مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ۴۵۱/هفته‌ی سوم آذر ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۸/۱۲

بررسی برهم‌کنش پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ در سیستم غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی

امیر انصاری[۱]، علی قیصرزاده[۲]، محمدرضا مفید[۳]

مقاله مروری

چکیده

پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ (Insulin-like growth factor binding protein 3 یا IGFBP3) فراوان‌ترین نوع از خانواده‌ی IGFBPs است که با تمایل بالایی به عوامل رشد شبه انسولینی متصل می‌شود و عملکرد آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تحقیقات نشان می‌دهد IGFBP3 در بسیاری از بیماری‌ها همچون دیابت، بیماری آلزایمر و سرطان دخالت دارد؛ به طوری‌که در بسیاری از بیماری‌ها در اثر عواملی نظیر پروتئولیز و یا هایپرمتیلاسیون، پروموتر (Promoter) آن کاهش می‌یابد. در نتیجه، با آزاد شدن عامل رشد شبه انسولینی-۱ و در دسترس قرار گرفتن آن، سبب پیشرفت تومورزایی و سرطان می‌گردد. اثر سرکوب‌کنندگی IGFBP3 بر روی سرطان به دو روش فعالیت وابسته به و غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی اعمال می‌شود. به تازگی، نقش حیاتی عملکرد IGFBP3 مستقل از عامل رشد شبه انسولینی مورد توجه قرار گرفته است. با وجود تحقیقات گسترده در این زمینه، هنوز نقش این مسیر به طور کامل مشخص نیست. اگر چه گمان می‌رود که IGFBP3 به صورت مستقل با توانایی اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای همچون گیرنده‌های رتینوئیدی X، گیرنده‌ی فعال کننده‌ی رشد پروکسیزومی γ، Nur77، گیرنده‌ی ویتامین D و یا گیرنده‌های سطح سلولی همچون Transmembrane protein 219 (TMEM219)، پروتئین مربوط به لیپوپروتئین با چگالی پایین نوع ۱ و گیرنده‌ی عامل رشد اپیدرمی سبب القای آپوپتوز می‌شود.

واژگان کلیدی: پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳، آپوپتوز، سرطان

ارجاع: انصاری امیر، قیصرزاده علی، مفید محمدرضا. **بررسی برهم‌کنش پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ در سیستم غیر وابسته به عامل رشد شبه انسولینی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۵۱): ۱۴۶۱-۱۴۵۲

مقدمه

سرطان، عامل اصلی مرگ و میر جوامع بشری بعد از بیماری‌های قلبی- عروقی است (۱). این بیماری، در اثر عواملی همچون خطاهای رونویسی ژن‌ها، عوامل محیطی، هورمون‌ها و ... به وجود می‌آید (۲) و موجب رشد بیش از حد سلول‌های درگیر می‌شود. برای تشخیص سرطان، از راه‌کارهای مختلفی همچون سنجش نشانگرهای زیستی اختصاصی سرطان استفاده می‌شود (۳). از جمله‌ی این نشانگرها، Carcinoembryonic antigen (CEA) و آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (Prostate-specific antigen یا PSA) هستند که به ترتیب در تشخیص سرطان‌های پستان و پروستات استفاده می‌شوند (۴). یکی از داروهایی که در درمان سرطان استفاده می‌شود، Taxol است که سبب توقف تقسیم سلولی از طریق مهار پلیمریزه شدن توبولین‌ها می‌شود (۷-۵).

عامل رشد شبه انسولینی نوع ۱ (Insulin-like growth factor-I یا IGF-I) از جمله پپتیدهای تولیدی در کبد می‌باشد که با اتصال به گیرنده‌ی خود، سبب افزایش رشد سلولی می‌شود و به دلیل داشتن شباهت بالای ساختاری به انسولین، به این نام خوانده می‌شود (۸). افزایش بیان IGF-I به عنوان عاملی در پیشرفت سرطان‌هایی همچون سرطان پستان شناخته شده است و دلیل این مطالعات، اثر IGF-I در افزایش میزان رشد می‌باشد (۱۱-۹). همچنین، از IGF-I به همراه پروتئین متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی نوع ۳ (Insulin-like growth factor binding protein 3 یا IGFBP3) به صورت کمپلکس Recombinant human insulin-like growth factor-I/Recombinant human IGF-binding protein 3

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: محمدرضا مفید
Email: mofid@pharm.mui.ac.ir

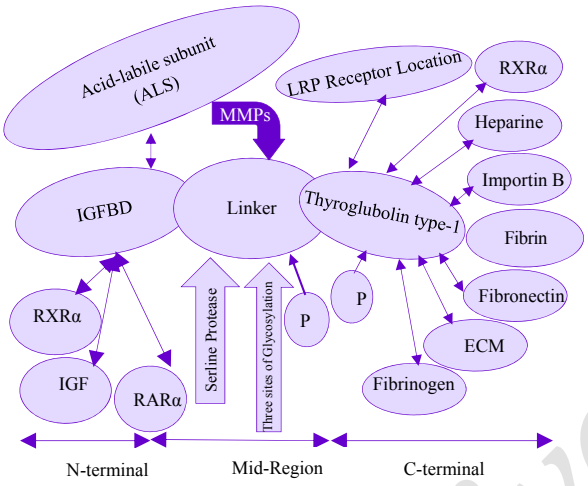
Archive of SID
www.SID.ir

(rhIGF-I/rhIGFBP-3) در درمان بیماری‌هایی همچون کمبود هورمون رشد، اختلال در تولید IGF-I و مشکلات رشد استفاده می‌شود (۱۲). rhIGF-1 در دستگاه‌های بیانی نظیر Escherichia coli Origami B (DE3) (۱۴-۱۳) و IGFBP3 در سیستم Origami BL21 (DE3) تولید شده است (۱۵). این پپتید، به دلیل داشتن شباهت ساختاری بالا به انسولین، قابلیت اتصال به گیرنده‌ی انسولین را نیز دارد و دارای فعالیت‌های شبه انسولینی است (۱۶)؛ به طوری که گیرنده‌های سطح سلولی آن‌ها به صورت هتروداایمر است و می‌تواند به صورت هیبریدی از گیرنده‌ی انسولینی و گیرنده‌ی IGF-I و یا به‌تنهایی باشد.

گیرنده‌ی IGF-I دارای دو زیر واحد α و β می‌باشد. قسمت خارج سلولی، دارای خاصیت اتصال به لیگاند و قسمت داخل سلولی دارای خاصیت تیروزین کینازی است. این پپتید، با اتصال به گیرنده‌ی خود، می‌تواند از طریق مسیرهایی همچون IGF-I/Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B (IGF-I/PI3K/Akt) فعالیت ضد آپوپتوزی، رونویسی از برخی ژن‌های دخیل در رشد و تنظیم متابولیسم سلولی را انجام دهد (۱۷). از طرفی، IGF-I با اثر بر روی Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3β)، میزان گلوکز، پروتئین‌سازی، بقا و رشد را افزایش می‌دهد (۱۸). امروزه، نقش IGFs و مسیر پیام‌رسانی آن در تومورزایی، پیش‌روی سرطان و مقاومت دارویی مورد توجه محققان قرار گرفته و به عنوان یک هدف دارویی در درمان سرطان، نقش مهمی را بازی می‌کند (۱۹).

