ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

کانال‌های کلسیم غشای پلاسما در سرطان: تغییرات و اثرات تکثیر و مهاجرت سلول

چکیده

مطالعه کانال‌های کلسیم در مکانیسم‌های مولکولی ترانسفورماسیون سرطان هنوز یک زمینه پژوهشی جدید محسوب می‌شود. با این حال، مطالعات متعددی که اغلب در زمینه رده سلول‌های سرطانی انجام شده‌اند این فرض را تأیید می‌کنند که کانال‌های غشای پلاسمای متنوعی در مدل سازی مجدد هموستازی کلسیم (Ca^{2+}) نقش دارند که نشانه‌های متعدد سرطان نظیر تکثیر کنترل نشده سلول‌های سرطانی و افزایش قابلیت‌های مهاجرتی و تهاجمی را تنظیم و کنترل می‌کنند. با این حال، هنوز اطلاعات اندکی در خصوص آبشارهای سیگنال دهی درون سلولی که توسط جریان کلسیم کنترل شده و بر رفتار سلول‌های سرطانی تأثیر می‌گذارد، وجود دارد. این مقاله مروری در صدد جمع آوری اطلاعاتی در خصوص این مسیرهای وابسته به کانال‌های کلسیم غشای پلاسما و توصیف آن‌ها در رده‌های سلول‌های سرطانی پروستات، سینه و ریه می‌باشد. در این انواع سلول‌های سرطانی، کانال‌های کلسیمی دخیل در مسیرهای سیگنالینگ کلسیم که موجب تشدید رفتارهای سرطانی می‌شوند اغلب کانال‌های کلسیم فعال شده غیر وابسته به ولتاژ بوده و متعلق به زیر خانواده TRP(خانواده‌های TRPC, TPRPVوTRPM) و خانواده Orai می‌باشند. کانال‌های TRP و Orai بخشی از چندین آبشار سیگنالینگ دخیل در فعال سازی گیرنده‌های عرض غشایی از طریق لیگاند برون سلولی از محیط تومور می باشند.TRPV قادر به سنجش و شناسایی تغییرات در محیط‌های فیزیکی و شیمیایی سلول‌های سرطانی بوده و TRPM7 از طریق نیروهای مکانیکی کششی فعال شده و حساس به کلسترول است. تغییرات در فعال سازی و یا بیان کانال‌های کلسیم غشای پلاسما بر فرایندهای سیگنالینگ وابسته به کلسیم مرتبط با تومور زایی تأثیر می‌گذارند. مطالعات مورد استناد در این مقاله مروری نشان می‌دهد که افزایش در بیان و فعالیت کانال (مجرای) کلسیم غشای پلاسما موجب افزایش ورود کلسیم شده (کلسیم ساختاری یا تحت کنترل سیگنال‌های برون سلولی) و در عین حال منجر به افزایش تکثیر و مهاجرت سلول در بیشتر موارد می‌شوند. طیف وسیعی از مجراها

و کانال‌های کلسیم غیر وابسته به ولتاژ تغییر بیان و فعالیت را در یک نوع سلول سرطانی نشان داده و ممکن است در یک نوع فرایند مربوط به رفتار سلول سرطانی مشارکت کنند و یا این که می‌توانند در یک توالی متفاوتی از رویدادها در طی تومورزایی مداخله کنند. این مقاله بخشی از یک شماره ویژه مجله با عنوان کانال‌ها و انتقال دهنده‌های غشایی در سرطان‌ها می‌باشد.

فهرست مطالب

1- مقدمه

2- کانال‌ها و انتقال دهنده‌های غشایی در سرطان‌ها

3- کلسیم و تکثیر

3-1 کانال‌های کلسیم، تکثیر و سرطان پروستات (شکل 1)

3-2 کانال‌های کلسیم، تکثیر و سرطان سینه (شکل 2)

3-3 کانال‌های کلسیم، تکثیر و سرطان ریه

4- مهاجرت سلول‌ها و متاستاز

4-1 کانال‌های کلسیم، مهاجرت و متاستاز در سرطان پروستات (شکل 3)

4-2 کانال‌های کلسیم، مهاجرت و متاستاز در سرطان سینه (شکل 4)

4-3 کانال‌های کلسیم، مهاجرت و و سرطان ریه

5- نتیجه گیری

سند شفافیت

منابع

1- مقدمه

تومورزایی (تودینه زایی) نتیجه موتاسیون هایی است که موجب ترانسفورماسیون سلول‌ها و بروز علایم خاص سرطان (1) نظیر خودکفایی در تولید سیگنال‌های رشد و فرار از آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده سلول) می‌شود. بسیاری از موتاسیون های شناخته شده منجر به تشکیل آنکوژن هایی می‌شوند که کیناز های پروتین را کد گذاری می‌کنند (2). تغییرات در فعالیت کیناز که با مسیرهای سیگنالینگ متعدد ترکیب می‌شوند دارای اثرات

جدی بر روی طیف وسیعی از فرایندهایی است که بر سرانجام سلول اثر می‌گذارند. به طور مشابه، تغییرات در غلظت کلسیم آزاد سیتوسول ($[Ca^{2+}]_i$) به عنوان یک مکانیسم سیگنالینگ فراگیر محسوب می‌شود که با آبشارهای انتقال سیگنار دیگر تلفیق شده و تعداد زیادی از فرایندهای سلولی را کنترل می‌کند (3). در رابطه با کیناز پروتین، تغییرات در سیگنالینگ کلسیم و هموستازی موجب ایجاد طیف وسیعی از اثرات شده و به این ترتیب جای تعجبی نیست که برخی از مسیرهای سیگنالینگ به واسطه کلسیم در تومورزایی و پیشرفت تومور نقش دارند (منابع 4-5).

غلظت یون کلسیم آزاد به طور دقیقی در کمپارتمان های سلولی به منظور ایجاد سیگنال‌های کلسیم درون سلولی با شدت هاو ویژگی‌های مکانی و زمانی مختلف کنترل می‌شوند. این کنترل دقیق برای مدولاسیون تفاضلی در یک سلول با طیف وسیعی از مسیرهای سیگنالینگ مختلف و پروتین های تنظیم شده با کلسیم درون سلولی دخیل در فرایندهای سلولی خاص از اهمیت زیادی برخوردار است. این‌ها شامل تنظیم چرخه سلول، تکثیر، آپوپتوز، رونویسی ژن و مهاجرت سلول می‌باشند (3). چون همه این نقش‌ها در تومورزایی نقش دارند، مدل سازی مجدد هموستازی کلسیم درون سلولی و سیگنال‌های کلسیم دو ظرفیتی یک رویداد حیاتی و مهم در حفظ فنوتیپ های بدخیم است. در واقع، ترانسفورماسیون تومور مربوط به بازارایی اصلی مولکول‌های انتقال کلسیم دو ظرفیتی (تغییرات در بیان و یا عملکرد) می‌باشند که با سایر مسیرهای سیگنالینگ مشارکت می‌کند. این می‌تواند منجر به بهبود بقا و زنده‌مانی (گریز از مرگ برنامه ریزی شده)، تکثیر بیش از حد، آنژیوژنز بدخیم، مهاجرت سلول ومتاستاز شود (منبع 6-7). تغییرات مختلف مولکول‌های انتقال دهنده کلسیم دو ظرفیتی و پروتین های تنظیم کننده هموستازی کلسیم (جعبه ابزار کلسیم دو ظرفیتی) مشاهده شده است. در میان تغییرات می‌توان به موتاسیون ها، تغییرات در سطح بیان و یا در موقعیت زیر سلولی وتنظیم از طریق سایر مسیرهای سیگنالینگ اشاره کرد. این تغییرات می‌توانند منجر به تغییر غلظت کلسیم دو ظرفیتی درکمپارتمان ها و بخش‌های سلولی مختلف و نیز تغییرات در الگوهای سیگنال کلسیم دو ظرفیتی درون سلولی شوند. این مسئله منجر به تغییر مسیر سلول از طریق تغییر تنظیم افکتور های وابسته به کلسیم در مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی کلیدی می‌شود (7).

2- کانال‌های و انتقال دهنده‌های کلسیم غشای پلاسما

در میان مولکول‌های انتقال دهنده Ca^{2+} که در سلول‌های سرطانی مختلف تحت تأثیر قرار می‌گیرند، جعبه ابزار Ca^{2+} در غشای پلاسما برای کنترل ورود و خروج Ca^{2+} ضروری است. هم چنین این می‌تواند به صورت یک هدف درمانی بالقوه و یا یک بیومارکر (نشانگر زیستی) پیش آگهی در نظر گرفته شود (8-9). کانال‌های غشای پلاسما از ورود Ca^{2+} در امتداد گرادیان غلظت آن در عرض غشای پلاسما به سلول پشیبانی می‌کنند. کانال‌های کلسیمی مختلف نظیر کانال‌های کلسیم دوظرفیتی وابسته به ولتاژ (خانواده Cav) می‌توانند در این ورود کلسیم دوظرفیتی مشارکت می‌کنند. بیان این خانواده از پروتین ها از ویژگی‌های مشخصه سلول‌های تحریک پذیر بوده و این کانال‌ها نیازمند قطبش زدایی غشای پلاسما برای فعال سازی می‌باشند. با این حال، برخی از این‌ها نظیر غشاهای مربوط به زیر خانوادهCa_v3 غیر وابسته به ولتاژ (آستانه فعال سازی پایین)، در تعدادی از رده‌های سلول‌های سرطانی بیان شده و تکثیر را تنظیم می‌کنند (9). علی رغم بیان Cav، ورود کلسیم دوظرفیتی در سلول‌های غیر تحریک پذیر از طریق کانال‌های غیروابسته به ولتاژ رخ می‌دهد. این‌ها شامل کانال‌های یونی دریچه لیگاندی (خانواده‌های گیرنده یونوتروپیک پیورینرژیک P2X)، کانال‌های فعال گیرنده (ROC) یا کانال‌های فعال با دومین پیام رسان مرتبط با فعال سازی GPCR(SMOC: خانواده Orai و اعضای TRP، کانال‌های فعال ذخیره‌ای (SOCE، خانواده Orai و اعضای TRPC(TRP کانونیکول) و کانال‌های حساس به کشش مکانیکی) اعضای ابرخانواده TRP) هستند. مطالعات مختلف نشان داده است که بیان و یا فعالیت یک یا چند مورد از کانال‌های تراوا به کلسیم دو ظرفیتی PM در سلول‌های سرطانی مختلف تغییر کرده و به این ترتیب در بیشتر فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی ای که منجر به ایجاد فنوتیپ بدخیم می‌شوند نقش ایفا می‌کنند (6-7). علاوه بر کانال‌های $PM\ Ca^{2+}$، تغییرات در انتقال دهنده‌های کلسیم دو ظرفیتی نظیر PMCA(ATP آز کلسیم غشای پلاسما) و مبدل‌های Na^+/Ca^{2+} نیز در هموستازی کلسیم دو ظرفیتی سلول‌های سرطانی و تومورزایی نقش دارند (6-7). علاوه بر کلسیم دو ظرفیتی PMCA، سایر انتقال دهنده‌های درون سلولی، به خصوص SERCA، نیز نقش مهمی در سرانجام سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند.

