در طی تکامل برای لیگاندهای ویژه‌ای، اختصاصیت پیدا کرده است و انواع

## مقدمه

ابرخانواده‌ی رسپتورهای استروئیدی فاکتورهای رونویسی وابسته به لیگاند و انعطاف‌پذیری هستند که به صورت آلوستریکی تنظیم می‌شوند (۲و۱). این رسپتورها، گیرنده‌های هسته‌ای برای طیفی از مولکول‌های هورمونی و غیرهورمونی می‌باشند که در جدول شماره ۱ مشخص شده‌اند. به طور کلی این رسپتورها به دو گروه تقسیم می‌شوند:

(۱) رسپتورهایی با لیگاند شناخته شده، که لیگاند این رسپتورها عبارت است از: گلوکوکورتیکوئید، مینرالوکورتیکوئید، پروژسترون، آندروژن، استروژن، ویتامین D، تیروئید  $\alpha$  و  $\beta_1$  و  $\beta_2$ ، رتینوئیک

\* صادق ولیان بروجنی، PhD

استاد ژنتیک، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان

پست الکترونیک: svallian@biol.ui.ac.ir

تلفکس: ۰۳۱۱-۷۹۳۲۴۵۶

تاریخ دریافت: ۹۱/۰۶/۲۵. تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۸/۲۰

**جدول ۱:** انواع رِسپتورهای استروئیدی

Known Ligand	Orphan Receptors
Glucocorticoid	hERR1
Mineralocorticoid	hERR2
Progesterone	Coup/ear-3
Androgen	Ear-2/H-2RII BP
Estrogen	NuGF1-B/TR3
Vitamin D	erbA $\alpha$ 2 and 3
Thyroid $\alpha, \beta$	Rev-erbA $\alpha$ /ear1
Retinoic acid $\alpha, \beta, \gamma$	TR2
RXR $\alpha$ and $\beta$	
Proximosome proliferators	

رِسپتورهای این ابرخانواده را ایجاد نموده است (۶ و ۷). این رِسپتورها براساس جایگاه خود به دو گروه تقسیم می‌شوند: (۱) رِسپتورهای هسته‌ای که در سیتوپلاسم قرار دارند، (۲) رِسپتورهای هسته‌ای که در هسته قرار دارند (۷).

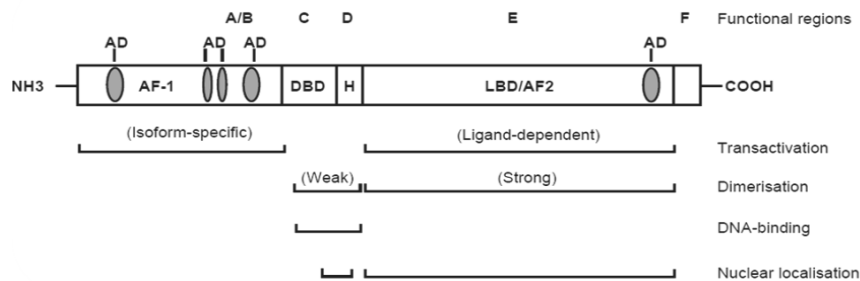
**ساختار رِسپتورهای هسته‌ای**

یک ساختار مشترک برای تمامی رِسپتورهای هسته‌ای شامل رِسپتورهای هورمون‌های استروئیدی، رِسپتورهای هورمون تیروئیدی، رِسپتورهای رتینوئیک اسید و سایرین مطرح می‌شود (شکل ۱). در این رِسپتورها پنج ناحیه اصلی وجود دارد که عبارتند از: (۱) یک انتهای آمینی متغیر (A/B)، (۲) دمین متصل شونده به DNA (DBD) (حفاظت شده، که ناحیه C هم نامیده می‌شود، (۳) یک ناحیه لولایی (D، ۴) ناحیه E محافظت شده که دارای دمین

متصل شونده به لیگاند (LBD) می‌باشد، (۵) در انتهای کربوکسیلی برخی از رِسپتورهای هسته‌ای ناحیه F وجود دارد که عملکرد آن مشخص نمی‌باشد (۸ و ۹) (شکل ۱).