میزان فعالیت بیولوژیکی IGFs توسط خانواده‌ای از پروتئین‌ها به نام پروتئین‌های متصل شونده به عامل رشد شبه انسولینی (IGFBPs یا Insulin-like growth factor-binding protein 3) تعدیل می‌شود. اعضای این خانواده، دارای فعالیت‌های متابولیکی متعددی همچون تنظیم گلوکز خون، متابولیسم لیپیدها، تنظیم رشد استخوان و ... را بر عهده دارند (۲۰). توالی، تعداد اسیدهای آمینه، ساختار دومین‌های تشکیل دهنده (۲۱) و ساختار اصلی آن‌ها از نظر تکاملی مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است (۲۲). نقش کلاسیک IGFBPs خارج کردن IGFs از دسترس گیرنده‌ها می‌باشد. این خانواده، دارای ۶ عضو می‌باشد که نوع سوم آن، فراوان‌ترین نوع در سرم است و به صورت چند عملکردی فعالیت می‌کند. ژن کد کننده‌ی IGFBP3 و پروموتر آن به طور کامل شناسایی شده است (۲۳).

IGFBP3 با اتصال به IGFs ساختار دوتایی تشکیل می‌دهد و در ادامه، با اتصال به زیر واحد حساس به اسید (Acid-labile subunit یا ALS) در ناحیه‌ی C ترمینال، ساختار نهایی سه‌تایی ۱۵۰ کیلودالتونی را به وجود می‌آورد. دومین اتصالی به فلز (metal binding domains یا MBD) نیز در این ناحیه قرار دارد (۲۵-۲۴). تشکیل این ساختار سه‌تایی در IGFBP5 نیز مشاهده می‌شود. با ایجاد این ساختارها، نیمه‌عمر IGF-I افزایش می‌یابد و همچنین، از دسترس گیرنده‌ها خارج می‌گردد (۲۶). ساختار IGFBP3 (شکل ۱) دارای دو دومین اصلی شامل تیروگلوبولین نوع ۱ و دومین اتصالی به IGFs (IGFBD) است. همچنین، این پروتئین دارای سه جایگاه اصلی گلیکوزیلاسیون از نوع N-link است که در ناحیه‌ی Linker قرار دارد (۲۴). این ناحیه، محل اثر بسیاری از آنزیم‌ها نظیر پروتئازها نیز هست (۲۷)؛ به طوری که میزان گلیکوزیلاسیون IGFBP3 در سرطان پستان تغییر می‌کند و میزان این تغییر با میزان پیشرفت سرطان متناسب است (۲۸) .



شکل ۱. شکل شماتیک مربوط به Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3). در این شکل، برهم‌کنش پروتئین‌ها با دومین‌های مختلف با فلش‌های دوطرفه مشخص شده است. همچنین، محل برش‌های آنزیمی با فلش‌های یک طرفه نشان داده شده است. محل‌های فسفریلاسیون و گلیکوزیلاسیون نیز در قسمت Linker و Thyroglubolin type-1 وجود دارد.

همچنین، این پروتئین دارای دو جایگاه اصلی فسفریلاسیون است که سبب افزایش تمایل اتصال و نگهداری IGFs می‌شود (۲۹). IGFBP3 علاوه بر ارتباط با IGFs با برخی پروتئین‌های خارج سلولی نظیر فیبرونکتین، هپارین و فیبرین تعامل دارد (۳۰). از عمده‌ترین فعالیت‌های IGFBP3، می‌توان به راه‌اندازی آپوپتوز در سلول‌های سرطانی اشاره کرد. بیان این پروتئین در بیشتر سرطان‌ها به دلیل هایپرمتیله شدن پروموتر ژن مربوط (۳۱) و یا افزایش برخی از پروتئازها در برخی از سرطان‌ها نظیر سرطان پستان، کاهش می‌یابد (۳۳-۳۲). افزایش IGFBP3 فقط در سرطان معده مشاهده شده و به اثبات رسیده است (۳۴).

Archive of SID
www.SID.ir

نقش دوگانه‌ی انواع IGFBP بر فعالیت IGFs و به دنبال آن در سرطان بررسی شده است که در این میان، IGFBP3 بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۳۵). فعالیت کلی IGFBP3 به دو دسته‌ی مستقل (Independent) از IGF و وابسته (Dependent) به IGF تقسیم‌بندی می‌شود.

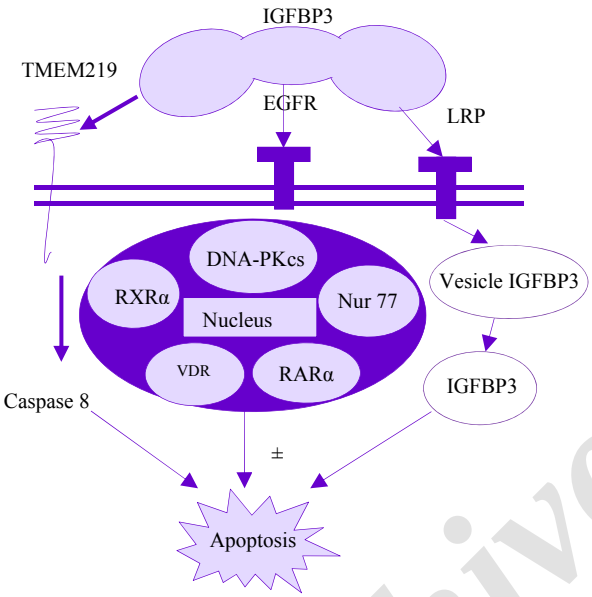
سیستم وابسته به IGF

فعالیت وابسته به IGF تنها محدود به IGFBP3 نیست و در مورد دیگر عضوهای خانواده‌ی IGFBPs مانند نوع ۵ نیز صادق است (۳۷-۳۶). در این نوع از عملکرد، IGFBP3 با اتصال به IGF-I سبب افزایش نیمه‌عمر آن در گردش خون می‌شود. در نتیجه، سبب می‌شود IGF-I از دسترس گیرنده‌ها خارج شود و به این وسیله، از پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند. از طرفی، در تحقیقات مربوط به سرطان پروستات مشخص شده است که افزایش بیان IGFBP3 در صورت عدم استقرار در هسته، می‌تواند به عنوان یک عامل در پیشرفت سرطان دخالت داشته باشد (۳۸). در ادامه، IGF-I پس از آزاد شدن، به گیرنده‌ی خود متصل می‌شود و سبب تحریک رشد و تکثیر سلولی می‌گردد. این روند در پیشرفت سرطان مشاهده می‌شود؛ به طوری که با کاهش میزان IGFBP3 در بیشتر سرطان‌ها و افزایش میزان IGF-I در گردش، میزان رشد سلول‌های سرطانی و بقای آن‌ها افزایش می‌یابد. مسیر وابسته به IGF در سرطان‌های مربوط به حلق- حنجره، به اثبات رسیده است؛ به گونه‌ای که با افزودن میزان IGFBP3، میزان پیشروی سرطان کاهش می‌یابد (۳۹).