در میان کانال‌های PM، بیان پروتین TRP در طی پیشرفت سرطان تغییر یافته و می‌تواند بیانگر نشانگرهای تشخیصی- پیش آگاهی باشد (10). پروتین های TRP پستانداران دارای آرایش هومو و هتروتترامر بوده و ایجاد کانال‌های کاتیون تراوا به کلسیم دو ظرفیتی غیر انتخابی می‌کنند (11-12). کانال‌های TRP سلول‌ها را قادر به

شناسایی و سنجش تغییرات در محیط محلی آن‌ها کرده و می‌تواند با طیف وسیعی از محرک‌های مختلف تحریک شوند. این محرک‌ها شامل محرک‌های فیزیکی (دما، فشای اسمزی یا تنش مکانیکی) یا شیمیایی (اسیدیته، ROS، PO2، فاکتورهای رشد و سیتوکین ها) می‌باشند و از عناصر کلیدی در محیط تومور محسوب می‌شوند. پروتین های TRP، که بیان آن‌ها به طور پیوسته تغییر می‌کند، اعضای زیر خانواده‌های TRPC(TRPC1-6)، وانیلوید TRP(TRPV2-6) و ملاستاتین TRP(TRPM7-8) هستند. برخی از کانال‌های TRP نظیر TRPV2، به محرک‌های مختلف از جمله حرارت، تنش واسترس مکانیکی و فاکتورهای رشد پاسخ می‌دهند. مکانیسم فعال سازی کانال‌های زیر خانواده TRPM متنوع می‌باشد:TRPM8 در صورت کاهش دما فعال می‌شوند و به PH درون سلولی حساس است، در حالی که TRPM7 از طریق غلظت درون سلولی منیزیم دو ظرفیتی و محرکهای مکانیکی تنظیم می‌شود. کانال‌های TRPC از طریق مسیرهای متصل به فعال سازی فسفولیپاز C(PLC) فعال شده ومی توانند از ورود کلسیم دو ظرفیتی فعال شده با گیرنده (ROCE)(13) پشتیبانی کنند. نکته جالب اینکه TRPC1 و TRPC6 از طریق کشش PM فعال می‌شوند. به علاوه TRPC1 و TRPC4 از جریان‌های کاتیونی غیر انتخابی که به ورود کلسیم در حالت ذخیره‌ای کمک می‌کند، پشتیبانی می‌کنند (13). SOCE یک دریچه کلسیم است که از طریق تخلیه ذخایر کلسیم درونی پس از آزاد سازی کلسیم تحریک می‌شود. این خود بستگی به پروتین حسگر کلسیم دو ظرفیتی ER(شبکه آندوپلاسمی) STIM1 دارد.STIM1 زمانی که در غشای شبکه اندوپلاسمی قرار می‌گیرد، کلسیم دو ظرفیتی در حفره شبکه اندوپلاسمی را شناسایی کرده و از طریق تخلیه ذخیره تحریک می‌شود.STIMI، SOCE را از طریق اثر متقابل با کانال‌های Orai در PM فعال سازی می‌کند (14).Orai1 یک کانال کلسیمی است که به طور گسترده در انواع سلول‌های مختلف بیان شده و تشکیل یک منفذی از کانال‌های انتخاب کلسیم می‌دهند که SOCE را تنظیم می‌کند.STIM1 نیز با TRPC1(15) اثر متقابل داشته و کمپلکس سه گانه TRPC1-Orai1-STIM1 در ایجاد SOCE با کارکرد منحصر به فرد نقش مهمی ایفا می‌کند (16).

مثال‌های متعددی از مدل سازی مجدد جعبه ابزار کلسیم دو ظرفیتی و سوء تنظیم کلسیم دو ظرفیتی در منابع ومطالعات گذشته ارائه شده است و برخی از این تغییرات به عنوان محرک‌های اصلی بهبود دهنده و حفظ کننده فنوتیپ تومور پیشنهاد شده‌اند. امروزه، کانال‌های تراوای کلسیم دو ظرفیتی نوع PM بیانگر مطلوب‌ترین

کاندیدها برای اهداف دارودرمانی محسوب می‌شوند. تنظیم کننده‌های جعبه ابزار کلسیم دو ظرفیتی موجب کاهش و یا معکوس شدن فنوتیپ بدخیم در رده‌های سلول‌های سرطانی مختلف می‌شوند (7-9). با این حال، انتخاب پذیری ضعیف داروهای موجود، یک محدودیت اصلی در کاربرد بالینی آن‌ها است. به علاوه، نقش فراگیر سیگنالینگ کلسیم دو ظرفیتی نشان دهنده این است که هدف یابی کانال‌های کلسیم دو ظرفیتی نشان دهنده انتخاب پذیری ضعیف آن‌ها نسبت به سلول‌های سرطانی می‌باشد. در این زمینه، بازدارندگی یا تنظیم برخی از کانال‌های کلسیم دو ظرفیتی که به طور معنی داری در سلول‌های سرطانی تنظیم نشده است و دارای توزیع بافت محدودی است، مانع از بروز اثرات سیستمیک می‌شود. مطالعه هموستازی کلسیم و جعبه ابزار کلسیم دو ظرفیتی در سلول‌های سرطانی یک زمینه تحقیقاتی نسبتاً جدید است وبیشتر داده‌های موجود در رده‌های سلولی برون تنی و تعداد کمی از سلول‌های سرطانی انسان بدست آمده‌اند. اگرچه نقش کانال‌های کلسیمی PM به تازگی تشخیص داده شده است، شواهد آزمایشی حاکی از دخالت آن‌ها در فرایندهای بدخیمی (سرطانی) در مدل‌های سلولی حاصل از بافت‌ها نظیر سینه، پروستات، ریه و کولون می‌باشد که در آن‌ها برخی از رایج‌ترین سرطان‌ها توسعه می‌یابند.

این مقاله به بررسی نقش کانال‌های کلسیم دو ظرفیتی PM در تنظیم تکثیر یا مهاجرت ومتاستاز در رده‌های سلولی سرطانی می‌پردازد. مقالات مروری مختلفی در خصوص تغییرات کلی در جعبه ابزار کلسیم دو ظرفیتی در سلول‌ها یا تومورهای سرطانی صورت گرفته است. ما به طور ویژه‌ای بر مطالعاتی تاکید داریم که به بررسی شفاف نقش کارکردی کانال‌های کلسیم دوظرفیتی PM پرداخته و مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی پایین دست که منجر به تغییراتی در تکثیر یا مهاجرت در سه نوع سرطان رایج (پروستات، سینه و ریه) می شوند را توصیف می‌کند.

3- کلسیم دوظرفیتی و تکثیر

این مسئله بدیهی است که تکثیر سلول بستگی به چرخه سلولی دارد که متشکل ازچهار فاز اصلی است:G1، نخستین فاز گپ، فاز S، که در آن سنتز DNA رخ می‌دهد،G2، دومین فاز گپ و فاز M یا میتوز که در آن اجزای سیتوپلاسمی وکروموزومها بین دو سلول دختر تقسیم می‌شوند. تغییرات بین این فازهای مختلف به شدت کنترل شده است و نقاط بازرسی وکنترل در طی چرخه سلولی تعیین کننده این است که آیا سلول وارد فاز

بعدی می‌شود یا نه (17). این نقاط بازرسی به کلسیم وابسته هستند. تغییرات در کلسیم دوظرفیتی نقش مهمی در سراسر چرخه سلول در طی مراحل اولیه فاز G1 و بین فازهای G1/S و G2/S ایفا می‌کنند (5). چندین مطالعه نشان داده‌اند که تکثیر و تقسیم سلولی به کلسیم دو ظرفیتی برون سلولی وابسته است و این که افزایش در Ca^{2+}_i و یا افزایش موقت در کلسیم دو ظرفیتی نقش مهمی در پیشرفت چرخه سلولی و تکثیر سلول دارد (18-19). در طی چرخه سلولی، تغییرات کلسیم دو ظرفیتی در طی G1 و میتوز (20) بارز تر است. کلسیم دو ظرفیتی در مراحل اولیه G1 در زمان ورود مجدد سلول‌ها به چرخه سلولی و بهبود فعال سازی فاکتورهای رونویسی AP1(FOS-JUN)، پروتین پیوندی حساس C-AMP(CREB) و فاکتور هسته‌ای سلول T فعال (NFAT) نیاز است. کلسیم نقشی کلیدی از طریق این فاکتورها در هماهنگ سازی بیان تنظیم کننده‌های چرخه سلول نظیر سایکلین های نوع D که برای فعال سازی کمپلکس‌های کیناز 4 وابسته به سایکلین نیاز هستند ایفا می‌کند. ارایش کمپلکس‌های D-K4 و E-K2 نیز بستگی به غلظت Ca^{2}_i دارد و این فعال سازی، فسفوریلاسیون و غیر فعال سازی رتینوبلاستوما (RB1) را که در ورود به فاز S نقش دارد، کنترل می‌کند. آغاز همانند سازی سنتروزوم در فاز G1/S نیز بستگی به کلسیم دو ظرفیتی و کالمدولین (CaM)، کیناز CaMII و پروتین سنتروزوم CP110 دارد. مسیرهای کلسیم/CaM/CaMK برای پیشرفت چرخه سلولی لازم است (18).CaM در دو نقطه نیاز است یکی پس از تحریک میتوژنیک و دیگری در پایان فاز G1 در نزدیکی مرز G1/S(21-22). نقطه پایانی G1 در زمانی که Ca2+/CaM نیاز است، قبل از نقطه محدود کننده و فسفوریلاسیون PRB می‌باشد (23). مسیر کلسیم/ کلسی نورین نیز نقش مهمی در تنظیم نقاط بازرسی چرخه سلولی ایفا می‌کند. کلسینورین، که یک فسفاتاز وابسته به کلسیم است نیز نقش مهمی در پیشرفت به مرحله G1 و S ایفا می‌کند و سایکلین های A و E (24) و نیز انباشت سایکلین D1 را تنظیم می‌کند (18). کلسینورین نیز قادر به فعال سازی NFAT بوده و با MYC(9-25) سایکلین های E و E2F را تنظیم کرده و امکان برقراری رابطه بین مسیرهای وابسته به کلسیم و تکثیر را می‌دهد.

