

# نقش پروولاکتین در سرطان پستان

دکتر رخساره معمار

## ■ مقدمه

غدد پستانی مهم‌ترین ارگان هدف برای اثرات پروولاکتین می‌باشند. با توجه به این که نقش درمانی آگونیست‌های دوپامین همانند بروموکریپتین در درمان سرطان پستان تا حدودی کم رنگ شده است، نقش این هورمون در بروز سرطان پستان از نظر اونکولوژیست‌ها مخفی مانده است. بعد از گذشت سال‌ها، مطالعات گوناگون نشان داده که اولاً پروولاکتین به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی سنتز می‌شود و ثانیاً یک فعالیت پرولیفراتیو بر روی پستان با یک مانور autocrine/paracrine دارد. از این

رو، پروولاکتین می‌تواند به عنوان یک هورمون مهم در سرطان پستان در نظر گرفته شود. در حال حاضر استراتژی‌های درمانی ضدپروولاکتین (antiprolactin) در درمان سرطان پستان به‌طور جدی مورد بازنگری قرار گرفته است.

## ■ هورمون پروولاکتین

این هورمون که شباهت زیادی به هورمون رشد دارد در بارداری به همراه دو هورمون استروژن و پروژسترون برای نمو لایه‌های Lobulo-alveolar لازم است. پس از پایان بارداری نیز پروولاکتین برای تحریک ترشح شیر ضروری است. علاوه بر این،

برای اثبات نقش پرولاکتین در این بیماری شواهد و مدارک گوناگونی ارائه شده است:

۱ - اثبات وجود رسپتورهای پرولاکتین در سلول‌های سرطان پستان انسانی: بیان رسپتورهای PRL در ۹۸ درصد سرطان‌های پستان انسانی به وقوع می‌پیوندد، که معمولاً با رسپتورهای استروژن همراهی دارد.

۲ - سلول‌های سرطان پستان انسان در محیط کشت به پرولاکتین به‌عنوان یک عامل میتوزن جواب می‌دهند. پاسخ بیولوژیک به پرولاکتین در *in vivo* و *in vitro* به‌صورت افزایش پرولیفراسیون، مهار مرگ سلولی، افزایش آنژیوژنز و در نهایت، افزایش حرکت (motility) و متاستاز می‌باشد. مطالعات حیوانی و *in vitro* نشان داده که پرولاکتین توانایی پیشبرد در رشد سلول‌های سرطانی را از طریق مسیرهای گوناگون دارد و بنابراین، می‌تواند نقش مهمی در شکل‌گیری تومور پستان در انسان داشته باشد.

۳ - با توجه به این که پرولاکتین توسط سلول‌های سرطان پستان سنتز می‌شود، مهار اتصال پرولاکتین به رسپتور ویژه آن رشد سلولی را مهار می‌کند. استفاده از الیگونوکلوئوتید آنتی‌سنس به شکل واضحی رشد معمولی تومور را مهار می‌کند و یا داروی رایج تاموکسیفن که از آگونیست‌های انتخابی و نسبی گیرنده‌های استروژن می‌باشد (selective estrogen receptor modulator) با اتصال به ناحیه‌ای تحت عنوان antilactogen-binding site (ALBS) از اتصال پرولاکتین بر روی رسپتور ویژه آن جلوگیری می‌کند

این هورمون به‌عنوان تعدیل‌کننده (modulator) در سیستم ایمنی و تنظیم‌کننده میزان آب بدن عمل می‌کند. در زن غیرباردار پرولاکتین باعث هیپرپرولاکتینمی، آمنوره، گالاکتوره و در نهایت، ناباروری (Infertility) می‌شود.

### ■ سرطان پستان

یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان می‌باشد. سرطان پستان با عواملی مانند سن، سن اولین بارداری با دوره کامل (full-term) (بالای ۳۵ سالگی)، سن پایین برای شروع قاعدگی (منارک) و سن بالا برای شروع یائسگی (منوپوز)، مصرف هورمون‌ها (مثلاً قرص‌های ضدبارداری - درمان جایگزین با هورمون‌ها)، سابقه وجود توده بافتی هیپرپلاستیک در پستان (Hyperplastic breast tissue)، سابقه خانوادگی سرطان پستان در خواهر و یا مادر، متاستازهای زنی، مصرف الکل، چاقی، بی‌حرکتی و آلوده‌کننده‌های محیط در ارتباط است.

### ■ پرولاکتین و سرطان پستان

شواهد گوناگونی بر نقش احتمالی پرولاکتین در بروز سرطان پستان تاکید دارند. پرولاکتین توسط سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی تولید می‌شود نقش اتوکراین / پاراکراین پرولاکتین هم در انسان و هم در موش صحرایی ثابت شده است و دیگر این که مطالعات *in vivo* بروز بیشتری از رسپتورهای پرولاکتین (PRL) را در بافت سرطانی تایید کرده است.