سیستم غیر وابسته به IGF

این فعالیت به طور خلاصه در شکل ۲ نشان داده شده است. تحقیقات انجام شده‌ی اولیه به منظور پی بردن به فعالیت IGFBP3 مستقل از IGF، در ابتدا بر روی سلول‌های سرطان پستان رده‌ی Hs578T انجام شد که منجر به فعالیت‌های ضد آپوپتوزی این پروتئین گردید (۴۰). به‌طورکلی، در این فرایند، IGF-I از IGFBP3 جدا می‌شود و IGFBP3 به گیرنده‌ی خود متصل می‌گردد و یا با ورود به سلول و در ادامه با ورود به هسته، فعالیت خود را انجام می‌دهد.

IGFBP3 دارای گیرنده‌های هسته‌ای نیز می‌باشد که با آن‌ها برهم‌کنش دارد و در فعالیت‌های رونویسی و رشد سلولی دخالت دارد. بر اساس نتایج به دست‌آمده در تحقیقات مختلف، IGFBP3 با اتصال به پروتئین مرتبط باگیرنده‌ی LDL نوع ۱ (Low density lipoprotein receptor-related protein یا LRP-1) در سطح سلول‌ها، به کمک پروتئین کاوئولین نوع ۱، کلاترین و ترانسفرین طی عمل اندوسیتوز، به داخل سلول وارد می‌شود (۴۲-۴۱). IGFBP3 پس از آزادسازی، به کمک توالی پیام جاگیری هسته‌ای (NLS یا Nuclear localization signal) واقع در C ترمینال و ایمپورتین β به همراه مصرف Guanosine-5'-triphosphate (GTP) و یا Adenosine triphosphate (ATP) وارد هسته می‌شود. توالی NLS، بسیار حفاظت شده است. این توالی در IGFBP5 نیز مشاهده می‌شود؛ به طوری که با موتاسیون در این توالی، استقرار IGFBP3 در هسته مختل می‌شود. اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای و یا عمل در هسته، سبب تنظیم در فرایند رونویسی می‌گردد (۴۳).



شکل ۲. مسیرهای غیر وابسته به Insulin-like growth factor (IGF). گیرنده‌ی اختصاصی Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3)، TMEM 219 است که مسیر آن در سمت چپ مشخص است. IGFBP3 پس از ورود به سلول به کمک Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) و یا Epidermal growth factor receptor (EGFR)، وارد هسته می‌شود و به گیرنده‌های هسته‌ای متصل می‌گردد. این وضعیت، سبب تغییراتی در رونویسی برخی ژن‌ها می‌شود که می‌تواند منجر به آپوپتوز و یا نجات سلولی گردد.

گیرنده‌های رتینوئید X

گروهی از گیرنده‌های درون هسته‌ای هستند که در تنظیم رونویسی از ژن‌ها شرکت دارند و به خانواده‌ی رتینوئیدها متصل می‌شوند. این خانواده شامل دو عضو اصلی گیرنده‌های رتینوئید (X retinoid receptors- RXRs) و گیرنده‌های رتینوئید اسید (RARs یا Retinoic acid receptor) می‌باشند (۴۴). این خانواده، دارای دومین‌های یکسان در همه‌ی عضوهای خود می‌باشند که از A تا F

Archive of SID
www.SID.ir

نام‌گذاری می‌شوند. دومین C این گیرنده‌ها، بسیار حفاظت شده است. در قسمت E، دومین اتصالی به لیگاند (Ligand-binding domain) قرار دارد و محل اتصال بسیاری از لیگاندها می‌باشد؛ به طوری‌که دارای دو «دومین انگشت روی» است و توانایی اتصال به DNA را دارا می‌باشد. گیرنده‌ی RXRs می‌تواند با قسمت C ترمینال IGFBP3 و درست در همان محلی که ALS متصل می‌شود، تعامل برقرار کند (۴۵). RXRs توانایی ساختن هترودایمر و همودایمر با دیگر گیرنده‌ها همچون Nur77 را دارد (۴۶). Liu و همکاران، توانستند به ارتباط بین RXRα و IGFBP3 پی ببرند. آن‌ها مشاهده کردند که در صورت وجود کمپلکس این دو پروتئین، میزان آپوپتوز افزایش می‌یابد؛ به طوری که RXRs با ساختن هترودایمر، می‌تواند میزان آپوپتوز در سلول‌های سرطان پروستات را افزایش دهد (۴۷).

گیرنده‌ی PPARγ

گیرنده‌های فعال کننده‌ی پراکسیزوم‌ها (Peroxisome proliferator-activated receptor یا PPARs)، گروهی از گیرنده‌های هورمونی درون هسته‌ای هستند که دارای سه زیرگروه α، β/δ و γ می‌باشد. به تازگی، نوع γ بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. این گروه، دارای سه دومین می‌باشد. این دومین‌ها شامل دومین فعال کننده‌ی N ترمینال (AF1)، دومین اتصالی به DNA (DNA-binding domain یا DBD) و دومین AF2 در ناحیه‌ی C ترمینال است (۴۸). این گیرنده‌ها، در فعالیت‌های مربوط به متابولیسم چربی‌ها دخالت دارند و با دیگر گیرنده‌های هسته‌ای نظیر RXRs در ارتباط می‌باشند. اثر وجود PPARγ برای اولین بار بر روی تمایز آدیپوسایت‌ها و فرایند آدیپوژنز مشاهده شده است؛ به گونه‌ای که در بازآرایی ژنی در این فرایند دخالت دارد (۴۹). PPARγ در هنگام ارتباط با RXRα سبب تمایز آدیپوسایت‌ها می‌شود. وجود IGFBP3 سبب کاهش تمایز سلول‌های چربی می‌گردد؛ به نحوی که با اتصال IGFBP3 به PPARγ، میزان اتصال PPARγ با RXRα به شدت کاهش می‌یابد و در نهایت، از میزان تمایز کاسته می‌شود (۵۰).