مسیر کلسیم/ کلسی نورین/NFAT یکی از مسیرهای اصلی‌ای است که می‌تواند از طریق ورود کلسیم به کانال‌های کلسیم غشای پلاسما فعال شود. برای مثال، TRPC6 و TRPV6 قادر به تحریک رونویسی ژن وابسته به NFAT در سلول‌های سرطانی پروستات است (26-9-27). استفاده از مسدود کننده‌های مختلف کانال

کلسیم (در برابر کانال‌های وابسته به ولتاژ و غیر وابسته به ولتاژ) موید این ایده هستند که جریان کلسیم نقش مهمی در تکثیر سلولی ایفا می‌کنند. اثرات ضد تکثیری در بافت‌های مختلف در پاسخ به مسدود شدن کانال‌های وابسته به ولتاژ و غیر وابسته به ولتاژ اثبات شده است. در عین حال، این نتیجه از طریق خاموش سازی بیان کانال کلسیم که مانع از تکثیر سلولی می‌شود تأیید شده است. این مشاهدات در کنار تغییرات در بیان کانال در طی چرخه سلولی، نشان می‌دهد که کاهش در بیان کانال کلسیم منجر به توقف چرخه سلولی می‌شود (28). با این حال برخی از سرطان‌ها با تغییراتی در ابعاد خاص سیگنالینگ کلسیم دخیل در فتوتیپ تکثیری همراه هستند. برای مثال، بهبود جریان کلسیم وابسته به TRPC3 منجر به افزایش تکثیر در سلول‌های سرطانی تخمدان (29) می‌شود. سایر مطالعات نشان داده‌اند که خاموشی TRPC1 موجب توقف رشد سلول از طریق مسدود سازی چرخه سلول در فاز G0/G1 در سلول‌های اندوتلیال (30) و یا با سیتوکینز ناقص در گلیوما (31) می‌شود.

3-1 کانال‌های کلسیم، تکثیر و سرطان پروستات (شکل 1)

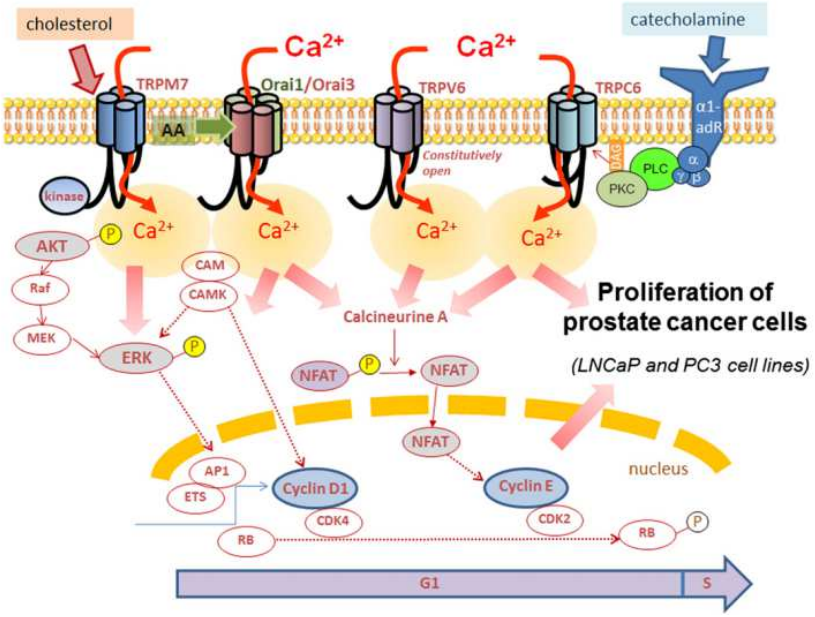
در مردان، سرطان پروستات یکی از متداول‌ترین وکشنده ترین سرطان‌ها محسوب می‌شود. پیشرفت بیماری معمولاً در بیماران کند یا خفیف است ولی فرم متاستاز آن دومین عامل مرگ و میر است (32). مراحل اولیه این سرطان، وابسته به آندروژن برخلاف مراحل پایانی آن است. سوزاندن تومور، اولین درمان می‌باشد با این حال برخی از بیماران به دلیل ویژگی‌های تکثیر و بقای سلول‌های مقاوم، بیماریشان عود می‌کند. درمان‌های کاهش آندروژن از طریق دارو یا جراحی برای درمان پروستات پیشرفته استفاده می‌شوند با این حال تغییرات در هموستازی کلسیم دو ظرفیتی موجب افزایش مقاومت سلول‌های پروستات به کاهش اندروژن می‌شود. تغییرات در مسیرهای ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیم PM نقش مهمی در تکثیر سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند. تغییرات در بیان کانال‌های TRP نقش مهمی در بروز سرطان پروستات از جمله TRPV1, TRPV2, TRPV6, TRPM8, TRPM2, TRPC6 ایفا می‌کند.TRPV6(زیر خانواده وانیلوید TRP)، یک کانال یونی انتخابی کلسیم دوظرفیتی با اولویت دادن به عبور کلسیم دوظرفیتی نسبت به کاتیون‌های تک ظرفیتی، می‌باشد. این ویژگی به TRPV6 امکان می‌دهد تا از مسیرهای انتخابی جریان کلسیم در سلول‌های تحریک ناپذیر پشتیبانی کند و این کانال‌ها نقش مهمی در سرطان پروستان دارند. رونوشت‌های TRPV6 در سرطان پروستات

قابل تشخیص هستند، در حالی که بیان TRPV6 M-RNA در بافت پروستات انسانی خوش خیم پایین و یا غیر قابل تشخیص است (33). بیان TRPV6 M-RNA نیز در رده‌های سلول‌های سرطان پروستات انسان (LNCaP, PC-3) در مقایسه با سلول‌های اپی تلیال خوشخیم و طبیعی بالاتر است (34).TRPV6 یک نشانگر قوی پیشرفت تومور و تهاجم آن می‌باشد زیرا بیان TRPV6 m-RNA در سرطان پروستات پیشرفته بالا بوده و همبستگی معنی داری با Gleason N7 دارد (35-33). TRPV6 از جریان‌های انتخابی کلسیم در سلول‌های پروستات پشتیبانی می‌کند (36-38). برخی از داده‌های بدست آمده در رده‌های سلول‌های سرطانی پروستان انسان نشان می‌دهند که TRPV6 از نظر ساختاری باز بوده و ورود کلسیم را در این سلول‌ها بدون فعال سازی خاص تنظیم می‌کند (27). بیان بالای TRPV6 در سلول‌های LNCaP محققان را قادر به ثبت یک جریان Ca^{2+} I_{TRPV6} سنجش کلسیم کرده است که می‌توان آن را از Isoc بومی با مکانیسم فعال سازی متمایز کرد (37). با این حال در سلول سرطان پروستات، TRPV6 موجب تقویت SOCE علاوه بر TRPC1 و کانال‌های Orai می‌شود، با این حال TRPV6 از طریق STIMI1 همانند SOC فعال نمی‌شود (39). پیشنهاد شده است که افزایش ورود کلسیم به سلول‌های سرطان پروستات و ورود TRPV6 به SOCE شامل انتقال کانال TRPV6 به غشای پلاسما از طریق Orai1/TRPC1- موجب تعدیل مسیر Ca2+/Annexin I/S100A11 (39) می‌شود.TRPV6 موجب کاهش سرعت تکثیر و نیز انباشت سلول‌ها در فاز S چرخه سلول (27) می‌شود. در عین حال نقش TRPV6- siRNA در تکثیر سلول تحت تأثیر مسیرهای سیگنالینگ به واسطه فاکتور رونویسی NFAT وابسته به کلسیم است. به علاوه، این نشانگرهای چرخه سلولی نظیر سایکلین DA، CDK4 و PCNA در تومورهای ناشی از سلول‌های PC3 که TRPV6 را به طور افزایشی بیان می‌کنند شناسایی شده‌اند (39).

کانال‌های فعال شونده با گیرنده و یا کانال‌های فعال شونده با دومین پیام رسان از واسطه‌های مهم ورود کلسیم در پاسخ به آگونیست برون سلولی و فعالسازی مسیر PLC محسوب می‌شود. اعضای زیر خانواده TRPC تشکیل دهنده ROC و SMOC هستند و بیان Mrna و پروتین TRPC6 در بافت‌های سرطان پروستات در مقایسه با هیپرپلازی پروستات خوش خیم (BPH) به طور معنی داری افزایش یافته است. بیانTRPC6 مربوط به افزایش امتیاز گلیسیون و درجه بافت شناسی و گسترش سرطان پروستات (40) است. مشابه با TRPV6، TRPC6 قادر به کنترل مسیرهای تکثیر و NFAT است. گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا 1 قادر به بهبود تکثیر سلول‌های اپیتلیال

سرطان پروستات با تحریک ورود کلسیم دوظرفیتی وابسته به TRPC6 و فعالسازی NFAT می‌باشد. خاموش سازی TRPC6 از طریق آنتی سنز موجب کاهش تکثیر سلول HPCE و ورود کلسیم به واسطه آلفا 1- AR می‌شود.