و متعاقب آن در سرطان پستان موثر است. با توجه به عدم اثربخشی بروموکریپتین در سرطان پستان سایر استراتژی‌های درمانی باید مورد نظر قرار گرفته شود. مهار عملکرد پرولاکتین می‌تواند در سه سطح به‌عنوان یک استراتژی درمانی در نظر گرفته شود:

۱ - مهار سنتز پرولاکتین در سلول‌های غدد پستانی: ترشح پرولاکتین در دو سطح صورت می‌گیرد هیپوفیزی و خارج هیپوفیزی، در سطح هسته‌ای ترشح هیپوفیزی از ترشح خارج هیپوفیزی (پستان، جفت، سلول‌های ایمنی) متفاوت است. ترشح خارج هیپوفیزی PRL دارای یک آکسون اضافی به نام Exon 1a می‌باشد که نشان‌دهنده پروموتور انتهایی (distal promotor) است در حالی که ترشح هیپوفیزی دارای یک قسمت پروموتور ابتدایی (Proximal promotor) است و تحت تنظیم عاملی به نام Pit-1 می‌باشد ولی ترشح خارج هیپوفیزی تحت تاثیر این عامل و اثرات مهاری دوپامین قرار نمی‌گیرد و این ویژگی احتمالاً توجیه کننده علت عدم موفقیت درمانی بروموکریپتین در سرطان پستان می‌باشد. با توجه به تفاوت‌های این دو نوع پرولاکتین استراتژی‌های جدید درمانی بر اساس مهار تولید و ترشح خارج هیپوفیزی پرولاکتین باید مدنظر قرار گیرد.

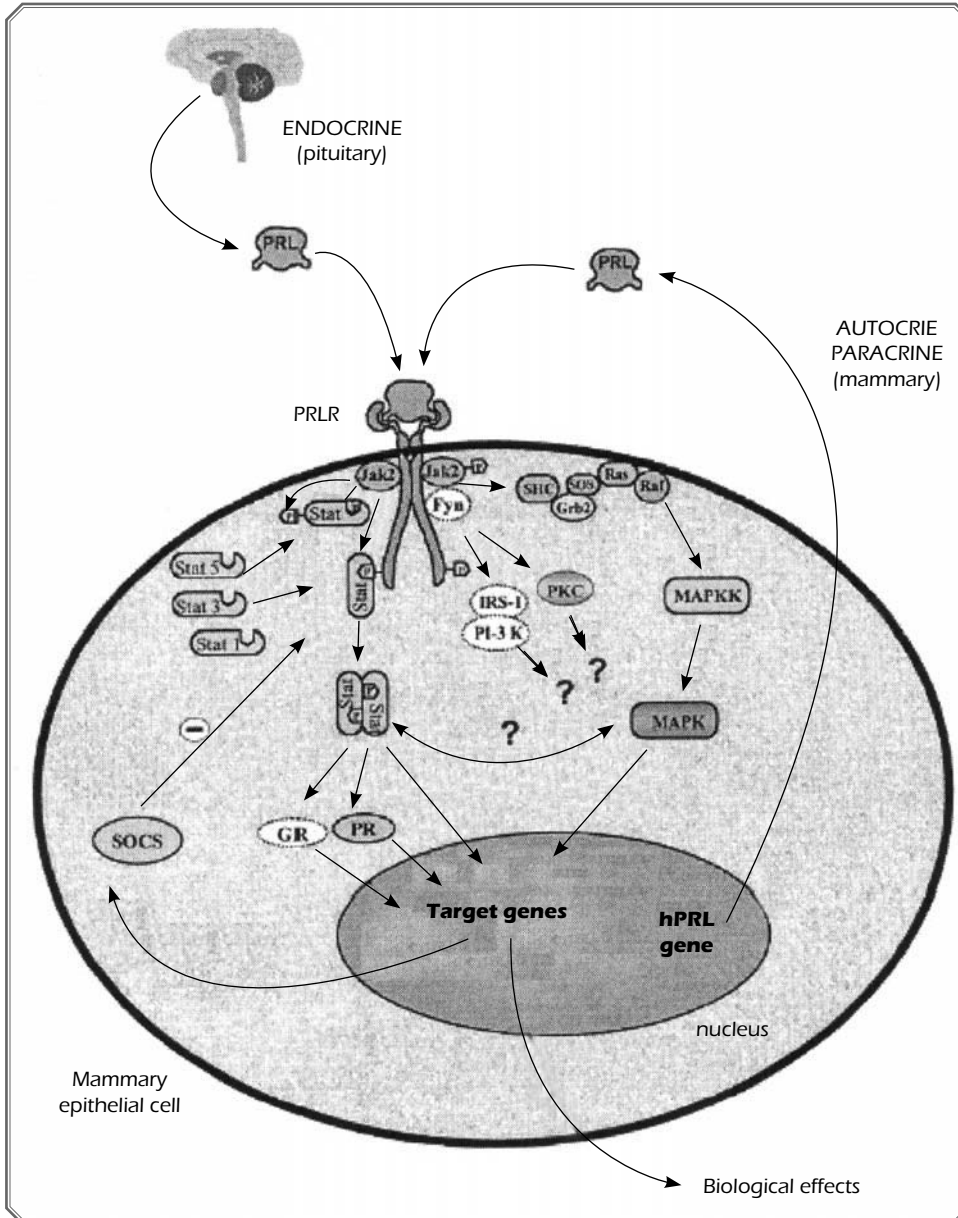
۲ - دومین سطح، به‌عنوان استراتژی درمانی، مهار فعال‌سازی رسپتور پرولاکتین می‌باشد. استفاده از آنتی‌بادی‌های منوکلونال علیه رسپتور پرولاکتین (anti-PRL) اثرات اتوکراین / پاراکراین پرولاکتین را مهار می‌کند و همچنین تهیه جهش‌هایی از