مشخص شده است که به دنبال موتاسیون در توالی IGFBP3، اتصال با PPARγ مختل می‌شود و اثرات آپوپتوزی در سرطان پستان کاهش می‌یابد (۵۱). همچنین، افزایش بیان PPARγ می‌تواند بر میزان بیان IGFBP3 بیفزاید که به دنبال آن، سبب افزایش میزان آپوپتوز می‌گردد. این عمل از طریق اثر روی پروموتر IGFBP3 صورت می‌گیرد (۵۲).

گیرنده‌ی Nur77

گروهی از گیرنده‌های هسته‌ای به نام گیرنده‌های یتیم (Orphan receptors) وجود دارند که به عنوان عامل رونویسی عمل می‌کنند. این گیرنده‌ها، شامل سه گروه NR4A1 (Nur77)، NR4A2 (Nurr1) و NR4A3 (Nor1) هستند. این خانواده از گیرنده‌های دارای یک قسمت C ترمینال با توالی بسیار حفاظت شده می‌باشند (۵۳). Nur77، بسته به نوع سلول، عملکرد متفاوتی دارد و دارای سه دومین اصلی است که شامل دومین فعال‌سازی دوردست (Ttrans-activating domain یا TAD) در قسمت N ترمینال، دومین اتصالی به DNA (DBD)، و دومین اتصالی به لیگاند در قسمت C ترمینال می‌باشد (۵۴). این پروتئین، به‌تازگی به عنوان هدفی برای درمان سرطان در نظر گرفته شده است (۵۵).

امروزه، ثابت شده است که باوجود IGFBP3، میزان اتصال Nur77 و RXR-α افزایش یافته است و با انتقال Nur77 از هسته به میتوکندری، منجر به شروع آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پروستات می‌شود (۵۶، ۴۶). همچنین، نشان داده شده است که این پروتئین، آپوپتوز به واسطه‌ی آنیزومایسین را افزایش می‌دهد (۵۷).

گیرنده‌ی ویتامین D (VDR)

امروزه، نقش هورمونی ویتامین D به اثبات رسیده و مشخص شده است که بین میزان کاهش سطح سرمی ویتامین D و سرطان ارتباط مستقیمی وجود دارد (۵۸). این ویتامین، دارای دو نوع گیرنده‌ی VDR است که هم در هسته و هم در سیتوپلاسم وجود دارند. ویتامین D متصل به گیرنده، نقش عامل رونویسی را دارد و در تنظیم بیان برخی ژن‌ها دخیل است. این کمپلکس، به محل‌هایی از ژن به نام عناصر گیرنده‌ی ویتامین D (D VDRE) متصل می‌شود. IGFBP3 می‌تواند به طور مستقیم، با اتصال به VDR سبب مهار فعالیت رونویسی برخی ژن‌ها گردد (۵۹). نقش ویتامین D و گیرنده‌ی آن به عنوان محور اصلی تنظیم هموستاز کلسیم و فسفر به اثبات رسیده است (۶۰).

بیان بالای IGFBP3، تمایز سلول‌های استئو بلاست به کمک VDR در حضور 1a,25(OH)2D3 را مهار می‌کند. VDR در حضور ویتامین D سبب تنظیم رونویسی ژن IGFBP3 می‌گردد؛ به طوری که ژن IGFBP3 دارای دو محل VDRE است که با اتصال VDR به آن‌ها در حضور 1a,25(OH)2D3، میزان بیان IGFBP3 افزایش می‌یابد (۶۱). در مطالعه‌ای مشخص شده است که در حضور 1a,25(OH)2D3، میزان بیان ژن IGFBP3 در سلول‌های رده‌ی MCF10A به صورت دوره‌ای افزایش می‌یابد (۶۲).

نقش IGFBP3 در مسیرهای غیر وابسته از IGF به صورت گسترده مورد بررسی قرار گرفته است که در آن‌ها گیرنده‌های سطح سلولی نقشی ندارند و با اثر در مسیرهای سیگنالینگ خاصی، اثرات

Archive of SID
www.SID.ir

ضد توموری، متابولیکی و حتی اثرات غیر مرتبط با درگیری در سرطان‌ها را اعمال می‌کنند؛ به طوری که در مطالعات مربوط به رگزایی در سلول‌های سرطانی رده‌ی ریه و گردن، خاصیت ضد رگزایی IGFBP3 به اثبات رسیده است؛ به گونه‌ای که با اثر بر روی Erk1/2، سبب مهار مسیر Erk1/2 و Elk-1 می‌شود و در نهایت، مانع از رشد سلول‌های سرطانی و رگزایی می‌شود. این یافته‌ها، به‌عنوان مسیر پیشنهادی در مهار رگزایی و در نهایت مهار رشد تومور در این سلول‌ها پیشنهاد شده است (۶۳). عملکرد سدیم بوتیرات (Sodium butyrate یا NaBt) و IGFBP3 در سلول‌های روده مورد بررسی قرار گرفته است (۶۴).

در تحقیق Collard و همکاران، نشان داده شد که سدیم بوتیرات سبب افزایش القای بیان IGFBP3 و افزایش بیان ژنی و در نهایت، القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی روده از مسیر غیر وابسته به IGF می‌شود (۶۵). وجود مقادیر بالای IGFBP3 درون سلول، می‌تواند سبب افزایش بیان رونویسی ژن مربوط به مبدل سیگنال و فعال کننده‌ی رونویسی نوع ۱ (Signal transducer and activator of transcription 1 یا STAT-1) گردد؛ به طوری که سبب افزایش آپوپتوز از مسیر غیر وابسته به IGF در غضروف‌زایی می‌گردد (۶۶).

همچنین، دخالت این مسیر در آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پروستات (Prostate cancer-13 یا PC-13) در حضور IGFBP3 به اثبات رسیده است (۶۷). در مطالعه‌ی مربوط به بررسی اثر IGFBP3 غیر ترشحی، مشخص شده است که این پروتئین، با تولید درون‌سلولی و مستقل از IGF، می‌تواند مسیر آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی پروستات راه‌اندازی کند؛ به گونه‌ای که IGFBP3 بدون وجود NLS وارد هسته نمی‌شود و مسیر آپوپتوزی را از طریق Caspase-8 و Caspase-9 درون سیتوپلاسم آغاز می‌کند (۶۸). در تحقیقات مربوط به سرطان‌های مربوط به حلق- حنجره، مشخص شده است که IGFBP3 نقش اساسی را در پیشرفت سرطان دارد (۳۹)؛ چرا که در این سرطان‌ها، میزان IGFBP3 به شدت افزایش می‌یابد (۶۹). مسیر سیگنالینگ برگ خرید هسته‌ای κB (Nuclear factor-κB یا NF-κB) به عنوان یک مسیر در پیشرفت سرطان و التهاب شناخته شده است (۷۰).