در پاسخ به این مطالعات، گروه ناتالیا پروراسکیرا پیشنهاد کرده است که تکثیر سلول‌های سرطان پروستات تحت کنترل TRPV6 است که از ورود کلسیم بازی پشتیبانی کرده و این که TRPC6 در اثر میتوژنیک کاتلولامین ها نقش دارد (9).



کاتلولامین، کلسرول، تکثیر سلول‌های سرطان پروستات

شکل 1: نقش کانال‌های کلسیم غشای پلاسما در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر در رده‌های سلول سرطان پروستات. ورود کلسیم وابسته به TRPC6 و ورود کلسیم وابسته TRPV6 در پاسخ به کاتلولامین موجب تنظیم تکثیر از طریق مسیر NFAT می‌شود. پیشرفت چرخه سلولی نیز از طریق سایکلین E تنظیم می‌شود که تحت کنترل مسیر NFAT قرار دارد. هترومر های Oria1 و Orai3(به صورت هگزامر دو Orai3 و چهار Orai1 بر طبق منبع (46)) دارای یک دریچه کلسیم وابسته به اسید اراشیدونیک می‌باشند. در این مدل فرضی، این جریان موجب تنظیم تکثیر از طریق مسیرهای nfat و erk وپیشرفت چرخه سلولی از طریق سایکلین d1 می‌شود که تحت کنترل مسیر ERK قرار دارد. فسفوریلاسیون ERK از طریق مسیر CAMK کالمودلوین وابسته

به کلسیم تنظیم می‌شود.TRPM7 قادر به تنظیم تکثیر تحت کنترل کلسترول و از طریق مسیرهای AKT و ERK می‌باشد. فسفوریلاسیون ERK را می‌توان از طریق کلامدولین وابسته به کلسیم-مسیر CAMK و مسیر AKT–Raf–MEK تنظیم کرد.

در میان کانال‌های TRP، TRMP7 از حیث قطب کیناز ترونین/سرین غیر طبیعی و نیز تراوایی به کلسیم و منیزیم دو ظرفیتی منحصر به فرد است.TRMP7 در سلول‌های سالم و سرطانی بیان می‌شود. گفته می‌شود که افزایش در نسبت Ca^{2+}/Mg^{2+} برون سلولی منجر به افزایش معنی داری در تکثیر سلولی سلول‌های سرطان پروستات در مقایسه با سلول‌های شاهد می‌شود (41). بیان TRMP7 بستگی به نسبت کلسیم به منیزیم ندارد. با این حال، همین گروه نشان داد که تیمار کلسترول موجب فعال سازی کانال‌های TRMP7 می‌شود که به موجب آن منجر به افزایش سطوح کلسیم دو بار مثبت سیتوسولی می‌شود. این نه تنها موجب بهبود بیان TRMP7 می‌شود بلکه موجب افزایش تکثیر سلول در سلولهای سرطان پروستات می‌شود (41). کلسترول موجب افزایش ورود کلسیم دو بار مثبت از کانال TRMP7 می‌شود که در نهایت افزایش تکثیر سلول‌های پروستات را با تحریک فعال سازی مسیرهای AKT و ERK به دنبال دارد. این یکی از مکانیسم‌های سلولی‌ای است که این مسئله را توجیه می‌کند که چرا سطوح کلسترول بالای خون موجب افزایش خطر سرطان پروستات بدخیم می‌شود (42). در میان زیر خانواده ملاستاتین، سطح بیان TRPM8 در سلولهای سرطانی حساس به اندروژن در مقایسه با سلول‌های طبیعی افزایش می‌یابد (43-44). آزمایشات انجام شده با استفاده از سلول‌های LNCaPt، کاپسازپین آنتاگونیست TRPM8 و TRPM8 siRNA نشان می‌دهد که این کانال برای بقا و زنده‌مانی سلول لازم است با این حال شواهدی در خصوص اثرات تکثیر سلول ارائه نشده است (45).

مطالعه اخیر بر نقش برجسته پروتین های Orai در سلول‌های lNCaP(46-46) تاکید کرده است. خاموش سازی ایزوفرم های Orai به طور معنی داری موجب کاهش تکثیر lNCaP و تعدیل تنظیم کاهشی سایکلین D1 پروتین در چرخه سلولی انکوژنی شده است که در پیشرفت فاز G1 نقش دارد. خاموش سازی STIM1 در این رابطه هیچ تاثیری نداشته و این نشان دهنده تنظیم مستقل از SOCE است. بر عکس، پیشرفت سرطان پروستات با افزایش بیان Oria3 همراه است به طوری که هترودیمریزاسیون آن با Orai1 موجب تشکیل یک کانال مستقل از ذخیره می‌شود. ارتباط هتردودیمریک Orai3.Orai1 موجب کنترل تکثیر سلول‌های سرطان

پروستات مستقل از STIMI1 و SOCE شده است. کانال‌های هترودیمری Orai3.Orai1 از ورود کلسیم دو ظرفیتی به واسطه اسید اراشیدونیک پشتیبانی کرده و موجب بهبود تکثیر سلول‌های lNCaP می‌شود.

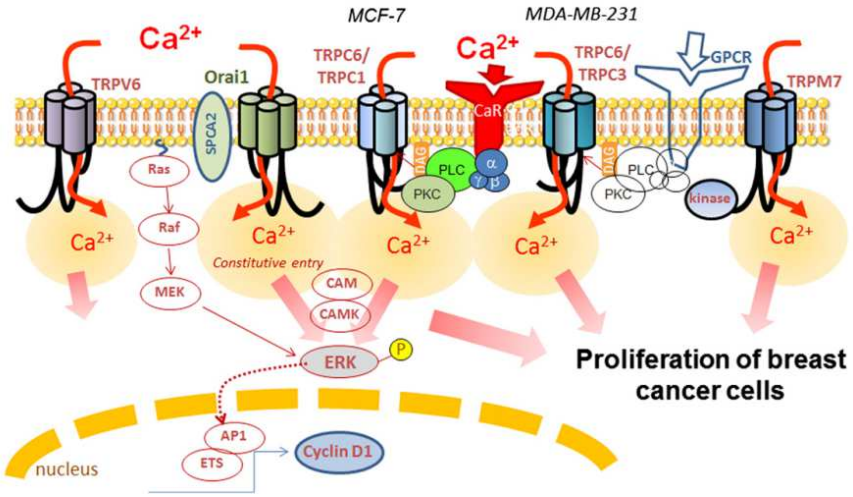
اگرچه سلول‌های سرطان پروستات، از نوع سلول‌هایی نیستند که از طریق الکتریسیته تحریک می‌شوند، بیان کانال‌های کلسیم فعال شونده باولتاژ نیز در کنترل رشد سلول نقش دارند. سطوح بیان ژن CACNA1D کانال کلسیم نوع L در بافت‌های سلول‌های سرطان پروستات به طور معنی داری بیش از بافت‌های غیر سرطانی بوده است و به شدت در سلول‌های پروستات مقاوم به اندروژن (47) بیان می‌شوند. این مطالعه اثبات کرد که بیان ژن CACNA1D موجب مهار حریان کلسیم تحریک شده، فعال سازی گیرنده اندروژن و رشد سلول در سلول‌های سرطان پروستات می‌شود. نقش کانال‌های کلسیم دو ظرفیتی نوع T در تکثیر در تومورهای پروستات پیشنهاد شده است (48-49). مولکول کوچک TH1177، که کانال‌های کلسیم دو ظرفیتی نوع T فعال شده با ولتاژ پایین را مهار می‌کند موجب کاهش تکثیر سلول سرطان پروستات برون تنی با مکانیسم سیتوستاتیک می‌شود. با این حال، TH1177 بر افزایش کلسیم درون سلولی پس از تخلیه ذخایر کلسیم دو بار مثبت با تاپسیگارگین یا پس از تحریک ATP تأثیر می‌گذارد (48). با این حال، نسبت کوچکی از سلول‌های LNCAP، جریان کلسیم درونی ضعیفی را نشان داد (ویژگی‌های نوع LVA T) و این نسبت و تراکم جریان کلسیم در طی تمایز نورواندوکرین افزایش می‌یابد (49). کانال‌های کلسیم نوع T در یک جریان کلسیمی فعال در پتانسیل غشایی در حال استراحت مشارکت کرده و پیشنهاد شده است که این کانال کلسیم وابسته به ولتاژ می‌تواند در تحریک ترشح فاکتور میتوژنیک با سلولهای پروستات نورواند. کرین مشارکت کند.

2-3 کانال‌های کلسیم، تکثیر و سرطان سینه (شکل 2)

سرطان سینه، رایج‌ترین علت مرگ و میر سرطان در میان زنان درسرتاسر دنیا می‌باشد. رایج‌ترین نوع آن، کارسینوم داکتال مهاجم بوده و ویژگی تهاجمی سرطان‌های مختلف با نشانگرهای زیستی همبستگی دارد. برای مثال، سرطان‌هایی که دارای بیان گیرنده استروژن هستند، امکان درمان را با هورمون درمانی می‌دهند و این با پیش آگهی خوب همراه است. مدل سازی مجدد سیگنالینگ کلسیم بین زیر انواع سرطان سینه متفاوت بوده و می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلفی تعدیل می‌شود که منجر به اثرات متفاوتی می‌شود (50). بیان TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPM7, TRPM8, TRPV6 با پیشرفت سرطان سینه همبستگی دارد (51). در خصوص

سرطان پروستات، کانال‌های مختلف TRP، نظیر TRPV6, TRPC6 TRPM7 در کنترل تکثیر سلول سرطان سینه نقش دارند.