**عملکرد رِسپتورهای هسته‌ای**

ابرخانواده رِسپتورهای استروئیدی، فاکتورهای رونویسی وابسته به لیگاند می‌باشند و همانند سایر فاکتورهای رونویسی برای تنظیم بیان ژن‌ها به دمین متصل شونده به DNA (DBD) نیاز دارند. این رِسپتورها با عناصر پاسخ‌دهنده به هورمون<sup>۲</sup> (HRE) که در واقع عناصر تشدیدکننده‌ای (enhancer element) در ناحیه تنظیمی ژن‌های القاشونده بوسیله استروئیدها می‌باشند، میانکنش می‌دهد (۱۰ و ۱۲). HRE‌ها به صورت تقارن دوتایی بوده و این رِسپتورها همانند سایر Transactivatorها، به صورت دimer به HRE متصل می‌شوند. توالی HRE در رِسپتورهای گلوکوکورتیکوئید و استروژن به صورت توالی‌های تکرارشونده معکوس شش جفت‌بازی می‌باشد، که توسط سه جفت باز از هم جدا شده‌اند. این رِسپتورها به صورت متقارن به DNA متصل می‌شوند. برخی از عناصر پاسخ‌دهنده مانند، HREهای رِسپتورهای ویتامین D، رِسپتورهای تیروئیدی و رِسپتورهای اسیدرتینوئیک، به صورت توالی‌های تکرارشونده مستقیم می‌باشند و توسط ۳-۵ جفت باز از یکدیگر جدا شده‌اند. این گروه از رِسپتورهای استروئیدی به صورت هترودimer هستند و دارای یک مونومر مشترک به نام RXR می‌باشند. به عنوان مثال، می‌توان به RXR-RAR، RXR-VDR اشاره نمود به طور کلی این رِسپتورها براساس نوع دیمری که تشکیل می‌دهند به دو گروه همودimer و هترودimer تقسیم می‌گردند (۹ و ۱۱ و ۱۴).

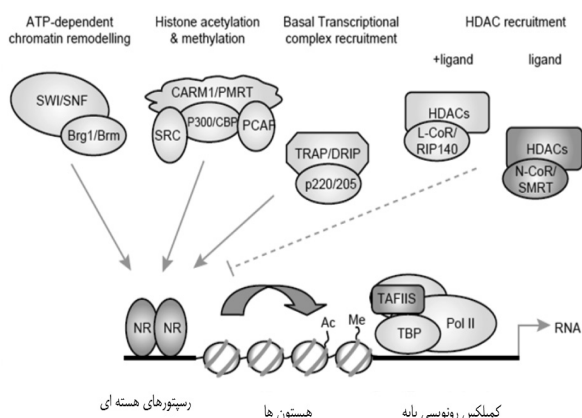


شکل ۱: ساختار رِسپتورهای استروئیدی

1. DNA Binding Domain  
2. Hormone response element

خانواده DRIP/TRAP، کمپلکس SW1/SNF (۲).

رستپوره‌های استروئیدی علاوه بر فعال نمودن ژن‌ها، می‌توانند از طریق اتصال به HRE‌های منفی، به روش وابسته به لیگاند منجر به مهار بیان ژن‌های هدف گردند. مهار رونویسی از طریق جذب کمپلکس‌های کمک مهارکننده بر روی پروموتور ژن‌های هدف انجام می‌شود (۱۷). کمپلکس حاوی NR-COR<sup>v</sup> و SMRT<sup>a</sup> و کمپلکس LIP140 و L-COR از انواعی از کمپلکس‌های کمک مهارکننده می‌باشند که با جذب آنزیم‌های هیستون‌داستیلاز (HDAC) و فشرده‌تر نمودن کروماتین، رونویسی را مهار می‌نمایند. (۱۸و۲) (شکل ۲).



شکل ۲: درهم‌کنش رستپوره‌های استروئیدی با کمک تنظیم‌کننده‌ها

### رستپوره‌های استروئیدی و miRNAها

مطالعات مولکولی در چند سال اخیر شاهد وقوع یک تحول در سطح آگاهی انسان نسبت به اهمیت RNA بوده است. یکی از انواع RNAهای غیر کد کننده دارای عملکرد، miRNAها می‌باشند. اگرچه miRNAها در حدود ۲۵ سال پیش در کرم سی الگانس (*c. elegance*) شناسایی شدند، اما اهمیت بیولوژیک آن‌ها اخیراً مشخص شده است. از زمان کشف miRNAها تا کنون بیش از ۹۰۰ نوع miRNA در پستانداران به صورت آزمایشگاهی اثبات شده و بیش از ۲۰۰۰ نوع miRNA در انسان تخمین زده می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که بیش از نیمی از ژن‌های کد کننده پروتئین

3. Ligand binding domain(LBD)
4. Co-activators
5. Co-repressors
6. Steroid receptor co-activator
7. Nuclear receptor co-receptor
8. Silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor

### مکانیسم عمل رستپوره‌های همودیمیر

رستپوره‌های هسته‌ای در نبود لیگاند، در سیتوپلاسم قرار دارند. اتصال هورمون به این رستپورها منجر به جابه‌جایی آنها به هسته می‌شود. ناحیه‌ی اتصال به هورمون<sup>۲</sup> این رستپورها به تنهایی در جابه‌جایی از سیتوپلاسم به هسته نقش دارد. تغییرات کنفورماسیونی ایجاد شده در رستپور بوسیله‌ی اتصال هورمون، منجر به پدیدار شدن توالی جاگیری هسته‌ای NLS در این رستپورها شده و باعث انتقال رستپور متصل به لیگاند به هسته می‌شود (۱۵). در هسته، رستپور- لیگاند با عناصر پاسخ‌دهنده برهم‌کنش می‌دهند و در پی این اتصال، رستپور از طریق درهم‌کنش با عوامل تغییر دهنده‌ی موقعیت کروماتین و کمپلکس‌های هیستون‌داستیلاز باعث فعال شدن رونویسی از ژن‌های مربوطه می‌شوند (۱۵و۱۶).

### مکانیسم عمل رستپوره‌های هترودمیر

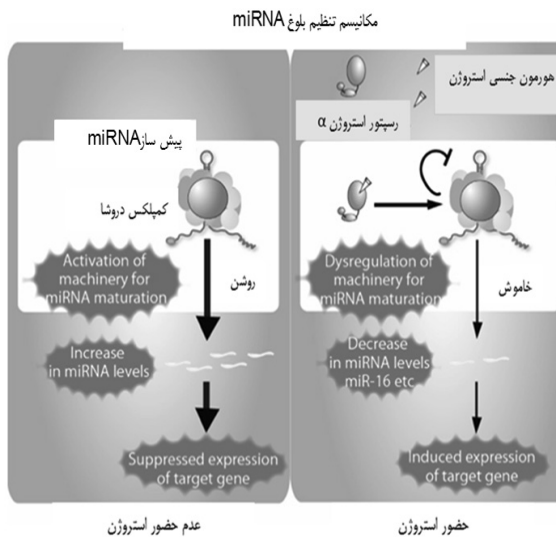
گیرنده‌های هترودمیر (مثل گیرنده‌های ویتامین D، هورمون تیروکسین و رتینوئیک‌اسید) به طور انحصاری در هسته وجود دارند. در نبود لیگاند، این رستپورها با اتصال به جایگاه‌های ویژه‌ی خود در DNA، رونویسی را مهار می‌کنند. در حضور لیگاند، ناحیه‌ی LBD مونومر دچار تغییرات کنفورماسیونی می‌شود. در حالت اتصال به لیگاند، رستپوره‌های هترودمیر با راهنمایی عوامل استیل‌کننده به نزدیک‌ترین نوکلئوزوم‌ها، اثرات بازداری ناحیه‌ی LBD را از بین برده و باعث تجمع کمپلکس آغاز رونویسی و فعال شدن رونویسی از ژن‌های مربوطه می‌شوند (۱۳و۱۵).

### درهم‌کنش رستپوره‌های استروئیدی با فاکتورهای رونویسی

#### عمومی و کمک تنظیم‌کننده‌ها

رستپوره‌های هسته‌ای که توسط لیگاند فعال شده‌اند، به DNA متصل شده و برای القای بیان ژن‌های خاصی با ماشین رونویسی درهم‌کنش برقرار می‌کنند. این درهم‌کنش بوسیله‌ی کمک تنظیم‌کننده‌ها (کمک فعال‌کننده<sup>۳</sup> و کمک بازدارنده<sup>۴</sup>) ایجاد می‌شود (۱۶و۲). رستپوره‌های هسته‌ای برای فعال نمودن فرآیند رونویسی باید بتوانند RNA پلی‌مراز II را به سمت پروموتور ژن‌های هدف جذب نمایند. برخی از کمک فعال‌کننده‌های ایجاد کننده برهم‌کنش میان ماشین رونویسی و رستپوره‌های استروئیدی عبارتند از کمک فعال‌کننده‌ها با فعالیت هیستون‌استیل‌ترانسفراز (pCAF و p300/CBP)، کمک فعال‌کننده‌های خانواده‌ی SRC<sup>1</sup>(p160)، کمک فعال‌کننده‌های

با ER<sup>+</sup>، افزایش می‌یابد. miR-206 می‌تواند mRNAهای ژن ER را بوسیله‌ی اینترکشن با دو جایگاه در UTR خاموش نماید. بیان miR-206 در سرطان‌های سینه ER<sup>+</sup> کاهش می‌یابد. تحقیقات نشان می‌دهد که بیان miR-206 از متاستاز سرطان سینه به سایر نقاط بدن جلوگیری می‌کند (۲۱).