در مطالعات انجام شده، مشخص شده است که رابطه‌ی معکوس بین بیان IGFBP3 و میزان فعالیت NF-κB وجود دارد؛ چرا که با مطالعه بر روی سلول‌های سرطان پروستات، مشاهده شد که با افزایش بیان IGFBP3، میزان فعالیت مسیر کاهش می‌یابد و مانع رگزایی و فعالیت مولکول‌های چسبندگی دخیل در سرطان نظیر Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) و Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) می‌شود. این فرایند، با فعال کردن مسیرهای وابسته به کاسپاز، میزان پیشرفت سرطان را کاهش می‌دهد (۷۱). در تحقیقات In vitro و In vivo مربوط به سرطان ملانوما، مشخص شده است که با استفاده از IGFBP3 به صورت نوترکیب، می‌توان از گسترش سلول‌های سرطانی جلوگیری کرد. این کار، با اثر بر روی مسیر Akt-GSK-3β که در مهاجرت سلولی نقش دارد، میسر می‌شود (۷۲).

پروتئین P53، یکی از پروتئین‌های تنظیمی محسوب می‌شود که بیان آن در هنگام سرطان سرکوب و یا در زمان استفاده از داروهای شیمی‌درمانی افزایش می‌یابد (۷۳). بسیاری از عوامل همچون خطاهای رونویسی، هایپوکسیا، استرس اکسیداتیو و شکست DNA، سبب القای بیان این پروتئین می‌شود و در ادامه، موجب القای آپوپتوز، پیری سلولی، ترمیم DNA و توقف چرخه‌ی سلولی با القای رونویسی از برخی ژن‌های دخیل در این فرایندها می‌گردد. ژن پروتئین P53 در بسیاری از سرطان‌ها دچار موتاسیون می‌شود (۷۴). این پروتئین، سبب افزایش بیان پروتئین‌های آپوپتوتیک نظیر IGFBP3 می‌شود؛ به طوری که می‌تواند عمل خود را از طریق گیرنده‌ی Transforming growth factor beta (TGF-β) انجام می‌دهد و سبب مرگ سلولی گردد (۷۵).

گیرنده‌های سطح سلولی

اولین گیرنده‌ی شناخته شده برای IGFBP3 که به صورت غیر اختصاصی معرفی شد، TGF-β بود (۷۶). TGF-β، یک گیرنده‌ی چند عملکردی می‌باشد که دارای چندین زیرگروه است. این گیرنده در فعالیت‌های مربوط به رونویسی ژن‌ها و سرطان دخالت دارد و دارای لیگاندهای متعددی است (۷۷)؛ به گونه‌ای که اتصال IGFBP3 به TGF-β نوع II، سبب فعال شدن پروتئین‌های SMAD (Suppressor ofmothers against decapentaplegic) می‌شود و میزان آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی پستان افزایش می‌دهد (۷۸).

LRP1 به عنوان گیرنده‌ی چند عملکردی شناخته شده است که دارای لیگاندهای متعددی است. این گیرنده، توانایی اتصال به پروتئین‌های درون‌سلولی را دارد و با ایفای نقش اندوسیتوزی، با اتصال لیگاند مربوط، سبب ورود آن به درون سلول می‌گردد (۷۹). برای اولین بار نقش LRP1 در مشارکت با IGFBP3 در تحقیقات Huang و همکاران مشخص شد. آنان نشان دادند که نقش گیرنده‌ی TGF-β نوع V در حضور LRP1 به وضوح قابل مشاهده است و سبب مهار رشد سلولی می‌گردد (۸۰). با این حال، در برخی مطالعات نتایج متناقض با عملکرد IGFBP3 در همکاری با LRP1 به دست آمده است. در مطالعه‌ی Pampusch و همکاران، به اثبات رسیده است که LRP1 نیازی به IGFBP3 برای مهار رشد سلول‌های

Archive of SID
www.SID.ir

میوژنیک ندارد (۸۱).

بر خلاف فعالیت مشخص IGFBP3 در ایجاد آپوپتوز، نقش آن در فعال کردن اتوفاژی و در نهایت، نجات سلول‌های سرطانی پستان در مدل In vivo به اثبات رسیده است. این عمل با اتصال IGFBP3 به پروتئین گیرنده‌ی تنظیم شده‌ی گلوکز ۷۸ (glucose-regulated proteins-78) مشخص شده است (۸۲).

نقش IGFBP3 در ترمیم DNA دو رشته‌ای در اثر تابش اشعه و یا داروهای شیمی‌درمانی نیز مشاهده شده است؛ به طوری که می‌تواند موجب آپوپتوز و یا نجات سلول بشود. به طور کلی، تابش اشعه‌ی مخرب، سبب شکست DNA دو رشته‌ای می‌شود (۸۳). سلول در ادامه، راه‌کار مقابله با آن را بسته به شدت آسیب انتخاب می‌کند (۸۴). مشخص شده است که در هنگام تابش اشعه، میزان بیان IGFBP3 در مقایسه با سلول‌های مقاوم به اشعه، بیشتر است (۸۵) و در همکاری با گیرنده‌ی عامل رشد پوستی (EGFR)، سبب‌ترمیم شکست DNA و مقاومت به شیمی‌درمانی می‌گردد (۸۶). این همکاری، با مشارکت DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit (DNA-PKcs) صورت می‌پذیرد. از این نظر، می‌توان برهم‌کنش IGFBP3 و EGFR را به عنوان هدف دارویی برای از بین بردن مقاومت به شیمی‌درمانی در افراد مبتلا به سرطان در نظر گرفت (۸۷).

گیرنده‌ی اختصاصی IGFBP3، IGFBP-3R (Transmembrane protein 219 یا TMEM219) است که در شکل ۲ مسیر آن به وضوح نشان داده شده است. این گیرنده، به صورت یک بار گذرنده از غشا است؛ به طوری که با اتصال IGFBP3 به آن، مسیر کاسپاز ۸ فعال می‌شود. این گیرنده برای اولین بار در تحقیق Ingermann و همکاران در سرطان‌های پستان و پروستات کشف شد. با افزایش بیان این گیرنده، میزان فعالیت آپوپتوزی IGFBP3 افزایش و با Knockdown این گیرنده، میزان آپوپتوز حتی در حضور IGFBP3 به‌شدت کاهش می‌یابد (۸۸). این گیرنده در سرطان‌های دستگاه گوارش مورد توجه قرار گرفته است. نقش TMEM219 در فرایندهای دیگری همچون آسم نیز به اثبات رسیده است. حدس زده می‌شود محور IGFBP3/IGFBP3R در بسیاری از سرطان‌های مربوط به دستگاه گوارش نقش داشته باشد که بررسی آن برای پی بردن به علت گسترش سرطان مهم شناخته می‌شود؛ به گونه‌ای که مطالعه‌ی این مسیر به عنوان اهداف درمانی در سرطان‌های مربوط به دستگاه گوارشی (Gastrointestinal یا GI) توصیه شده است (۸۹). نقش این گیرنده در تنظیم میزان نسبت IGF-I/IGFBP3 به اثبات رسیده است (۹۰)؛ به طوری که تزریق TMEM219 خارجی، سبب تنظیم این نسبت شده و در نتیجه، مشکلات روده‌ای در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ با تنظیم رشد و متابولیسم سلول‌های بنیادی روده (Colonic stem cells یا CoSCs) برطرف شده است (۹۱).