بیان TRPV6 در تومورهای سینه ونیز پروستات، تیرویید، کولون و تخمدان افزایش یافته است (52-53). سطوح بالای TRPV6 در زیر مجموعه‌ای از بافت‌های سرطان سینه گزارش شده است (54-44) که متعلق به گروه منفی گیرنده استروژن است (56). خاموش سازی TRPV6 موجب کاهش جریان کلسیم بازی و تکثیر سلولی در سلول‌های T-47D می‌شود که یک رده سلول سرطان سینه با بیان بالای TRPV6 اندوژنز است (56). درصد سلول‌ها در فاز S به طور معنی داری با خاموش سازی TRPV6 کاهش یافت و این که خاموش سازی TRPV6 موجب می‌شود تا سلول‌ها در فاز G1 در 24 ساعت انباشته شوند. این انباشتگی در فاز G1 ناشی از کاهش ورود کلسیم دو ظرفیتی است زیرا این کلسیم موجب ارتقای فاز G1 به مرحله S می‌شود. لازم به ذکر است که Numb1 بازدارنده تومور با TRPV6 فعل و انفعال داشه و کمپلکس حاصل موجب مهار ورود کلسیم وابسته به TRPV6 می‌شود (57). در این مطالعه، پیشنهاد شده است که GSK3β, MAP Kinase, وAKT مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی دخیل در تکثیر سلولی به واسطه TRPV6 TRPV6 است که سلول‌های سرطان سینه PC-3 و MCF-7 را بیان افزایشی می‌کند. مسیر سیگنالینگ پایین دست متفاوت از مسیر پیشنهادی در سلول‌های سرطان پروستات است.



شکل 2: نقش کانال‌های کلسیم غشای پلاسما در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر در رده سلول‌های سرطان سینه. کانال‌های Orai1 (که در این جا به صورت هتروتترامر نشان داده شده‌اند) ورود کلسیم ساختاری را تحت کنترل پروتین های غشایی SPCA2 تنظیم می‌کنند. این جریان موجب تنظیم تکثیر از طریق مسیر ERK و پیشرفت

چرخه سلولی از طریق سایکلین D1 می‌شود که تحت کنترل مسیر ERK قرار دارد. فسفوریلاسیون ERK را می‌توان از طریق مسیر کالمدولین-CAMK وابسته به کلسیم تنظیم کرد. تکثیر سلول‌های MCF7 از طریق این مسیر با ورود کلسیم وابسته به کانال‌های تترامری TRPC6/TRPC1 تنظیم شده و از طریق گیرنده حساس به کلسیم تحریک می شود. در رده‌های سلولی سرطان سینه MDA-MB-231، کانال‌های TRPC6-TRPC3 هترومر موجب تنظیم تکثیر ازطریق ورود کلسیممی شود. ورود کلسیم وابسته به -TRPV6 TRPM7 نیز موجب تنظیم تکثیر سلول‌های سرطان سینه می‌شود.

مطالعات مختلف سطح بسیار بالایی از TRPC6 Mrna را در نمونه‌های تومور سینه درمقایسه با نمونه‌های شاهد گزارش کرده‌اند (55-58).TRPC6-TRPC3 در یک کمپلکس فعال در فرایند ایمن سازی یافته شده است. هیپرفورین، که یک فعال کننده خاصTRPC6 است، به طور معنیداری موجب کاهش رشد و زنده‌مانی رده سلول‌های سرطان سینه شده است با این حال اثری بر روی رده سلول‌های سینه غیر سرطانی نداشته است. خاموش سازی TRPC6 منجر به کاهش معنی داری در رشد سلول شده است. TRPC6 si-RNA موجب کاهش رشد سلول‌های سرطان سینه MDA-MB-231 شده است نه زنده‌مانی آن‌ها (58). این داده‌ها نشان می دهدکه TRPC6-TRPC3 تشکیل کانال‌های هتروملتریمتریک در رده سلول اپی تلیال سرطان سینه -MDA-MB 231 شده است که می‌تواند در پاسخ به هیدرولیز PIP2 تحریک شده با آگونیست فعال شده و تکثیر سلولی را تنظیم کند. به طور مشابه، یک کانال کاتیونی در سلول‌های MCF-7 به عنوان هترومولتیمر در نظر گرفته شده است که شامل هر دو TRPC6 و trpc1 (59) است. در این مطالعه پیشنهاد شده است که گیرنده حساس به کلسیم موجب فعال سازی ERK1/2 از طریق مسیر وابسته به PLC/PKC می‌شود (60). TRPC1 برای فسفوریلاسیون ERK1/2، ورود کلسیم دو ظرفیتی به خاطر اثر تکثیر کنندگی CAR در سلول‌های -MCF 7(69) نیازاست. در خصوص TRPC6، سطوح بالای TRPC1 وبیان آن در بافت آدنوکارسینومای داکتال سینه انسان در مقایسه با بافت‌های مجاور غیر توموری گزارش شده است. این خود با درجه اسکارفبلوم ریچاردسون، شاخص تکثیر KI67 و اندازه تومور همبستگی دارد.

در میان زیر خانواده ملاستاتین TRP، سطوح TRMP7 در سرطان سینه انسان نشان می‌دهد که افزایش بیان TRMP7 یکی از ویژگیهای سرطان‌های سینه با قدرت تکثیر شوندگی و درجه بالا است (61). گفته می‌شود که

TRMP7 نقش مهمی در تکثیر سلول‌های سرطان سینه MCF-7 دارد. به علاوه، یک مطالعه گزارش کرده است که بیان TRMP7 و TRPM8 همبستگی قوی‌ای با نشانگرهای تهاجم تومور مختلف دارد (55).

مطالعات مختلف بر نقش کانال‌های Orai کلسیمی یا پروتین های STIM1 سنسور سطح کلسیم دو ظرفیتی شبکه اندوپلاسمی در پیشرفت سرطان سینه تاکید کرده‌اند (50). سطوح Orai1 m-RNA در رده سلول‌های سرطانی مختلف سینه نظیر T-47D, MCF-7 - MDA-MB-468 در مقایسه با رده سلولهای غیر سرطانی 184A1, 184B5 افزایش یافته است. تنظیم افزایشی Orai1 یکی از علایم و نشانه‌های وجود زیر نوع سرطان سینه با پیش آگهی ضعیف همانند سطوح بالای STIMI در M-RNA و سطوح پایین STIM2 ایزوفرم است. تنظیم افزایشی Orai1 و STIM,1 نشان داده است که مدل سازی مجدد SOCE یکی از علایم سرطان سینه با متاستاز و تهاجم بالاتر است (62). با این حال، یک مطالعه، مکانیسم فعال سازی Orai1 را با SPCA2 نشان داده است که مستقل از ذخایر و سنسورهای کلسیم دو ظرفیتی دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسمی است (63). این حالت فعال سازی Orai1 درون ریز وابسته به ذخیره در سلولهای MCF7 ناشی از سرطان سینه پایه و اساس سیگنالینگ کلسیم دوظرفیتی است که پیشرفت و تکثیر چرخه سلولی را تنظیم می‌کند. تنظیم از طریق مسیر RAS-ERK تعدیل می‌شود. افزایش ورود کلسیم به واسطه Orai1 و SPCA2 موجب بهبود فعال سازی سیگنالینگ RAS شده و از طریق فعال سازی ERK و بیان پروتین پایین دست سایکلین D1 پایش می‌شود (63).

3-3 کانال‌های کلسیم، تکثیر و سرطان ریه

سرطان ریه، رایج‌ترین و بدخیم‌ترین سرطان ریه در مردان و دومین سرطان رایج در زنان است. نوع شایع این سرطان، سرطان ریه سلولهای غیر کوچک (NSCLC) می‌باشد که 70 تا 80 درصد سرطان ریه را شامل شده و پس از آن سرطان ریه سلول‌های کوچک قرار دارد.

مطالعات اخیر بر نقش TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC6, TRPM7, TRPM8در سرطان ریه تاکید کرده‌اند. در میان زیر خانواده TRPC، بیان TRPC1, TRPC3, TRPC4, TRPC6 با درجات تمایز در NSCLC(64) همبستگی دارد. همین مطالعه گزارش کرده است که بازدارندگی کانال‌های TRPC موجب کاهش میتوز سلول با استفاده از آنتی بادی‌های مسدود کننده منافذ T1E3 و T367E3 برای بازدارندگی TRPC1و

TRPC3/6 در سلول‌های A549 می‌شود. مسدود سازی کانال‌های TRPC مانع از تکثیر سلول A549 می‌شود. در حالی که بیان افزایشی TRPC1 و TRPC6(ونه TRPC3 و TPC4) موجب افزایش تکثیر می‌شود. مطالعه دیگر نشان داد که TRPC1 در تکثیر سلول رده‌های سلول NSCLC نقش دارد (65). خاموش سازی TRPC1 با si-RNA مانع از تکثیر سلول‌ها شده و منجر به توقف چرخه سلولی G0/G1 شده و منجر به کاهش قابل توجهی در رشد سلول می‌شود.TRPC1 یکی از واسطه‌های این تنظیم از طریق فسفوریلاسیون گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی EGFR و فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ پایین دست MAPK و PI3K/AKT به واسطه EGF می‌باشد (65). این مطالعه نشان داد که ورود کلسیم دو ظرفیتی از کانال TRPC1 موجب تشکیل یک حلقه تکثیر سلولی وابسته به EGF می‌شود: ورود کلسیم وابسته به TRPC1 از طریق EGFR تحریک می‌شود و برعکس موجب بهبود اتوفسفوریلاسیون و فعالیت E می‌شود. اثر TRPC1 از طریق SOCE تعدیل می شودزیرا خاموش سازی TRPC1 به طور معنی داری موجب کاهش SOCE ناشی از تاپسیگارگین در سلول‌های A-549 می‌شود.

یک مطالعه اخیر گزارش داده است که Orai3 متشکل از یک مسیر SOCE بومی در NSCLC می‌باشد که موجب کنترل تکثیر سلولی و پیشرفت چرخه سلول از طریق مسیر AKT می‌شود (66).Orai3 در بافت‌های سرطانی در مقایسه با بافت‌های غیر سرطانی بیان افزایشی می‌شود و میزان Orai3 در تومورهای با درجه بالا بیشتر است. خاموش سازی Orai3 موجب کاهش معنی دار در SOCE شده و موجب مهار تکثیر سلولی و توقف سلول‌های دو رده سلولی NSCLC در فاز G0/G1 می‌شود. این اثرات با تنظیم کاهشی سایکلین D1، E، CDK4 و بیان CdK2 همراه است. بر عکس، بیان بالای Orai 1 در سلول‌های A-549 منجربه مهار تکثیرسلول به واسطه EGF و تیز تضعیف جریان کلسیم فعال شونده با ذخیره به واسطه EGF می‌شود (67). سیتومتری جریان نشان داده است که بیان افزایشی Orai1 منجربه توقف چرخه سلول G0/G1 شده است.