پرولاکتین انسانی (hPRL) که مانع از دایمر شدن رسپتور پرولاکتین شده و عمل پرولاکتین را مهار می‌کنند و همین‌طور جهش‌هایی از هورمون لاکتوژن جفتی انسانی (hPL) و هورمون رشد انسانی (hGH) (با توجه به این که هر دو بر روی رسپتور PRL عمل می‌کنند) می‌توانند اعمال PRL را آنتاگونیست کنند.

۳ - سومین سطح، به‌عنوان استراتژی درمانی، مهار مسیرهای سیگنالینگ (Signaling pathway) می‌باشد با توجه به این که رسپتور PRL از دسته رسپتورهای سیتوکین می‌باشد مسیرهای Ras-Raf، Kinase-MAP، PI3-kinase و Stats و ... دربر می‌گیرد. مهار این مسیرهای تحریکی می‌تواند در تضعیف روند بیماری سودمند باشد. مثلاً رتینوئیدها با القای تنظیم رو به کاهش (down-regulation) رسپتورهای PRL باعث توقف بسیاری از مسیرهای انتقالی در سرطان پستان شده و در این بیماری می‌توانند موثر باشند.

### ■ نقش پرولاکتین در آنژیوژنز

چنانچه اشاره شد پرولاکتین باعث تحریک آنژیوژنیز می‌شود. از طرفی، نشان داده شده که پرولاکتین در موش صحرایی می‌تواند در غدد پستانی و یا سایر بافت‌ها به دو جزء اصلی شکسته شود. ۱۶، 7Kda که جزء اولی قسمت 16Kda پرولاکتین موش صحرایی (rat PRL 16K) نام دارد. فراگمنت یا جزء 16Kda که خود توسط کاتپسین D (Cathepsin D) فعال می‌شود با



شکل ۱- اثرات اندوکراین و پاراکراین پرولاکتین

مهار مسیر MAP Kinase باعث مهار آنژیوژنزیس می‌شود که به نظر می‌رسد نقش دوگانه‌ای برای پرولاکتین وجود دارد.

#### ■ نتیجه

مطالعات حیوانی و اپیدمیولوژیک به شدت نسبت به نقش پرولاکتین در برخی از سرطان‌های پستان در زنان در مراحل قبل و بعد از یائسگی تاکید می‌ورزد. همچنین نشان داده شده که پرولاکتین

به‌عنوان یک عامل اتوکراین / پاراکراین در غدد پستانی عمل می‌کند و در بروز سرطان پستان می‌تواند نقش عمده‌ای ایفا کند. سایر استراتژی‌های درمانی جهت مهار عملکرد اتوکراین / پاراکراین پرولاکتین باید در نظر گرفته شود. در ضمن با توجه به نقش آنتی‌آنژیوژنز فراگمنت PRL، استراتژی‌های جدید درمانی بر این اساس نیز باید به کار گرفته شود.

#### منابع

1. Celevenger CV, Furth PA, Hankinson SE, Linda A, Schuler LA. The Role of Prolactin in Mammary. *Carcinoma Endocr Rev.* 2003; 24: 1-27.
2. Tworoger SS, Hankinson SE. Prolactin and breast cancer risk. *Cancer Letters.* 2006; XX: 1-10.
3. Lissoni P, Vaghi M, Pesca S, Rovelli F, Ardizolia A. Biological response modifiers of cancer-related neuroendocrine disorders: Efficacy of the long-term dopaminergic agonist cabergoline in the treatment of breastcancer-induced hyperprolactinemia. *Biol Regul Homeost Agents.* 2003; 17: 291-4.7.