شکل ۳: کنترل بیوسنتز miRNAها بوسیله رسپتور استروژن (ER)

miRNAهای خاصی نیز در ارتباط با بیان متفاوت ER $\alpha$  در سرطان رحم نقش دارند. سرطان رحم یکی از سه سرطان شایع دستگاه تولید مثلی زنان می‌باشد. این سرطان بر اساس خصوصیات کلینیکی-پاتولوژیکی به دو گروه (سرطان رحم وابسته به استروژن (EDEC) و سرطان رحم مستقل از استروژن (EIEC)) تقسیم می‌شود. در این دو گروه میزان بیان ER $\alpha$  متفاوت بوده و این فاکتور به عنوان یکی از روش‌های تشخیص نوع سرطان مطرح می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد که miRNAهای خاصی در تنظیم بیان ER $\alpha$  در ارتباط با این سرطان نقش دارد. بر اساس آنالیزهای میکروآرای، بیان miR-100 تفاوت قابل ملاحظه‌ای در این دو نوع سرطان رحم نشان می‌دهد. miR-100 بیان ER $\alpha$  را به شدت کنترل نموده و هم در کارسینوژنز و ویژگی‌های بیولوژیکی سرطان رحم نقش دارد. بنابراین miR-100 می‌تواند در تشخیص پاتولوژیک، درمان و پیش‌بینی سرطان رحم نقش داشته باشد (۲۲).

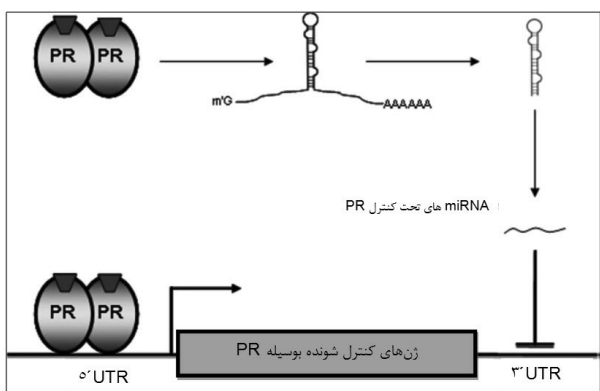
توسط miRNA کنترل می‌شوند. در واقع یک miRNA می‌تواند چندین ژن را کنترل نموده و یک ژن نیز بوسیله چندین miRNA تنظیم می‌شود. بنابراین یک miRNA منفرد در کنترل فرآیندهای سلولی متنوعی مثل آپوپتوز، رشد و تکثیر سلولی، تمایز سلولی، سلول‌های بنیادی، متابولیسم چربی‌ها ترشح انسولین و تکامل نقش دارد. اهمیت miRNAها در سلامت و بیماری‌های انسانی طی تحقیقات گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال، پروفایل‌های بیانی تعداد زیادی از نوپلاسماهای اولیه انسانی با بیان miRNAهای خاصی همراه می‌باشد. این گونه miRNAها که در تنظیم فرآیندهای سلولی پایه دخیل در ترانسفورماسیون سلول‌های سرطانی نقش دارند را آنکو میر می‌نامند. رسپتورهای استروئیدی (SR) به عنوان فاکتورهای رونویسی، بیان ژن‌های مربوط به miRNA را کنترل می‌نمایند و در عوض miRNAها هم می‌توانند بیان و عملکرد SRها را تنظیم نمایند (۱۹). در سال‌های اخیر توجه بسیاری از محققان ژنتیک مولکولی به سمت مشخص نمودن ارتباط دو طرفه میان رسپتورهای استروئیدی و miRNA معطوف شده است.