این مطالعات مختلف نشان داده‌اند که SOCE در تکثیر رده‌های سلول سرطانی ریه نقش دارند با این حال این مسئله مشخص نیست که شیوه تکثیر چگونه است. این موضوع اخیراً اثبات شده است که Orai3 بخشی از ورود کلسیم دو بار مثبت فعال شونده با ذخیره در سلول‌های سرطان سینه مثبت گیرنده استروژن است (68)، در حالی که Orai1 از 2006 به عنوان یک جزءاساسی کانال‌های کلسیم فعال شونده با ذخیره توصیف شده است

(69).TRPC1 نیز در SOCE رده سلولهای سرطان ریه (65) نقش دارد و مطالعه دیگر گزارش کرده است که ورود یون کلسیم دو ظرفیتی از طریق Orai1 موجب تنظیم کاربرد TRPC1 غشای پلاسما در سلول‌های HSG می‌شود که در آن‌ها Orai1, TRPC1 STIM1 SOCE یافته می‌شود (70). با این حال،Orai3 قادر به تشکیل کانال‌های کلسیم مستقل از ذخیره (71) بوده و رابطه هترومریک Orai1/Orai3 موجب کنترل تکثیر سلول‌های سرطان پروستات مستقل از STIM1 و soce می‌شود.

4- مهاجرت سلولی و متاستاز

مهاجرت سلول فرایندی است که به موجب آن سلول‌های سرطانی از تومور اصلی خارج شده و سپس بافت‌های دیگر را برای توسعه متاستاز آلوده می‌کنند. در سرطان‌های بدخیم، اکثریت سلول‌ها از شیوه تکثیر مزونشیمی استفاده می‌کنند. مطالعات اخیر بر نقش کانال‌های کلسیم مستقل از ولتاژ به خصوص زیر انواع مربوط به orai و خانواده‌های تی آر پی در فرایند مهاجرت مزونشیم و تشکیل متاستاز تاکیدکرده اند. متاستاز شامل فرایندهای وابسته به کلسیم بسیاری از جمله تغییر شکل سلول، تهاجم، مهاجرت و چسبندگی است.

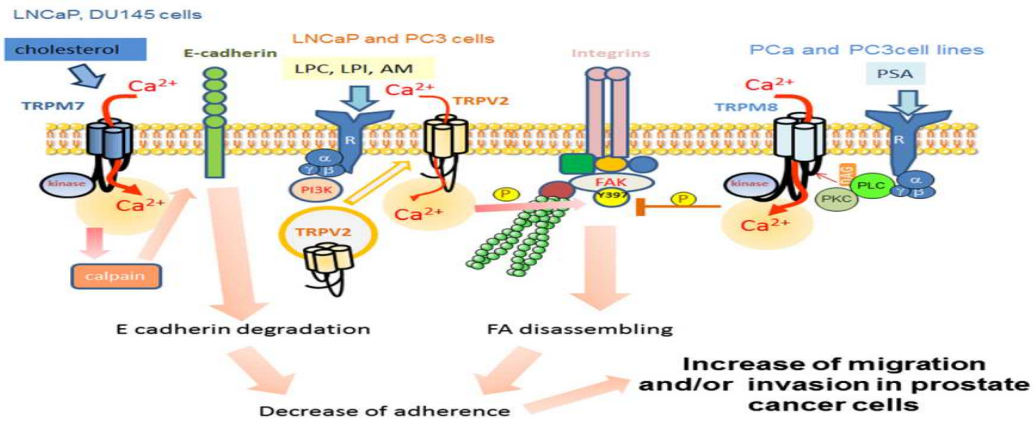
گفته می‌شود که کلسیم در مراحل مختلف مهاجرت از جمله سیتواسکلتون و سازمان دهی چسبندگی کانونی، نیروی کشش و سنجش جهتمند نقش دارد. افزایش موقت در این پیام رسان درون سلولی موجب تحریک پاسخ‌های سلولی بر طبق توزیع زمانی ومکانی می‌شود. افزایش غلظت کلسیم درون سلولی نقش مهمی در گرادیان کلسیم جلو به عقب ایفا می‌کند. این خود شامل TRP، کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و مسیرهای PLC/IP3R می‌شود. میکروحوزه های موقت ومحلی کلسیم در مناطق مختلف سلول‌های مهاجرت کننده بررسی شده است. برای مثال، تغییرات کلسیم در لاملوپودیا محدود بوده و وقوع آن‌ها وابسته به TRPM7 کانال فعال شده با حرکات کششی است (72). این افزایش محلی در کلسیم به صورت یک موج از سلول عبور نمی‌کند، بلکه شدت آن با آزاد سازی محلی گیرنده IP3 افزایش می‌یابد. این سیگنال نقش مهمی در سازمان FA و سیتواسکلتون اکتین از طریق عمل بر روی پروتین های وابسته به کلسیم نظیر کالپین یا کیناز 2 کالمودلولین (caMKII) ایفا می‌کند. این‌ها به نوبه خود موجب فعال سازی افکتور ها و مسیرهای سیگنالینگ نظیر کیناز زنجیره سبک میوزین (MLCK)، کیناز چسبندگی کانونی (FAK)، PI3K, pyk2 می‌شود. پیشنهاد شده است که ورود کلسیم به واسطه TRPM7 عامل جدا سازی FA و کاهش چسبندگی سلول است که موجب بهبود مهاجرت

سلول می‌شود. جا به جایی کلسیم از درون غشا، در تعیین جهت مهاجرت وابسته به عوامل جاذب شیمیایی نقش داشته است. بدون این جا به جایی، سلول‌ها سریع حرکت می‌کنند ولی توانایی پاسخ آن‌ها به نشانه‌ها وجهت یابی کم‌تر می‌شود (72-73).

1-4 کانال‌های کلسیم، مهاجرت و متاستاز در سرطان پروستات (شکل 3)

کانال TRPV2 در بیشتر سلول‌های غیر تحریک پذیر از طریق فاکتورهای رشد مختلف یا گیرنده‌های هورمونی فعال می‌شود که موجب بهبود انتقال TRPV2 از قسمت اندوزوم به PM از طریق مسیر وابسته به کیناز 3 فسفوتیدیلینوزیتول می‌شود. بیان TRPV2 در نمونه‌ها از بیماران با بیماری متاستاز نسبت به نمونه‌های حاصل از تومورهای بدخیم بیشتر بوده است که مطابق با نقش آن در تهاجم/ مهاجرتسلول تومور است. در سرطان تهاجمی، مونت و همکاران به توصیف سطوح بیان بالای TRPV2 کانال فعال در متاستاز در مقایسه با تومور اصلی پرداخته است. این مشاهده حاکی از نقش TRPV2 در مهاجرت و تهاجم است. در این مطالعه، شرایط آزمایشی برون تنی مختلف برای شبیه سازی درمان سوزاندن اندروژن در مردان استفاده شده است که نشان دهنده بیان وابسته به اندروژن TRPV2 است: کاهش اندروژن موجب کاهش بیان TRPV2 و نیز افزایش در کلسیم سیتوسولیک بازی و تقویت مهاجرت شد. به علاوه، بازدارندگی TRPV2 موجب کاهش اندازه تومور و بیان نشانگرهای تهاجم می‌شود. این نشان می‌دهد که در مرحله مقاومت، TRPV2 جدید موجب افزایش کلسیم ساختاری می‌شود که نقش مهمی در حرکت و تکثیر سلول‌های متاستاز ایفامی کند. این موید این ایده است که TRPV2 می‌تواند هدف سلول سرطان پروستات تهاجمی وابسته به اندروژن باشد (74). TRPV2 در مهاجرت سلول‌های سرطان پروستات مستقل از اندروژن نقش داشته است. در واقع، لیزوفسفولیپید ها، لیزوفسفاتیدیلکولین و لیزو فسفاتیدیلینوزیتول قادر به فعال سازی مسیر PI3K می‌باشند که موجب تحریک انتقال PM از TRPV2 شده و این به نوبه خود موجب بهبود مهاجرت سلولی سلول‌های سرطان پروستاتمی شود (75). اثر فیزیولوژیگی TRPV2 در فعال سازی اندرنومدولین توصی شده است. ادرنومدلوین یک پروتین تنظیمی چند کارکردی دخیل در فرایند سرطان زایی است.AM قادر به تحریک فعال سازی PI3K، انتقال TRPV2 به PM و افزایش در غلظت کلسیم سیتوسولیک می‌شود که موجب بهبود مهاجرت و تهاجم سلول‌های PC3 از طریق فسفوریلاسیون FAK می‌شود (76).

گزارش شده است که TRPM7 قادر به تنظیم حرکت سلول‌های PCa از طریق ورود کلسیم وابسته به کلسترول است. سطوح بالای کلسیم در گردش خون موجب افزایش خطر PCa تهاجمی می‌شود. کلسترول موجب فعال سازی کانال TRPM7 شده و غلظت کلسیم بازی را بالا برده وموجب تحریک پروتین وابسته به کلسیم، کالپین می‌شود. کالپین موجب کاهش بیان ای کادهرین می‌شود که واسطه بین TRPM7 و مهاجرت می‌شود (41). TRPM8 یک کانال حساس به سرما می‌باشد که به تغییرات دما یا وجود منتول پاسخ می‌دهد.