نتیجه‌گیری

با توجه به آنچه اشاره شد، IGFBP3 مستقل از IGF-I، نقش پررنگی را در مرگ سلول‌های سرطانی و سرکوب پیشرفت سرطان ایفا می‌کند. بنابراین، نمی‌توان از اهمیت نقش IGFBP3 در مطالعات مربوط به انواع سرطان‌ها چشم‌پوشی کرد و مطالعه بر روی آن می‌تواند برای دست‌یابی به اهداف دارویی و درمانی جدید در زمینه‌ی سرطان به کار رود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تأمین بودجه‌ی تحقیقاتی طرح شماره‌ی ۳۹۵۹۰۱ تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, Clark NG, Doyle C, Hong Y, et al. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. Circulation 2004; 109(25): 3244-55.
2. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. World J Clin Oncol 2016; 7(1): 54-86.
3. Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. Transl Cancer Res 2015; 4(3): 256-69.
4. Ghosh I, Bhattacharjee D, Das AK, Chakrabarti G, Dasgupta A, Dey SK. Diagnostic Role of Tumour Markers CEA, CA15-3, CA19-9 and CA125 in Lung Cancer. Indian J Clin Biochem 2013; 28(1): 24-9.
5. Kajani AA, Mofid MR, Abolfazli K, Tafreshi SA. Encapsulated activated charcoal as a potent agent for improving taxane synthesis and recovery from cultures. Biotechnol Appl Biochem 2010; 56(2): 71-6.
6. Kajani AA, Moghim S, Mofid MR. Optimization of the basal medium for improving production and secretion of taxanes from suspension cell culture of Taxus baccata L. Daru 2012; 20(1): 54.
7. Akbari V, Moghim S, Reza MM. Comparison of epothilone and taxol binding in yeast tubulin using molecular modeling. Avicenna J Med Biotechnol 2011; 3(4): 167-75.
8. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. Mol Pathol 2001; 54(5): 311-6.
9. Khodadadi E, Ataei N, Mofid MR. The effect and mechanism of action of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in human breast cancer; a systematic review. J Isfahan Med Sch 2013; 31(254): 1560-7. [In Persian].
10. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in

Archive of SID
www.SID.ir

breast cancer. Mol Cancer 2015; 14: 43.
11. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: From basic to clinical studies and clinical applications. Oncology 2002; 63(4): 317-32.
12. Mecasermin rinfabate: Insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor binding protein-3, mecaserimin rinfibate, rhIGF-I/rhIGFBP-3. Drugs R D 2005; 6(2): 120-7.
13. Jafari S, Babaeipour V, Seyedi HA, Rahaie M, Mofid MR, Haddad L, et al. Recombinant production of mecasermin in E. coli expression system. Res Pharm Sci 2014; 9(6): 453-61.
14. Ranjbari J, Babaeipour V, Vahidi H, Moghimi H, Mofid MR, Namvaran MM, et al. Enhanced production of insulin-like growth factor i protein in Escherichia coli by optimization of five key factors. Iran J Pharm Res 2015; 14(3): 907-17.
15. Khodadadi E, Panjepour M, Abbasian M, Broujeni ZK, Mofid MR. Cloning and expression of full-length human insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) in the Escherichia coli. Adv Biomed Res 2015; 4: 66.
16. Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. Arch Physiol Biochem 2008; 114(1): 17-22.
17. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. J Mol Endocrinol 2011; 47(1): R1-10.
18. Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. The IGF-I signaling pathway. Curr Pharm Des 2007; 13(7): 663-9.
19. Denduluri SK, Idowu O, Wang Z, Liao Z, Yan Z, Mohammed MK, et al. Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. Genes Dis 2015; 2(1): 13-25.
20. Clemmons DR. Role of IGF binding proteins in regulating metabolism. Trends Endocrinol Metab 2016; 27(6): 375-91.
21. Forbes BE, McCarthy P, Norton RS. Insulin-like growth factor binding proteins: a structural perspective. Front Endocrinol (Lausanne) 2012; 3: 38.
22. Daza DO, Sundstrom G, Bergqvist CA, Duan C, Larhammar D. Evolution of the insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) family. Endocrinology 2011; 152(6): 2278-89.
23. Cubbage ML, Suwanichkul A, Powell DR. Insulin-like growth factor binding protein-3. Organization of the human chromosomal gene and demonstration of promoter activity. J Biol Chem 1990; 265(21): 12642-9.
24. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(5): 701-11.
25. Singh B, Charkowicz D, Mascarenhas D. Insulin-like growth factor-independent effects mediated by a C-terminal metal-binding domain of insulin-like growth factor binding protein-3. J Biol Chem 2004; 279(1): 477-87.
26. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: Mechanistic and clinical insights. Nat Rev Cancer 2014; 14(5): 329-41.
27. Firth SM, Baxter RC. Characterisation of recombinant glycosylation variants of insulin-like growth factor binding protein-3. J Endocrinol 1999; 160(3): 379-87.
28. Baricevic I, Masnikosa R, Lagundzin D, Golubovic V, Nedic O. Alterations of insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) glycosylation in patients with breast tumours. Clin Biochem 2010; 43(9): 725-31.
29. Coverley JA, Baxter RC. Phosphorylation of insulin-like growth factor binding proteins. Mol Cell Endocrinol 1997; 128(1-2): 1-5.
30. Yamada PM, Lee KW. Perspectives in mammalian IGFBP-3 biology: local vs. systemic action. Am J Physiol Cell Physiol 2009; 296(5): C954-C976.
31. Perks CM, Holly JM. Epigenetic regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in cancer. J Cell Commun Signal 2015; 9(2): 159-66.
32. Helle SI, Geisler S, Aas T, Paulsen T, Holly JM, Lonning PE. Plasma insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis is increased in primary breast cancer. Br J Cancer 2001; 85(1): 74-7.
33. Booth BA, Boes M, Bar RS. IGFBP-3 proteolysis by plasmin, thrombin, serum: Heparin binding, IGF binding, and structure of fragments. Am J Physiol 1996; 271(3 Pt 1): E465-E470.
34. Gigek CO, Leal MF, Lisboa LC, Silva PN, Chen ES, Lima EM, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 gene methylation and protein expression in gastric adenocarcinoma. Growth Horm IGF Res 2010; 20(3): 234-8.
35. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. J Natl Cancer Inst 2000; 92(18): 1472-89.
36. Tripathi G, Salih DA, Drozd AC, Cosgrove RA, Cobb LJ, Pell JM. IGF-independent effects of insulin-like growth factor binding protein-5 (IGFBP5) in vivo. FASEB J 2009; 23(8): 2616-26.
37. Oh Y. IGF-independent regulation of breast cancer growth by IGF binding proteins. Breast Cancer Res Treat 1998; 47(3): 283-93.
38. Vestey SB, Perks CM, Sen C, Calder CJ, Holly JM, Winters ZE. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in invasive breast cancers and ductal carcinoma in situ: implications for clinicopathology and patient outcome. Breast Cancer Res 2005; 7(1): R119-R129.
39. Takaoka M, Kim SH, Okawa T, Michaylira CZ, Stairs DB, Johnstone CN, et al. IGFBP-3 regulates esophageal tumor growth through IGF-dependent and independent mechanisms. Cancer Biol Ther 2007; 6(4): 534-40.
40. Oh Y, Muller HL, Lamson G, Rosenfeld RG. Insulin-like growth factor (IGF)-independent action of IGF-binding protein-3 in Hs578T human breast cancer cells. Cell surface binding and growth inhibition. J Biol Chem 1993; 268(20): 14964-71.
41. Lee KW, Liu B, Ma L, Li H, Bang P, Koeffler HP, et al. Cellular internalization of insulin-like growth factor binding protein-3: distinct endocytic pathways facilitate re-uptake and nuclear localization. J Biol Chem 2004; 279(1): 469-76.
42. Micutkova L, Hermann M, Offterdinger M, Hess MW, Matscheski A, Pircher H, et al. Analysis of the cellular uptake and nuclear delivery of insulin-like growth

Archive of SID
www.SID.ir

factor binding protein-3 in human osteosarcoma cells. Int J Cancer 2012; 130(7): 1544-57.
43. Schedlich LJ, Le Page SL, Firth SM, Briggs LJ, Jans DA, Baxter RC. Nuclear import of insulin-like growth factor-binding protein-3 and -5 is mediated by the importin beta subunit. J Biol Chem 2000; 275(31): 23462-70.
44. Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear Receptors, RXR, and the Big Bang. Cell 2014; 157(1): 255-66.
45. Wei LN. Retinoid receptors and their coregulators. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003; 43: 47-72.
46. Lee KW, Ma L, Yan X, Liu B, Zhang XK, Cohen P. Rapid apoptosis induction by IGFBP-3 involves an insulin-like growth factor-independent nucleomitochondrial translocation of RXRalpha/Nur77. J Biol Chem 2005; 280(17): 16942-8.
47. Liu B, Lee HY, Weinzimer SA, Powell DR, Clifford JL, Kurie JM, et al. Direct functional interactions between insulin-like growth factor-binding protein-3 and retinoid X receptor-alpha regulate transcriptional signaling and apoptosis. J Biol Chem 2000; 275(43): 33607-13.
48. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. J Adv Pharm Technol Res 2011; 2(4): 236-40.
49. Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, Mandrup S. PPARgamma and the global map of adipogenesis and beyond. Trends Endocrinol Metab 2014; 25(6): 293-302.
50. Chan SS, Schedlich LJ, Twigg SM, Baxter RC. Inhibition of adipocyte differentiation by insulin-like growth factor-binding protein-3. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296(4): E654-E663.
51. Pon CK, Firth SM, Baxter RC. Involvement of insulin-like growth factor binding protein-3 in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated inhibition of breast cancer cell growth. Mol Cell Endocrinol 2015; 399: 354-61.
52. Kim SY, Kim MS, Lee MK, Kim JS, Yi HK, Nam SY, et al. PPARgamma induces growth inhibition and apoptosis through upregulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 in gastric cancer cells. Braz J Med Biol Res 2015; 48(3): 226-33.
53. Safe S, Kim K, Li X, Lee S. NR4A orphan receptors and cancer. Nucl Recept Signal 2011; 9: e002.
54. Hsu HC, Zhou T, Mountz JD. Nur77 family of nuclear hormone receptors. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004; 3(4): 413-23.
55. To SK, Zeng JZ, Wong AS. Nur77: A potential therapeutic target in cancer. Expert Opin Ther Targets 2012; 16(6): 573-85.
56. Lee KW, Cobb LJ, Paharkova-Vatchkova V, Liu B, Milbrandt J, Cohen P. Contribution of the orphan nuclear receptor Nur77 to the apoptotic action of IGFBP-3. Carcinogenesis 2007; 28(8): 1653-8.
57. Agostini-Dreyer A, Jetzt AE, Stires H, Cohick WS. Endogenous IGFBP-3 mediates intrinsic apoptosis through modulation of Nur77 phosphorylation and nuclear export. Endocrinology 2015; 156(11): 4141-51.
58. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: A review of molecular mechanisms. Biochem J 2012; 441(1): 61-76.
59. Carlberg C, Campbell MJ. Vitamin D receptor signaling mechanisms: Integrated actions of a well-defined transcription factor. Steroids 2013; 78(2): 127-36.
60. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. Nutr Rev 2008; 66(10 Suppl 2): S98-112.
61. Li J, Jin D, Fu S, Mei G, Zhou J, Lei L, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates osteoblast differentiation via interaction with vitamin D receptor. Biochem Biophys Res Commun 2013; 436(4): 632-7.
62. Malinen M, Ryynanen J, Heinaniemi M, Vaisanen S, Carlberg C. Cyclical regulation of the insulin-like growth factor binding protein 3 gene in response to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. Nucleic Acids Res 2011; 39(2): 502-12.
63. Kim JH, Choi DS, Lee OH, Oh SH, Lippman SM, Lee HY. Antiangiogenic antitumor activities of IGFBP-3 are mediated by IGF-independent suppression of Erk1/2 activation and Egr-1-mediated transcriptional events. Blood 2011; 118(9): 2622-31.
64. Hague A, Manning AM, Hanlon KA, Huschtscha LI, Hart D, Paraskeva C. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. Int J Cancer 1993; 55(3): 498-505.
65. Collard TJ, Guy M, Butt AJ, Perks CM, Holly JM, Paraskeva C, et al. Transcriptional upregulation of the insulin-like growth factor binding protein IGFBP-3 by sodium butyrate increases IGF-independent apoptosis in human colonic adenoma-derived epithelial cells. Carcinogenesis 2003; 24(3): 393-401.
66. Spagnoli A, Torello M, Nagalla SR, Horton WA, Pattee P, Hwa V, et al. Identification of STAT-1 as a molecular target of IGFBP-3 in the process of chondrogenesis. J Biol Chem 2002; 277(21): 18860-7.
67. Shahjee HM, Kefas B, Bhattacharyya N, Radwan MK. Signal Transduction Pathways Mediated by Secreted and Non-secreted Forms of intact Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3) and its 1-97 N-terminal Fragment in PC-3 Human Prostate Cancer Cells. J Cancer Ther 2013; 4(8).
68. Bhattacharyya N, Pechhold K, Shahjee H, Zappala G, Elbi C, Raaka B, et al. Nonsecreted insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) can induce apoptosis in human prostate cancer cells by IGF-independent mechanisms without being concentrated in the nucleus. J Biol Chem 2006; 281(34): 24588-601.
69. Natsuizaka M, Kinugasa H, Kagawa S, Whelan KA, Naganuma S, Subramanian H, et al. IGFBP3 promotes esophageal cancer growth by suppressing oxidative stress in hypoxic tumor microenvironment. Am J Cancer Res 2014; 4(1): 29-41.
70. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-kappaB signaling in inflammation and cancer. Mol Cancer 2013; 12: 86.
71. Han J, Jogie-Brahim S, Harada A, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein-3 suppresses tumor

Archive of SID
www.SID.ir

growth via activation of caspase-dependent apoptosis and cross-talk with NF-kappaB signaling. Cancer Lett 2011; 307(2): 200-10.
72. Naspi A, Panasiti V, Abbate F, Roberti V, Devirgiliis V, Curzio M, et al. Insulin-like-growth-factor-binding-protein-3 (IGFBP-3) contrasts melanoma progression in vitro and in vivo. PLoS One 2014; 9(6): e98641.
73. El-Deiry WS. The role of p53 in chemosensitivity and radiosensitivity. Oncogene 2003; 22(47): 7486-95.
74. Bieging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. Nat Rev Cancer 2014; 14(5): 359-70.
75. Rajah R, Valentinis B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism. J Biol Chem 1997; 272(18): 12181-8.
76. Leal SM, Huang SS, Huang JS. Interactions of high affinity insulin-like growth factor-binding proteins with the type V transforming growth factor-beta receptor in mink lung epithelial cells. J Biol Chem 1999; 274(10): 6711-7.
77. Massague J. TGFbeta signalling in context. Nat Rev Mol Cell Biol 2012; 13(10): 616-30.
78. Fanayan S, Firth SM, Butt AJ, Baxter RC. Growth inhibition by insulin-like growth factor-binding protein-3 in T47D breast cancer cells requires transforming growth factor-beta (TGF-beta) and the type II TGF-beta receptor. J Biol Chem 2000; 275(50): 39146-51.
79. Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, Strickland DK. LDL receptor-related protein 1: unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. Physiol Rev 2008; 88(3): 887-918.
80. Huang SS, Ling TY, Tseng WF, Huang YH, Tang FM, Leal SM, et al. Cellular growth inhibition by IGFBP-3 and TGF-beta1 requires LRP-1. FASEB J 2003; 17(14): 2068-81.
81. Pampusch MS, Kamanga-Sollo E, Hathaway MR, White ME, Dayton WR. Low-density lipoprotein-related receptor protein 1 (LRP-1) is not required for insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) to suppress L6 myogenic cell proliferation. Domest Anim Endocrinol 2011; 40(4): 197-204.
82. Grkovic S, O'Reilly VC, Han S, Hong M, Baxter RC, Firth SM. IGFBP-3 binds GRP78, stimulates autophagy and promotes the survival of breast cancer cells exposed to adverse microenvironments. Oncogene 2013; 32(19): 2412-20.
83. Lomax ME, Folkes LK, O'Neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(10): 578-85.
84. Rastogi RP, Richa, Kumar A, Tyagi MB, Sinha RP. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. J Nucleic Acids 2010; 2010: 592980.
85. Achary MP, Jaggernauth W, Gross E, Alfieri A, Klinger HP, Vikram B. Cell lines from the same cervical carcinoma but with different radiosensitivities exhibit different cDNA microarray patterns of gene expression. Cytogenet Cell Genet 2000; 91(1-4): 39-43.
86. Zhao L, He LR, Xi M, Cai MY, Shen JX, Li QQ, et al. Nimotuzumab promotes radiosensitivity of EGFR-overexpression esophageal squamous cell carcinoma cells by upregulating IGFBP-3. J Transl Med 2012; 10: 249.
87. Lin MZ, Marzec KA, Martin JL, Baxter RC. The role of insulin-like growth factor binding protein-3 in the breast cancer cell response to DNA-damaging agents. Oncogene 2014; 33(1): 85-96.
88. Ingermann AR, Yang YF, Han J, Mikami A, Garza AE, Mohanraj L, et al. Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer. J Biol Chem 2010; 285(39): 30233-46.
89. Kashyap MK. Role of insulin-like growth factor-binding proteins in the pathophysiology and tumorigenesis of gastroesophageal cancers. Tumour Biol 2015; 36(11): 8247-57.
90. D'Addio F, La RS, Maestroni A, Jung P, Orsenigo E, Ben NM, et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 Levels Control Human Colonic Stem Cell Function and Are Disrupted in Diabetic Enteropathy. Cell Stem Cell 2015; 17(4): 486-98.
91. Cheng CW, Yilmaz OH. IGFBP3 and T1D: Systemic Factors in Colonic Stem Cell Function and Diabetic Enteropathy. Cell Stem Cell 2015; 17(4): 379-80.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Isfahan Medical School
Received: 25.09.2017
Vol. 35, No. 451, 3rd Week, December 2017
Accepted: 03.11.2017

The Interaction of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) in Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Independent System

Amir Ansari[1], Ali Gheysarzadeh[2], Mohammad Reza Mofid[3]

Review Article

Abstract

Insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) is the most abundant IGFBP in circulation, interacts with high affinity to IGFs altering their function. Emerging evidence has indicated that IGFBP3 mostly involved in human disease such as diabetes, Alzheimer's disease, and cancer. It has been determined that IGFBP3 expression is decreased in various cancer cell lines by promoter methylation and proteases digestion. Therefore, bioavailable form of IGF-I increases in circulation promoting the tumorigenesis and progression of cancer. IGFBP3 function in cancer suppressing can be divided in two ways: IGF-dependent, and IGF-independent action. Recently it has been shown that IGFBP3 has vital roles independent of IGFs. Despite decades of unremitting research, this function of IGFBP-3 has not been clarified. However, it has been suggested that IGFBP3 independently can bind to its receptors in the nucleus including retinoid receptors (RXRs) peroxisome proliferator activated receptors (PPARγ), Nur77 vitamin D response (VDR), and/or cell surface receptors such as transmembrane protein 219 (TMEM219), low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1), and epidermal growth factor receptor (EGFR) inducing apoptosis. In this review, we described further mechanisms of IGF-independent action of IGFBP3.

Keywords: Insulin-like growth factor binding protein 3, Apoptosis, Cancer

Citation: Ansari A, Gheysarzadeh A, Mofid MR. **The Interaction of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) in Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Independent System.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(451): 1452-61.

Archive of SID

1- MSc Student, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD Student, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Reza Mofid, Email: mofid@pharm.mui.ac.ir

www.SID.ir