### miRNAها و رسپتورهای استروژن

برخی از مطالعات اخیر، نشان می‌دهد که رسپتورهای استروژن با برقراری ارتباطات فیزیکی خاصی بیوسنتز miRNAها را کنترل می‌نمایند. کنترل و تنظیم بیوسنتز miRNA فرآیند مهمی در جهت تعیین میزان بیان ژن‌ها می‌باشد. مکانیسم مولکولی ویژه‌ای نشان می‌دهد که استروژن می‌تواند به صورت مثبت، نیمه‌عمر mRNAهای سلولی را از طریق تنظیم بیوسنتز miRNAها کنترل نماید. نواحی پایانه بالادست غیر تراجم (UTR) از mRNAها در تنظیم نیمه‌عمر mRNA نقش دارند و ناحیه‌ی UTR خیلی از ژن‌ها بوسیله انواعی از miRNA مورد هدف قرار می‌گیرد. در ارتباط با نحوه‌ی تنظیم عملکرد miRNA بوسیله استروژن، مشخص شده‌است که ER $\alpha$  با کمپلکس Drosha اینترکشن برقرار می‌کند و در نهایت تولید miRNAها را متوقف می‌نماید. ERهای فعال شده بوسیله‌ی اتصال استروژن، به عنوان مهارکننده‌ی برای بیوسنتز miRNAها عمل نموده و ژن‌های خاصی را هدف قرار می‌دهند. برای مثال، یک ارتباط مهم بین بیان یک نوع خاص miRNA بنام miR-206 و بیان رسپتورهای استروژن در سرطان سینه وجود دیده شده است. همچنین بیان miR-206 در تومورهای مرتبط

## رسپتورهای استروئیدی و بیماری‌های ژنتیکی

رسپتورهای استروئیدی (SR) در رشد و توسعه‌ی بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی انسانی نقش دارند. اختلال در عملکردهای فیزیولوژیکی این رسپتورها منجر به ایجاد انواعی از بدخیمی‌ها مثل سرطان سینه، لوکمی، لیمفوما، سرطان پروستات، تخمدان، ریه و سایر بیماری‌های ژنتیکی می‌گردد. مطالعه‌ی عملکرد و مسیرهای انتقال پیام این رسپتورها، باعث ایجاد روش‌های درمانی مبنی بر هدف قرار دادن استروئیدها، شده‌است. در سال‌های اخیر، درمان‌های هورمونی یک حوزه‌ی مهم برای درمان بسیاری از سرطان‌ها به حساب می‌آید که منجر به کاهش عود مجدد بیماری و افزایش بقا می‌شود. دستیابی به دانش ارتباطات عملکردی میان تنظیم تکثیر سلولی و هورمون‌های استروئیدی، موضوع بسیار مهمی است که به ایجاد روش‌های درمانی کارآمدتر کمک می‌نماید. رسپتورهای گلوکوکورتیکوئید، رسپتورهای استروژن، رسپتورهای پروژسترون و آندروژن در ایجاد انواعی از سرطان‌ها و سایر بیماری‌های ژنتیکی نقش دارند (جدول ۲) (۲۴ و ۱۹). به عنوان مثال در ادامه به برخی از



شکل ۴: کنترل بیان ژن‌ها توسط پروژسترون رسپتور (PR) با استفاده از دو مکانیسم مختلف در ناحیه 3' UTR ژن‌های هدف

## miRNAها و رسپتورهای پروژسترون

پروژسترون و رسپتورهای پروژسترون (PR) در ارتباط با شرایط فیزیولوژیک نرمال و شرایط پاتولوژیک بافت‌های پاسخ دهنده به هورمون پروژسترون (رحم و سینه) نقش مهمی دارند. بررسی ارتباط miRNAها و PRها نسبت به نقش miRNAها در ارتباط با رسپتورهای استروژن کم‌تر مورد مطالعه قرار گرفته است. پروژسترون در عملکرد طبیعی رحم و PR در ارتباط با بیماری اندومتروز و سرطان رحم نقش دارد. در بافت سینه، پروژسترون و PR در طی تکامل غدد پستانی و هم چنین در روند سرطان سینه از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشند. برخی از مطالعات نشان دهنده تغییر در میزان بیان miRNAها در نتیجه افزایش و یا کاهش سطح پروژسترون و PR می‌باشند. اکثر این مطالعات در موش انجام گرفته، اما miRNAهای بررسی شده در انسان به شدت محافظت شده‌اند. تا به امروز عناصر پاسخ دهنده به پروژسترون در پروموتور این miRNAها شناسایی نشده و به نظر می‌رسد فرآیند تنظیمی مورد نظر به صورت غیر مستقیم اعمال گردد. در رحم موش، پروژسترون بیان Dicer1 و Exportin-5 (دو جزء اصلی در بیوستنز miRNAها) را از طریق رسپتورهای پروژسترون افزایش می‌دهد. PR به عنوان یک فاکتور رونویسی و همانند سایر رسپتورهای استروئیدی به توالی‌های خاصی در پروموتور ژن‌های هدف متصل شده و بیان این ژن‌ها را کنترل می‌نماید. به علاوه PR می‌تواند بیان ژن‌های خاصی را از طریق miRNAهای تحت کنترل خود تنظیم نماید. بنابراین PR بیان ژن را در دو ناحیه بالادست و پایین دست ژن کنترل می‌کند. به نظر می‌رسد، بیان تعداد زیادی از ژن‌های تحت کنترل این فاکتور رونویسی از طریق هر دو مکانیسم تنظیم شود (شکل ۴) (۲۳).

## جدول ۲: رسپتورهای استروئیدی مرتبط با تعدادی از بیمارها

بیماری‌های مرتبط	رسپتورهای استروئیدی
سرطان سینه، تخمدان، پوکی استخوان، بیماری‌های تخریب نورونی (آلزایمر و پارکینسون)، بیماری‌های قلبی- عروقی	رسپتور استروژن
سرطان پروستات، سندرم عدم حساسیت به آندروژن (AIS)، بیماری Kennedy	رسپتورهای آندروژن
سرطان تخمدان، اندومتروز	رسپتورهای پروژسترون
لیمفوما، لوکمی، کارسینومای ریوی	رسپتورهای گلوکوکورتیکوئید

بیماری‌های مرتبط با رسپتور استروژن پرداخته می‌شود. (جدول ۲)

### رسپتور استروژن و سرطان سینه

سرطان سینه یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان می‌باشد. استروژن‌ها برای عملکرد سیستم تولیدمثلی زنان ضروری هستند و به علاوه برای تکثیر و تمایز اپلی‌تلیوم بافت سینه نیاز می‌باشند. این هورمون بر روی سرعت تقسیم سلولی تأثیر می‌گذارد و بواسطه‌ی خطاهایی که در طی همانندسازی رخ می‌دهد، استروژن منجر به افزایش سرعت تقسیم و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال سینه در سرطان سینه می‌شود. پلی‌مورفیسم‌هایی که در ژن رسپتور استروژن رخ می‌دهد بر روی اتصال ER به ناحیه پاسخ‌دهنده واقع در DNA و همچنین اتصال ER و سایر پروتئین‌های کمک‌تنظیم‌کننده‌ی آن اثر می‌گذارد، که این امر خود منجر به تغییر عملکرد ER در رونویسی از ژن‌های هدف می‌شود. به طور کلی سرطان‌های سینه‌ی ER مثبت<sup>۱۰</sup> حدود ۶۰٪ از سرطان‌های تشخیص داده شده قبل از یائسگی و ۸۰٪ از سرطان‌های شناسایی شده در دوران پس از یائسگی را تشکیل می‌دهند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که استفاده از تعدیل‌کننده‌های انتخابی رسپتورهای استروژن (SERMs)<sup>۱۱</sup> مثل تاموکسفن و رالوکسیفن<sup>۱۲</sup> در درمان سرطان باعث کاهش سرطان‌های سینه‌ی تهاجمی در زنان می‌شود. به علاوه تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که رسپتور رتینوتیک اسید $\alpha$  (RAR $\alpha$ )، یکی از ژن‌های هدف استروژن در سلول‌های سرطان سینه می‌باشد. در واقع ژن RAR $\alpha$  بوسیله‌ی استروژن القا می‌شود و مشخص شده‌است که بیان آن در سلول‌های سرطان سینه با بیان استروژن در ارتباط است (۲۹ و ۲۶ و ۲۵).

### رسپتور استروژن و سرطان تخمدان

سرطان تخمدان پنجمین سرطان رایج در بین زنان، در آمریکا می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد که هورمون‌های استروئیدی و گونادوتروپین‌ها از عوامل اصلی مرتبط با این سرطان هستند. مطالعات آزمایشگاهی مشخص نموده‌است که استروژن، تکثیر سلول‌های توموری و سلول‌های سالم اپی‌تلیال تخمدان را تحریک می‌نماید. گونادوتروپین‌ها هم در سرطان تخمدان نقش مهمی دارند، زیرا تولید استروژن را تحریک کرده و باعث افزایش سطح استروژن در تخمدان می‌شوند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد رسپتورهای

استروژن، هم‌چنین در سرطان‌های پروستات و کولون نقش دارد (۲۵).

### رسپتور استروژن و پوکی استخوان<sup>۱۳</sup>

پوکی استخوان یا استئوپروز نوعی بیماری وخیم است که باعث شکنندگی استخوان‌ها می‌شود. یک بیماری شایع متابولیک استخوان بوده و در آن کاهش عمومی و شدید در توده استخوانی (پوک شدن استخوان) بوجود می‌آید، که در آن عناصر تشکیل دهنده استخوان از نظر کیفیت تغییر نمی‌کند، ولی از نظر کمیت کاهش می‌یابد. این بیماری وقتی بروز می‌کند که کاهش توده استخوان بیش از حد سریع باشد. استروژن هورمونی است که از کاهش توده استخوان جلوگیری می‌کند و در ایجاد هومئوستازی اسکلتی در زنان و مردان نقش دارد. خانم‌ها بیشتر از آقایان دچار پوکی استخوان می‌شوند، زیرا تولید استروژن در تخمدان‌ها بعد از یائسگی متوقف شده و در نتیجه از دست رفتن توده استخوان به سرعت اتفاق می‌افتد (۲۷). زنانی که یائسگی زودرس دارند (قبل از ۵۴ سالگی)، مانند زنانی که تخمدان‌های آن‌ها با جراحی از بدن خارج شده‌است، بیشتر در معرض ابتلا به پوکی استخوان هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که فعالیت ER $\alpha$  در اثر اتصال استروژن، در استخوان‌سازی نقش دارد و به علاوه انواعی از پلی‌مورفیسم‌ها در ژن کدکننده ER $\alpha$ ، شناسایی شده‌است که با ریسک ابتلا به پوکی استخوان در ارتباط می‌باشد (۲۸ و ۲۵).

### رسپتور استروژن و و بیماری‌های تخریب نرونی<sup>۱۴</sup>

اطلاعات کلینیکی و آزمایشگاهی تأییدکننده این موضوع می‌باشند که استروژن بر علیه بیماری‌های تخریب نرونی، مؤثر است. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که استروژن از طریق مکانیسم‌های متنوعی یک حفاظت نرونی<sup>۱۵</sup> ایجاد می‌نماید. از مهم‌ترین بیماری‌های تخریب نرونی که استروژن در آن‌ها نقش محافظتی دارد، بیماری آلزایمر و پارکینسون می‌باشد. در ارتباط با پارکینسون، مشخص شده‌است که درمان با استروژن ریسک ابتلا به این بیماری را تا حدودی کاهش می‌دهد. در بیماری آلزایمر، استروژن با کاهش

10. ER-positive

11. Selective-estrogen receptor modulators

12. Raloxifene

13. Osteoporosis

14. Neurodegenerative diseases

15. Neuroprotection

استروئیدی، موضوع بسیار مهمی است که به ایجاد روش‌های درمانی کارآمدتر کمک می‌نماید و رسپتورهای استروئیدی را به یکی از مهم‌ترین اهداف دارویی در فارماکولوژی تبدیل نموده‌است. یکی از مهم‌ترین حوزه‌های مطالعاتی در ارتباط با این رسپتورها، بررسی نقش miRNAها و هدف قرار دادن آنها برای درمان بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی مرتبط با رسپتورهای استروئیدی می‌باشد که اخیراً به شدت مورد توجه محققان ژنتیک مولکولی قرار گرفته است. در سال‌های اخیر انواعی از miRNAهای مرتبط با رسپتورهای استروئیدی و چگونگی عملکرد مولکولی آنها مشخص شده است. امید است در آینده نزدیک تحقیقات گسترده در این حوزه، نویدبخش راهکارهای درمانی موثرتر در ارتباط با برخی از سرطان‌ها و سایر بیماری‌های مرتبط با این رسپتورها باشد.

شرایط استرس اکسیداتیو، افزایش جریان خون مغزی و افزایش انتقال گلوکوز از شدت این بیماری می‌کاهند(۲۵).

## بحث و نتیجه‌گیری

امروزه، مطالعه‌ی مباحث مولکولی رسپتورهای استروئیدی به عنوان یکی از مهم‌ترین حوزه‌های مربوط به بیماری‌های ژنتیکی و به خصوص انواع سرطان‌ها، مطرح می‌شود. محققان بیولوژی مولکولی به پیشرفت‌های زیادی در ارتباط با مکانیسم‌های مولکولی این گروه از رسپتورها دست یافته‌اند، اما همچنان مباحث زیادی ناشناخته باقی مانده‌است. این فاکتورهای رونویسی از طریق تنظیم بیان انواعی از ژن‌ها، در کنترل فرآیندها و مسیرهای پیچیده زیستی نقش دارند. مطالعه ارتباط میان بیماری‌های ژنتیکی و رسپتورهای

## References / منابع

1. J.Fuller P. The steroid receptor superfamily: mechanism of diversity. *FASEB J* 1999; 5:3092-3099.
2. Brosens JJ, Tullet J, Varshochi R, Lam EWF. Steroid receptor action. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004; 18:265-283.
3. Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiological Reviews* 2001; 81:1269-1304.
4. Víctor Buzón LRCa, Sara B. Estruch, Robert J. Fletterick, Eva Estébanez-Perpiñá. A conserved surface on the ligand binding domain of nuclear receptors for allosteric control. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011;348:394-402.
5. Bhasin M, Raghava GPS. Classification of nuclear receptors based on amino acid composition and dipeptide composition. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279:23262-23266.
6. Eick GN, Thornton JW. Evolution of steroid receptors from an estrogen-sensitive ancestral receptor. *Molecular and cellular endocrinology* 2011;334:31-38.
7. Marc Robinson-Rechavi H, Vincent EGa, Laudet. The nuclear receptor superfamily. *Journal of Cell Science* 2003:116, 585-586.
8. J.Klug MBa. Steroid hormone receptors:an update. *Human Reproduction Update* 2000; 6:225-236.
9. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83:835-839.
10. Keightley MC. Steroid receptor isoforms: exception or rule? *Molecular and cellular endocrinology* 1998; 137:1-5.
11. Novac N, Heinzel T. Nuclear receptors: overview and classification. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(4):335-46.
12. Bridgham JT, Eick GN, Larroux C, Deshpande K, Harms MJ, Gauthier ME, Ortlund EA, Degnan BM, Thornton JW. Protein evolution by molecular tinkering: diversification of the nuclear receptor superfamily from a ligand-dependent ancestor. *PLoS Biol*. 2010; 8(10).
13. MCEWAN1 DNLaJ. Structure and function of steroid receptor AF1 transactivation domains:induction of active conformations. *Biochemical Society* 2005:449-464.
14. Christoph Geserick ,H-AMb, Bernard Haendler. The role of DNA response elements as allosteric modulators of steroid receptor function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2005;236:1-7.
15. Zheng YJTaW. Chaperones and the maturation of steroid hormone receptor complexes. *Oncotarget*, March, 2011;2:104 – 106.
16. Echeverria, P.C. and D. Picard, Molecular chaperones, es-

- sential partners of steroid hormone receptors for activity and mobility. *Biochim Biophys Acta*, 2010. 1803(6): p.641-9.
17. Ray-Chang Wu CLS, and Bert W. O'Malley. Transcriptional Regulation by Steroid Receptor Coactivator Phosphorylation. *Endocrine Reviews* 2005;393–399.
  18. Johnson AB, O'Malley BW. Steroid receptor coactivators 1, 2, and 3: Critical regulators of nuclear receptor activity and steroid receptor modulator (SRM)-based cancer therapy. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011.
  19. Dawn R. Cochrane DMC, Jennifer K. Richer. Steroid receptors and microRNAs: Relationships revealed. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 76:1-10.
  20. Kaoru Yamagata SF, Saya Ito, Takashi Ueda, Takuya Murata, Masanori Naitou,, Ken-ichi Takeyama YM, Bert W. O'Malley, and Shigeaki Kato. Maturation of MicroRNA Is Hormonally Regulated by a Nuclear Receptor. *Molecular Cell* 2009;36: 340–347.
  21. Naoto Kondo TT, Hiroshi Sugiura, Yoshitaka Fujii, and Hiroko Yamashita. MiR-206 Expression Is Down-regulated in Estrogen Receptor A-Positive Human Breast Cancer. *Cancer Res* 2008; 68: (13).
  22. JIN G Z TGS, SHIPEN G, MEI Z, GUIDON G S. microRNA regulation of the expression of the estrogen receptor in endometrial cancer. *Molecular Medicine REREPOORTS* .2010; 3: 387-392.
  23. Dawn R.C NSS, Jennifer K. R. The role of miRNAs in progesterone action. *Molecular and Cellular Endocrinology*.2012; 357:50–59.
  24. Ahmad N, Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics. *Cancer letters* 2010; 300:1-9.
  25. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116:561.
  26. Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA,etal. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2002;346:967-974.
  27. Gennari L, Becherini L, Falchetti A, et al. Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2002;81:1-24.
  28. Greendale GA, Chu J, Ferrell R, et al. The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. *The American journal of medicine* 2006;119:579-586.
  29. Caryn S. Ross-Innes RS, Kelly A. Holmes, Dominic Schmidt, Christiana Spyrou, Roslin Russell CEM, Sarah L. Vowler, Matthew Eldridge, Jason S. Carroll. Cooperative interaction between retinoicacid receptor- $\alpha$  and estrogen receptorin breast cancer. *GENES & DEVELOPMENT* 2009.

Archive of SID