کلسترول، تجزیه کادرین، افزایش مهاجرت و تهاجم در سلول‌های سرطان پروستات

شکل 3: کانال‌های غشای پلاسمای دخیل در افزایش کلسیم درون سلولی که با مهاجرت در سلول‌های سرطان پروستات ارتباط دارند. طیف وسیعی از محرک‌ها قادر به فعال سازی مستقیم یا غیر مستقیم اعضای TRP می‌باشند (TRPC-TRPV-TRPM). افزایش کلسیم سیتوسولیک ناشی از TRP دارای اهداف مختلفی است که موجب کاهش چسبندگی و افزایش تحرک سلولی می‌شود. کلسترول قادر به فعال سازی TRPM7 کانال فعال شده با کشش مکانیکی است که منجر به تحریک پروتین وابسته به کلسیم می‌شود: کالپین. پروتئولیز وابسته به کالپین در تجزیه‌ای کادهرین نقش دارد. فعال سازی TRPV2 نیازمند جا به جایی کانال برای ویزیکول های زیر غشایی به غشای پلاسما می‌شود. برای این منظور، محرک‌های مختلف از طریق پروتین G مربوط به گیرنده است. افزایش کلسیم درون سلولی مربوط به فسفوریلاسیون با FAK است که منجر به تحریک انحلال FA می‌شود. TRPM8 یک کانال کلسیم غشای پلاسما در خصوص اثر حفاظتی سلول‌های سرطان پروستات با کاهش حرکت سلول می‌شود.TRPM8 با افزایش کلسیم مانع از فسفوریلاسیون FAK شده و نقش مهمی در حفظ FA ایفا

کرده وموجب محدود سازی مهاجرت سلول می‌کند. لیزوفسوتیدلیل کولین و لیزوفسفوتیدیل نوزیتول، ادرنومدلولین، کیناز چسبندگی کانونی، چسبندگی کانونی، آنتی ژن اختصاصی پروستات

این خود در تنظیم مهاجرت سلول نقش دارد.TRPM8 به عنوان ROC عمل می‌کند: آنتی ژن اختصاصی پروستات PSA از طریق گیرنده برادکینین 2. این موجب انباشت TRPM8 در PM می‌شود و فرایند موجب کاهش مهاجرت سلول از طریق کاهش فسفوریلاسیون FAK می‌شود.TRPM8 تنها کانال TRP می‌باشد که نقش حفاظتی در سرطان پروستات دارد (77-78).

مطالعه اخیر از SOCE و مهاجرت سلول‌های سرطان پروستات از طریق انکوباسیون بیزفنول A استفاده کرده است.BPA یک ترکیب اختلال کننده در اندوکرین است. این یکی از اجزای سازنده بطری‌های آب چندبار مصرف، قوطی‌های فلزی و محفظه‌های غذایی پلاستیکی است.BPA قادر به تنظیم بیان اجزای مهم SOCE است: Orai و نیز سایر کانال‌های دیگر نظیر TRPV6 و BKcaوIKca کانال پتاسیم در سلول‌های LNCaP. بازدارندگی SOCE موجب کاهش مهاجرت سلول‌های پروستات مستقل یا وابسته به اندروژن می‌شود (79).

روی هم رفته، کانال‌های کلسیم Orai و TRP در تنظیم مهاجرت سلول‌های PCA نقش دارند. بیان و بیان افزایشی این کانال‌ها مربوط به افزایش تحرک (به جز TRPM8 در سرطان پروستات) بوده و قادر به تنظیم مرحله متاستاز کارسینوژنز می‌باشد. کانال‌های Orai و TRP از اهداف اصلی برای درمان سرطان است و مسیرهای تنظیم کننده از طریق مسدود سازی کانال‌های کلسیم دو ظرفیتی ازپتانسیل درمانی بالایی برای پیشگیری از سلول‌های PCa برخوردار است.

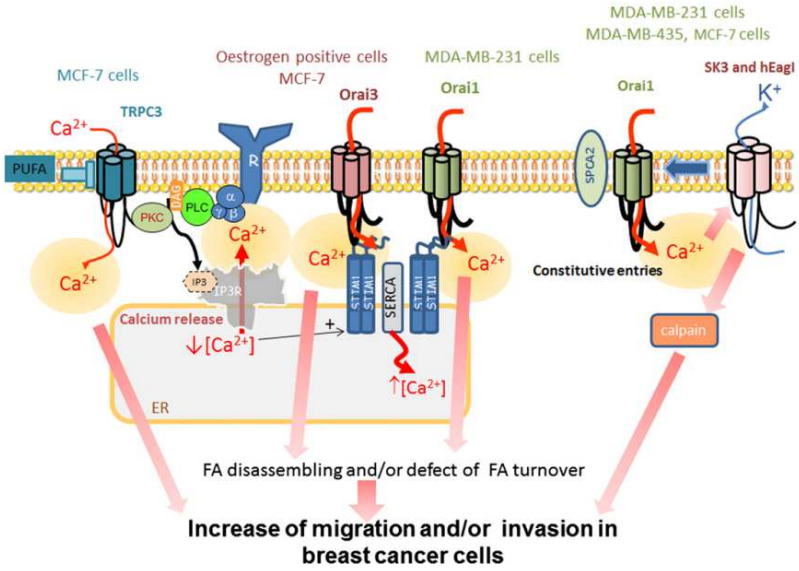
2-4 کانال‌های کلسیم، مهاجرت و متاستاز در سرطان سینه (شکل 4)

مرگ و میر ناشی از سرطان سینه مربوط به توسعه پتانسیل متاستاز تومور اصلی می‌باشد. مطالعات اخیر تاکید کرده‌اند که کانال‌های کلسیم PM از اهمیت زیادی برای مهاجرت سلول تومور سینه، تهاجم و انتشار متاستاز برخوردار است. مدل سازی جعبه ابزار کلسیم دو ظرفیتی در میان زیر انواع سرطان سینه متفاوت است بااین حال به طور کلی شامل کانال‌های Orai و TRP می‌باشد که برای سرطان پروستات گزارش شده است. کانال‌های وابسته به ولتاژ نقش مستقیمی در مهاجرت در سرطان سینه دارد. با این حال، پالمیری تنظیم اپی ژنتیک

CACNA2D3 Mrna را پیشنهاد کرده است: متیلاسیون CACNA2D3 CpG نقش مهمی در فنوتیپ متاستاتیک سرطان سینه ایفا می‌کند (80).

اگرچه بیان SOC و به خصوص بیان TRP همبستگی نزدیکی با تهاجمی بودن سرطان سینه دارد (55-58)، Orai1 و Stimi نقش مستقیمی در مهاجرت و تهاجم رده سلول تهاجمی MDA-MB-23 دارد (77). گزارش شده است که خاموشی Orai1-STIM1 توسطsiRNA یا بازدارندگی از طریق درمان دارویی موجب کاهش مهاجرت و تهاجم برون تنی (تست بویدن) و درون تنی (زنوگرافت در موش) می‌شود. بیان Orai1-STIM1 ارتباط مستقیمی با توانایی مهاجرت سلول‌های سرطان سینه دارد زیرا بیان افزایشی هر دوپروتین در سلول‌های پستانی غیر سرطانی (MCF-10A) با بیان درون ریز پایین Orai1-STIM1 موجب بهبود مهاجرت سلول می‌شود (77). این اثر با افزایش کلسیم درون سلولی وابسته به SOCE ارتباط دارد که منجر به اختلال در FA می‌شود. در واقع، بازدارندگی Orai1-STIM1 منجر به افزایش FA در بخش جانبی سلول می‌شود و این اثر وابسته به مسیرهای RAS و RAC است (77). این داده‌ها منطبق با نقش SOCE وابسته به Orai1-STIM1 در ویژگی تهاجمی سرطان سینه و توسعه متاستاز است.

با این حال، Orai1 در تومورزدایی در حالت مستقل از Orai1-STIM1 نقش دارد (63). تحلیل ورود کلسیم در سلول‌های سرطان سینه mcf-7 نشان داده است که Orai1 از طریق Ca2+-ATPase SPCA2a فعال می‌شود. بر خلاف کارکرد دستگاه گلژی، SPAC2 در PM با Orai1 وجود دارد. اثر متقابل SPCA2a–Orai1 موجب تعدیل فعال سازی کانال کلسیم مستقل از ذخیره کلسیم یا فعالیت ATP آز SPAC2 می‌شود. به علاوه، فنگ و همکاران اهمیت تومورزایی SPAC2 و Orai1 در سرطان سینه توسط ازمایشات برون تنی (تست کلنی آگار نرم) یا درون تنی (تزریق زیر پوستی سلول‌های MCF7) را نشان داده است.



شکل 4: کانال‌های غشای پلاسما دخیل در افزایش کلسیم درون سلولی مرتبط با مهاجرت در سلول‌های سرطان سینه. در سلول‌های سرطان سینه، خانواده TRPC و Orai یکی از عوامل اصلی افزایش کلسیم درون سلولی در مهاجرت یا تهاجم است. این کانال‌ها از طریق تخلیه کلسیم یا مسیر گیرنده /plc فعال سازی می‌شود با این حال ممکن است از طریق مسیرهای اصلی فعال سازی شود. در واقع، همان طور که گفته شد، TRPC3 از طریق ROCE مربوط به مسیرهای RKCIP3 تحریک شده و STIM1 حسگر کلسیم ER موجب فعال سازی کانال غشای پلاسما می‌شود: Orai1 واخیرا orai3(ما اخیراً orai3 را به صورت هوموتترامر ها نظیر soc مبتنی بر Orai1 در نظر گرفتیم زیرا هیچ گونه اطلاعاتی در خصوص استوکیومتری آن برای فعالیت Soc وجود ندارد). از سوی دیگر، orai1 عامل افزایش کلسیم سیتوسولیک سازنده مربوط به قطبش زدایی غشای کانال کلسیم و یا فعال سازی Ca2+-ATPase SPCA2a است. ورود کلسیم مستقل از ذخیره کلسیم درون سلولی یا فعالیت Atp آز SPAC2 می‌شود. به علاوه Orai3 یک کانال فعال شده اراسیدونیک اسید/PLA2 می‌باشد با این حال در سلول‌های سرطان سینه، Orai3 از طریق STIMI1 فعال می شو. د زیرا Orai موجب بهبود soce می‌شود. همه فرایندها منجر به افزایش کلسیم سیتوسولیک می‌شود که افکتور های مختلف را تحریک می‌کند: کالپین یا پروتین های چسبندگی کانونی. Fa موجب افزایش مهاجرت و یا تهاجم در سلول‌های سرطان سینه می‌شود. اسیدهای چرب اشباع نشده چندگانه.

Orai3 به صورت کانال فعال شده با اسید اراشیدونیک /PLA2 توصیف شده است، با این حال در تنظیم سرطان سینه در حالت وابسته به STIM1 نقش دارد. در واقع Orai3 و STIM1 تشکیل یک کمپلکس وابسته به

STIM1 می‌دهد. در واقع Orai3 و STIM1 تشکیل کمپلکس ناشی از SOCE در سلول‌های MCF7 مثبت استروژن بر خلاف Orai3 و STIM1 در سلول‌های منفی استروژن می‌دهد (68). در SOCE وابسته به Orai3 و STIM1 منجر به تحریک فسفوریلاسیون افکتور های وابسته به کلسیم ERK و. FAK می‌شود و خاموشی ORAI3 موجب کاهش قدرت تهاجمی MCF-7 در تست کلنی اگار نرم و بویدن می‌شود. به علاوه، تزریق ارتوتوپیک درون تنی shOrai3 MCF-7 س موجب کاهش رشد تومور پستانی در موش می‌شود (81).

هم چنین SOCE با افزایش نیروی محرک کلسیم در هنگام عبور از غشای پلاسما فعال می‌شود. دو کانال پتاسیم hEag1 و Sk3 نقش مهمی در مهاجرت سلول‌های سرطان سینه و هیپرپلاریزاسیون (قطبی سازی) غشا به دلیل فعال سازی hEag1 و Sk3 دارد که موجب فعال سازی ورود کلسیم وابسته به Orai1 و بهبود مهاجرت می‌شود (82-83). فعالیت sk3 از طریق ارتباط با orai1 تعدیل شده و کمپلکس hEag1 و Sk3 موجب تنظیم ورود کلسیم دو بار مثبت، فعال سازی کالپین و مهاجرت سلول می‌شود (83).

TRPM7 کانال فعال شونده با کشش مکانیکی یک کانال تراوا به کلسیم و منیزیم است که برای تولید کانال‌های کلسیمی در لملپودیای سلول‌های مهاجر لازم است (73).TRPM7 در مهاجرت و توسعه متاستاز در سلول‌های سرطان سینه نقش دارد با این حال این نقش ناشی از فعالیت کیناز (فعال سازی مسیر MAPK و تنظیم چسبندگی سلول) در حالت مستقل از کلسیم است (84-85).

سایر اعضای خانواده TRP قادر به تنظیم مهاجرت سلول‌های سرطان سینه می‌باشند. برای مثال TRPV6 به شدت در بخش‌های تهاجمی تومور بیان می شودو این مشاهده با نقش TRPV6 در مهاجرت و تهاجم همبستگی دارد (55). به علاوه، فعالیت TRPC3 از طریق اسیدهای چرب اشباع نشده تنظیم می‌شود. این یافته یک رویکرد جدیدی برای تنظیم جریان کلسیم در سلول‌های سرطان سینه است (86).PUFA مانع از ورود کلسیم وابسته به TRPC3 می‌شود. مهاجرت سلولهای MCF7 با 2-ABP کاهش می‌یابد که یک بازدارنده SOCE غیر اختصاصی است ولی این اثر ناشی از بازدارندگی با 2ABP کانال‌های Orai فعال شونده با ذخیره کلسیم است.

در تومورهای سینه، افزایش کلسیم درون سلولی از طریق فعال سازی یا بیان افزایشی کانال‌های PM مربوط به افزایش در ویژگی‌های مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده است که SOCE وابسته به Orai-STIM در مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان سینه همانند ورود کلسیم وابسته به Orai1

مرتبط با کانال‌های sk3 kca نقش دارد. این داده‌ها نشان می‌دهد که STIM و Orai اهداف دارویی مناسب برای بازدارندگی متاستاز است.

3-4 کانال‌های کلسیم، مهاجرت و سرطان ریه

سرطان ریه دارای متاستاز زود هنگام بوده و نرخ زنده‌مانی بسیار پایین است (32). تهاجم، متاستاز و عود از ویژگیهای زیستی رایج سرطان ریه است و آن‌ها موانعی هستند که مانع از مداخلات درمانی‌ای می‌شود که موجب بهبود پیش آگهی می‌شود. اکرچه کانال‌های کلسیم دقیقاً در تکثیر سرطان ریه نقش دارد، داده‌های بسیار کمی در خصوص این کانال‌ها و مهاجرت سلولی وجود دارد. یک مطالعه حاکیاز نقش TRPM7 در این پاتولوژی است. در NSCLC، TRPM7 در بافت‌های کارسینومای ریه بیان می‌شود. به علاوه، MRNA و سطوح پروتین از طریق EGF تعدیل می‌شود که یک فعال کننده مهاجرت در این مدل سرطان ریه می‌باشد. نقش TRPM7 در مهاجرت با تجزیه si-RNA و یا با بازدارندگی دارویی ارزیابی می‌شود. بازدارندگی TRPM7 موجب کاهش مهاجرت سلول در شرایط فعال شده با EGF یا بازی می‌شود.

5- نتیجه گیری

مطالعه نقش کانال‌های کلسیم در مکانیسم‌های مولکولی ترانسفورماسیون سرطان، یک رشته تحقیقاتی جدید است. این مطالعات، اگرچه بر روی رده‌های سلول سرطانی انجام شده‌اند، بااین وجود موید این ایده هستند که طیف وسیعی از کانال‌های غشایی پلاسما در مدل سازی هموستاز کلسیم مشارکت می‌کنند. این خود نشانه‌های مختلف بدخیمی سرطان نظیر تکثیر کنترل نشده و افزایش مهاجرت و ظرفیت تهاجم را تنظیم می‌کند. با این حال اطلاعات کمی در خصوص آبشارهای سیگنال دهی درون سلولی تحریک شده وجود دارد. هدف این مقاله مروری، بررسی مسیرهای وابسته به کانال کلسیم در سرطان‌های پروستات، سینه و ریه است. در این انواع سرطان‌ها، کانال‌های کلسیم که در مسیرهای سیگنالینگ کلسیم نقش دارند شامل اغلب کانال‌های کلسیم فعال شده غیر وابسته به ولتاژ بوده و متعلق به زیر خانواده TRP(خانواده‌های TRPC, TPRPV وTRPM) و خانواده Orai می‌باشند. کانال‌های TRP و Orai بخشی از چندین آبشار سیگنالینگ هستند و TRPV قادر به ارزیابی تغییرات در محیط‌های فیزیکی و شیمیایی سلول‌های سرطانی است. با این حال، مکانیسم‌های تحریک کننده فعال سازی این کانال‌ها در سلول‌های سرطانی بسته به تحریک گیرنده‌های غشایی با لیگاندهای برون سلولی از

محیط تومومور کم‌تر درک شده‌اند. برخی از داده‌ها نشان می‌دهند که مانال های کلسیم غیر وابسته به ولتاژ نظیر TRPV6 از نظر ساختاری در سلول‌های سرطانی فعال هستند. این نشان می‌دهد که این کانال‌ها بدون حضور محرک در شرایط ازمایشی در سلول‌های در حال استراحت باز هستند. این کانال‌های کلسیم غیر وابسته به ولتاژدر شرایط استراحت در سلول‌های سرطانی باز هستند، با این حال شامل کمپلکس‌های های سیگنال ماکرومولکولی است: کانال‌ها و آنزیم‌ها با یک دیگر همکاری کرده و تولید جریان کلسیم در شرایط استراحت می‌کند. در سلولهای سرطان سینه، همکاری بین کانال SK3 و کانال Oria1 موجب بهبود ورود کلسیم ساختاری می‌شود (75). سایر ک شرایط مطلوب پیکر بندیباز شامل فسفوریلاسیون کانال‌ها از طریق کیناز های مربوطه و سایر انواع تغییرات کانال با مسیرهای فعال شده با انکوژن می‌باشد.

تعدادی از کانال‌های کلسیمی مختلف علاوه بر پمپ‌ها و انتقال دهنده‌های کلسیمی مربوط به رفتارهای سلول سرطان و نشانه‌های پاتوفیزیولوژیکی سرطان هستند. تغییرات در فعال سازی و یا بیان پروتین های سرطان پاتوفیزیولوژیکی منجربه تغییر هموستازی کلسیم می‌شود با این حال موجب بروز تغییراتی در کلسیم زیر سلولی و سیگنال‌های کلسیمی می‌شود. این بر فرایندهای سیگنالینگ وابسته به کلسیم مرتبط با تومور زایی اثر دارد. مطالعات بررسی شده در بالا نشان می‌دهد که افزایش در بیان و فعالیت کانال کلسیم PM قادر به حفظ ورود کلسیم، افزایش تکثیر سلول و مهاجرت می‌شود. بیشتر این کانال‌ها خاص سلول‌های سرطانی نمی‌باشند و در بافت‌های طبیعی بیان می‌شوند با این حال در سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان می‌شوند. طیف سیعی از کانال‌های کلسیم غیر وابسته به ولتاژ در یک نوع سرطان تغییر می‌کنند. بر طبق منابع، چندین نوع کانال در یک فرایند سلولی سرطان زایی و یا در طیف وسیعی از رویدادهای تودینه زایی نقش دارند. با این حال، چون این مطالعات موید این نیست که یک کانال با سرطان خاصی ارتباط دارد، این مسئله مشخص نیست که آیا روابط خاصی بین کانال‌ها وجود دارد یا خیر.

هدف یابی کانال‌های غیر وابسته به ولتاژ با آنتاگونیست های دارویی برای تنظیم تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های تومور کنترل نشده می‌تواند جالب باشد. در برخی از سلول‌های سرطانی، کاهش ورود کلسیم موجب افزایش مقاومت به آپوپتوز با پیشگیریاز افزایش کلسیم در پاسخ به محرک‌های آپوپتوز می‌شود (88). هم چنین می‌توان فرضیاتی در خصوص استفاده از آگونیست های کانال‌های کلسیمی غیر وابسته به ولتاژ برای تقویت

سلولهای سرطانی و افزایش مقدار کلسیم ارائه کرد. این منجر به فعال سازی مسیرهای اپوپتوتیک سیتوسولیک ومیتوکندری (89) می‌شود. با این حال، ابزارهای دارویی انتخابی در برابر بیشتر این کانال‌ها هنوز کشف و توسعه نیافته‌اند. چون بیشتر این کانال‌ها در بافت‌های سالم بیان می‌شوند، هدف اصلی ارتباط این عوامل شیمیایی با قطب هدف است که می‌تواند منجر به تولید یک افکتور در محیط تومور می‌شود.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی