

A review of the role of dopamine receptors and novel therapeutic strategies in non-small cell lung cancer (NSCLC)

Abbas Jamshidi Avval¹, Ghasem Ahangari²

¹ PhD, Department of Biology, Faculty of Life Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Professor, Department of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

Abstract

Lung cancer is a very aggressive and most deadly cancer in both men and women. Lung cancer is divided into two types of small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC is divided into 3 subgroups: adenocarcinoma (AC), squamous cell carcinoma (SqCC) and large cell carcinoma (LCC). Dopamine is involved in controlling motions, cognition, emotions, memory and reward mechanisms within the brain. Dopamine receptors are divided into two D1 subfamilies, including D1 and D5, and D2 subfamilies, including D2, D3 and D4 receptors. There is an association between the expression of the D2 family of dopamine receptors and developing NSCLC. miRNAs are conserved molecules with 18-22 nucleotides. miR4301 is located in the first intron of the dopamine D2 receptor gene. Transfection of miR4301 into the A549 and QU-DB lung cancer cell lines reduces cell proliferation and increases apoptosis; so the use of miRNAs in combination with standard therapeutic strategies can improve the success of cancer treatment. In this review article, we evaluated the role of dopamine receptors and novel therapeutic strategies in NSCLC.

Keywords: Lung cancer, Dopamine Receptor, miRNA, Apoptosis.

Cited as: Jamshidi Avval A, Ahangari GH. A Review of the Role of Dopamine Receptors and Novel Therapeutic Strategies in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2021; 31(1): 39-48.

Correspondence to: Ghasem Ahangari

Tel: +98 21 44580384

E-mail: ghah@nigeb.ac.ir

ORCID ID: 0000-0002-4259-7672

Received: 9 May 2020; **Accepted:** 21 Jul 2020

مروری بر نقش گیرنده‌های دوپامین و راه‌کارهای نوین درمانی در سرطان ریه از نوع سلولی غیرکوچک (NSCLC)

عباس جمشیدی اول^۱، قاسم آهنگری^۲

^۱ دکتری تخصصی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران
^۲ پروفیسور، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران

چکیده

سرطان ریه، سرطانی بسیار تهاجمی و کشنده‌ترین سرطان، هم در مردان و هم در زنان، است. سرطان ریه به دو دسته سرطان ریه سلول‌های کوچک (SCLC) و سرطان ریه غیرکوچک (NSCLC) تقسیم می‌شود. NSCLC به ۳ زیرگروه تقسیم می‌شود: آدنوکارسینوم (AC)، کارسینوم سلول سنگفرشی (SqCC) و کارسینوم سلول‌های بزرگ (LCC). دوپامین در مغز، در کنترل حرکات، شناخت، احساسات، حافظه و مکانیسم پاداش درگیر است. گیرنده‌های دوپامین به دو زیرخانواده D1 مانند، شامل D1 و D5 و D2 مانند، شامل گیرنده‌های D2، D3 و D4، تقسیم می‌شوند. بین بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده‌های دوپامین و ابتلا به NSCLC ارتباط وجود دارد. انتقال miRNA مولکول‌های حفاظت شده ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتیدی هستند. miR4301 در اینترون اول ژن گیرنده دوپامین D2 قرار دارد. استفاده از miRNA به تنهایی یا در ترکیب با استراتژی‌های درمانی استاندارد می‌تواند موفقیت در درمان سرطان را بهبود بخشد. در این مقاله مروری، ما نقش گیرنده‌های دوپامین و راه‌کارهای نوین درمانی در سرطان ریه از نوع سلولی غیرکوچک (NSCLC) را بررسی کردیم.

واژگان کلیدی: سرطان ریه، گیرنده دوپامین، miRNA آپتوز.

مقدمه

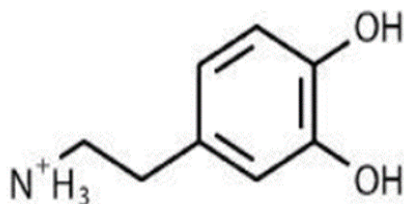
در سال ۲۰۱۸ در ایران، سرطان عامل مرگ ۵۵۷۸۵ نفر بود که سرطان ریه با ۱۱٪ در رتبه دوم مرگ و میر ناشی از سرطان قرار داشت (<http://globocan.iarc.fr>). با وجود پیشرفت‌های اخیر در این زمینه، نرخ بقای ۵ ساله به طور قابل توجهی در ۳۰ سال گذشته بهبود نیافته و در حدود مقدار کم ۱۵ درصد باقی مانده است، که عمدتاً به دلیل محدودیت‌ها در استراتژی‌های تشخیص و درمان است (۲). با توجه به این که سرطان ریه یک سرطان کشنده و تقریباً غیرقابل درمان است، هر گونه تلاش در افزایش بقای این بیماران حتی به اندازه چند ماه می‌تواند مفید باشد. متأسفانه روش‌های درمانی موجود که شامل جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی هستند، پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در درمان این بیماری ایجاد نکرده‌اند و با توجه به مطالعات و بررسی‌های انجام شده توسط این گروه، فرضیه نقش استرس و فاکتورهای

سرطان ریه، سرطانی بسیار تهاجمی، به سرعت متاستاز دهنده و شایع است و کشنده‌ترین سرطان هم در مردان و هم در زنان در سراسر دنیاست. در حال حاضر، حدود ۷۰٪ بیماران تشخیص داده شده سرطان ریه، مرحله پیشرفته بیماری (مرحله III یا IV) را نشان می‌دهند (۱).

سازمان بهداشت جهانی (WHO) نشان داده است که سرطان ریه باعث مرگ ۱،۷۶۱،۰۰۷ نفر در سال ۲۰۱۸ در سراسر جهان شده است و با ۱۸/۴٪ رتبه نخست مرگ و میرهای مرتبط با سرطان را شامل می‌شود (<http://globocan.iarc.fr>).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، قاسم آهنگری (email: ghah@nigeb.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0002-7364-0119
تاریخ دریافت مقاله: ۹۹/۲/۲۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۴/۳۱

حافظه، مکانیسم پاداش و تنظیم ترشح پرولاکتین توسط هیپوفیز درگیر است. چندین بیماری مرتبط با اختلالات انتقال دوپامین به عنوان نقایص عصب شناسی مانند اختلال بیش فعالی کمبود توجه (ADHD)، سندرم توروت (TS)، اسکیزوفرنی، روانپیشی، افسردگی، و بیماری‌های نورودژنراتیو مانند بیماری پارکینسون، بیماری هانتینگتون و مولتیپل اسکلروز هستند (۵).



شکل ۱. ساختار مولکولی دوپامین (۶).

ژن‌های گیرنده دوپامین

دوپامین عمل خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های غشایی خاصی انجام می‌دهد که متعلق به گیرنده‌های هفت بار گذرنده از غشا و متصل به G پروتئین است (شکل ۲). پنج گیرنده مشخص دوپامین جداسازی و شناسایی شده‌اند و به دو زیرخانواده D1 مانند و D2 مانند گروه‌بندی شده‌اند. این گروه بندی بر پایه ویژگی‌های بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی آنها است. خانواده D1 مانند شامل D1 و D5 است، در حالی که زیرخانواده D2 شامل گیرنده‌های D2، D3 و D4 است (۴).

ژن گیرنده D2 از ۸ اگزون تشکیل شده که هفت عدد از این اگزون‌ها کدکننده هستند. پیرایش متناوب اگزون ششم باعث افزایش ۲۹ آمینواسیدی در داخل حلقه (loop) سوم گیرنده شده و ایزوفرم‌های D2L و D2S را ایجاد می‌کند. ژن گیرنده D3 یک پروتئین با ۴۴۵ آمینواسید را کد می‌کند و از کتابخانه c-DNA مغز یک رت کلون شده است. نسخه‌های پیوندی گیرنده D3 که پروتئین‌های غیرعملکردی را کد می‌کنند، نیز شناسایی شده‌اند. ژن گیرنده D4 از پنج اگزون کدکننده تشکیل شده است که یک پروتئین با ۳۸۷ آمینواسید را به وجود می‌آورد (۸).

مسیر انتقال پیام گیرنده‌های دوپامین

گیرنده‌های خانواده D1 به طور معمول باعث فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز از طریق فعال سازی مستقیم G-پروتئین‌ها

عصبی انتقال دهنده پیام مثل دوپامین و گیرنده‌های آن می‌تواند در بیماری‌زایی این بیماری موثر باشد. همچنین با توجه به اینکه داروهای موثر بر این گیرنده‌ها به صورت Receptor targeting هستند که روش نوین درمانی است، این گیرنده‌ها را در سلول‌های سرطانی مورد هدف قرار می‌دهد. ضمن اینکه داروهای مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در مرحله تاییدیه پزشکی هستند. بر همین اساس در این مقاله مروری، نقش گیرنده‌های دوپامین در جلوگیری از ایجاد و گسترش سلول‌های سرطانی و القای آپوپتوز در آنها و راه کارهای نوین درمانی در سرطان ریه از نوع سلولی غیر کوچک (NSCLC) بررسی می‌شود.

انواع سرطان ریه

از نظر بافت شناسی سرطان ریه به دو دسته گسترده تقسیم می‌شود: سرطان ریه سلول‌های کوچک (SCLC) که در حدود ۱۵٪ از بیماران رخ می‌دهد و سرطان ریه غیرکوچک (NSCLC) که بیشتر شایع است، و تقریباً ۸۵٪ موارد آن را تشکیل می‌دهد. NSCLC را می‌توان از نظر بافت شناسی به ۳ زیر گروه عمده تقسیم کرد: آدنوکارسینوم (AC)، کارسینوم سلول سنگفرشی (SqCC) و کارسینوم سلول‌های بزرگ (LCC)، که AC و SqCC بیش از ۷۰٪ موارد NSCLC را شامل می‌شوند (۲).

انتقال دهنده‌های عصبی

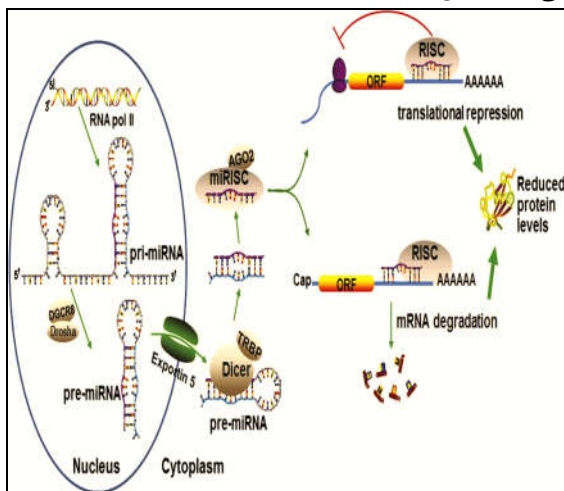
انتقال دهنده‌های عصبی پیک‌های شیمیایی هستند که توسط نورون‌ها تولید شده و در فضای بین‌سلولی آزاد می‌شوند. این مواد شیمیایی از لحاظ ساختمانی به چند گروه تقسیم می‌شوند و شامل آمین‌ها، آمینواسیدها، پپتیدها و گازها هستند. انتقال دهنده‌های عصبی با اتصال به گیرنده خود باعث تغییراتی در ورود یون‌ها از طریق غشای سلولی و در نتیجه تغییر متابولیسم سلولی می‌شوند. این تغییرات، اطلاعات خاصی را از نورون به سلول‌های هدف منتقل می‌کند (۳).

دوپامین

دوپامین در مغز حدود ۵۰ سال پیش کشف شد. نام آن به ساختار مونوآمین اشاره دارد و از دکربوکسیلاسیون ال-۳،۴-دی هیدروکسی فنیل آلانین (L-DOPA) مشتق می‌شود که خودش از هیدروکسیله شدن تیروزین ایجاد می‌شود (شکل ۱) (۴). دوپامین در مغز، در کنترل حرکات، شناخت، احساسات،

هسته‌ای به نام Pasha شناسایی می‌شود. Pasha با پیوستن به آنزیم دیگری به نام Drosha (ریبونوکلئاز) یک مجموعه ریزپردازنده را تشکیل می‌دهند که باعث آزاد شدن ساختارهای سنجاق‌سری از pri-miRNA می‌شود.

قطعه آزاد شده یا pre-miRNA توسط Exportin-5 از هسته خارج شود. در سیتوپلاسم، pre-miRNA توسط دایسر (Dicer) که یک آنزیم اندوریبونوکلئاز III است بریده می‌شود. در نتیجه یک دو رشته‌ای غیرکامل با طول حدوداً ۲۲ نوکلئوتید از دو زنجیره miRNA*/miRNA تشکیل می‌شود. معمولاً فقط یکی از دو رشته داپلکس در تشکیل مجموعه RISC (RNA-induced silencing complex) شرکت می‌کند. در این مجموعه miRNA با mRNA هدف خود واکنش می‌دهد (شکل ۳) (۱۰).



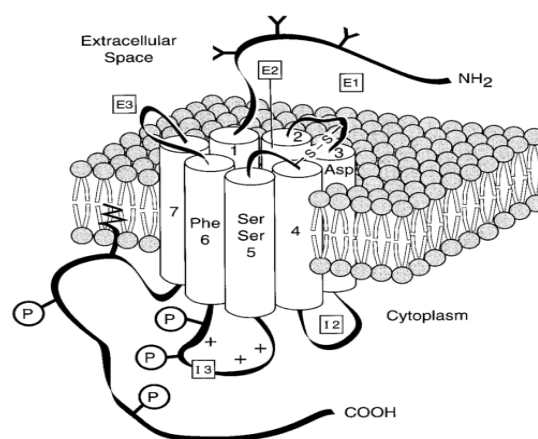
شکل ۳. بیوژنز و عملکرد miRNA. RNA pol II، RNA پلی مرز دو، pri-miRNA میکروRNA اولیه، pre-miRNA: پیش میکروRNA، miRISC: RNA-induced silencing complex، DGCR8: DiGeorge syndrome chromosomal [or critical] region 8 Open، ORF: Reading Frame (۱۱).

کمپلکس مهار بیان ژن

کمپلکس مهار بیان ژن RISC شامل دایسر و تعدادی پروتئین‌های وابسته است. اما مهم‌ترین جزء این مجموعه، miRNAهای بالغ است. اعضای خانواده پروتئینی آرگونات بخش اصلی عملکرد RISC را بر عهده دارند. آنها با اتصال به miRNAهای بالغ آنرا به سوی mRNA هدف هدایت می‌کنند. برخی آرگونات‌ها مانند Ago2 در انسان رونوشت هدف را بطور مستقیم برش می‌دهند (۱۲).

مهار بیان ژن به دو روش تجزیه mRNA و یا جلوگیری از ترجمه صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد که اگر miRNA صد

می‌شوند، که در ادامه منجر به تبدیل آدنوزین تری فسفات (ATP) به آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) می‌شود. cAMP با زیرواحد تنظیمی پروتئین کیناز A (PKA) برهمکنش داده و سوپستراهای مختلفی را فسفریله می‌کند. فعال‌سازی خانواده گیرنده D2 دوپامین به طور معمول منجر به مهار فعالیت آدنیلات سیکلاز و همینطور مهار PKA می‌شود (۵).



شکل ۲. ساختار گیرنده دوپامین. ویژگی‌های ساختاری گیرنده‌های دوپامین D1 مانند نشان داده است. گیرنده‌های D2 مانند با C-ترمینال کوتاه‌تر و یک حلقه درون سلولی سوم (I3) بزرگ‌تر مشخص می‌شوند. آمینواسیدهای درگیر در اتصال دوپامین در دمین‌های درون غشایی مشخص شده‌اند. جایگاه‌های بالقوه فسفوریلاسیون در داخل حلقه درون سلولی سوم (I3) و در C-ترمینال نشان داده شده‌اند. جایگاه‌های بالقوه گلیکوزیلاسیون روی N-ترمینال مشخص شده‌اند. E1-E3 حلقه‌های خارج سلولی، ۱ تا ۷ دمین‌های درون سلولی، I۲-I۳ حلقه‌های درون سلولی (۷).

miRNAها

miRNAها مولکول‌های حفاظت شده ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتیدی هستند که بیان ژن را از طریق مسیر تداخل RNA (RNAi) تعدیل می‌کنند. miRNAها اغلب به ناحیه‌ای از 3' UTR mRNA هدف متصل می‌شوند که از این طریق منجر به مهار ترجمه یا تجزیه آن می‌شوند (۹).

رونویسی و پردازش miRNAها

رونویسی از ژن‌های miRNA عموماً توسط RNA پلیمراز II انجام می‌شود. ابتدا رونوشت اولیه‌ای به نام pri-miRNA تشکیل می‌شود. هر pri-miRNA شامل ۱ تا ۶ پیش‌ساز miRNA است. این ساختار دو رشته‌ای توسط یک پروتئین

Gao و همکارانش نشان دادند که بیان بیش از حد miR-539 باعث تکثیر، مهاجرت، تهاجم سلولی و آپوپتوز با هدف گیرنده WNT8B (Wnt family member 8B) در NSCLC می‌شود و miR-539 ممکن است یک هدف تشخیصی و درمانی بالقوه جدید برای درمان NSCLC باشد (۲۰) (جدول ۱). بنابراین، روش‌های دستکاری عملکرد miRNA به عنوان روش‌های جدید درمان سرطان مطرح شده است. مطالعات آزمایشگاهی همچنین نشان داده‌اند که miRNAها می‌توانند هدف‌های درمانی بی نظیر و بیومارکریابی برای تشخیص تومور به شمار آیند (۲۱).

جدول ۱. تعدادی از miRNAهای مرتبط با گیرنده دوپامین

miRNA	میزان	نقش	منبع
miRNA-34	کم	پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به NSCLC	۱۵
miR-145	کم	مهار فعال شدن مسیر سیگنالینگ mTOR در سلول‌های NSCLC	۱۶
miR125a-3p	کم	تومورزایی و پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به NSCLC	۱۷
miR-211	کم	تکثیر تومور و تهاجم در NSCLC از طریق تنظیم بیان MxA	۱۸
miR-373	کم	بیان بیش از حد آن باعث مهار EMT و مهار تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های توموری A549	۱۹
miR-539	بیان بیش از حد	تکثیر، مهاجرت، تهاجم سلولی و آپوپتوز با هدف گیرنده WNT8B در NSCLC	۲۰

miR4301

miR4301 یکی از miRNAهای جدیداً شناخته شده است که در گروه ما در مورد نقش آن در سرطان سینه و ریه مطالعه شده است. این miRNA توسط Goff و همکارانش در سال ۲۰۰۹، از روش ترکیبی توالی یابی روی تعداد زیادی از rRNAهای کوچک در سلول‌های بنیادی جنینی انسانی (hESC) شناسایی شده است (۲۲).

miR4301 (Gene ID: 100422855) یک RNA غیر کدکننده ۶۵ نوکلئوتیدی است که در اینترون اول ژن گیرنده D2 دوپامین (DRD2) روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد. پیش‌بینی شده که این miRNA رونوشت ژن DRD2 را هدف قرار می‌دهد؛ بنابراین می‌تواند در بیان آن تأثیر بگذارد (۲۳).

miRNAهای ۳۲۶ و ۹ می‌توانند در بیان ژن DRD2 در سیستم عصبی مرکزی تأثیر بگذارند و وجود یک SNP نادر (rs1130354) در توالی seed در 3'UTR mRNA ژن DRD2 موجب اختلال

در صد مکمل توالی mRNA هدف باشد، Ago2 می‌تواند mRNA را برش داده و باعث تجزیه مستقیم آن شود و اگر صد در صد مکمل نباشد، مهار به روش جلوگیری از ترجمه صورت می‌گیرد.

miRNAها به دلیل نقش مهمی که در تنظیم بیان ژن‌ها دارند رابطه مستقیم با عملکرد طبیعی سلول‌های یوکاریوت دارند؛ بنابراین هر گونه بی‌نظمی در عملکرد آنها می‌تواند باعث وقوع اختلال و بیماری شود (۱۳).

miRNAهای مرتبط با گیرنده دوپامین

در سال‌های اخیر، بیشتر مطالعات بر روی نقش تغییرات miRNAها در سرطان‌های مختلف انسانی متمرکز شده‌اند. بنابراین شناسایی پروفایل اختصاصی بیان miRNAها در تومور، قادر خواهد بود خصوصیات تومور را آشکار کند و به عنوان یک مارکر تشخیصی و پیشگویی در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۱۴).

در NSCLC، miRNAهای زیادی دخالت دارند که از طریق مکانسیم‌های مختلفی باعث مهار تکثیر سلول‌های توموری می‌شوند. برای مثال Zhao و همکارانش نشان دادند که بیان کم miRNA خانواده ۳۴ با پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به NSCLC ارتباط دارد (۱۵). در مطالعه دیگری مشخص شد که بیان miR-145 در NSCLC کم است و سلول‌های NSCLC از طریق تنظیم منفی مسیر سیگنالینگ mTOR تحت تأثیر قرار می‌گیرند، چون miR-145 باعث مهار فعال شدن مسیر سیگنالینگ mTOR می‌شود (۱۶). Hou و همکارانش نشان دادند که بیان کم miR125a-3p با تومورزایی و پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به NSCLC ارتباط دارد و این miRNA می‌تواند یک بیومارکر پیش آگهی دهنده قابل توجه در این بیماران باشد (۱۷).

در مطالعه دیگری که توسط Kang و همکارانش انجام شد مشخص شد miR-211 از طریق تنظیم بیان MxA (یک پروتئین سیتوپلاسمی ۷۶ کیلو دالتونی که به شدت توسط اینترفرون، القا شده و حاوی یک موتیف اتصال دهنده گوانوزین تری فسفات است) باعث تکثیر تومور و تهاجم در NSCLC می‌شود (۱۸). در مقابل، بیان miR-373 در NSCLC کاهش می‌یابد، و بیان بیش از حد miR-373 می‌تواند EMT (epithelial-mesenchymal transition) سلول را مهار کند و همچنین باعث مهار تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های توموری A549 NSCLC از طریق هدف گیری BRF2 (TFIIB-related factor2) می‌شود (۱۹).

در هدف‌گیری این miRNA می‌شود. همچنین نشان داده شده که تغییرات پس از ترجمه DRD2 در سلول‌های نوروبی تحت تأثیر بیان همزمان miRNA ۳۲۶ و ۹ قرار دارد. اختلال موجود در عملکرد DRD2 در بعضی بیماری‌های روانی می‌تواند با استفاده از این miRNAها تنظیم شود (۲۴).

نقش گیرنده‌های دوپامین در بیماری‌زایی سرطان

گیرنده‌های دوپامین ممکن است به عنوان یک بیومارکر برای بدخیمی‌های مختلف عمل کنند (۲۵). تفاوت در بیان DRها بین سلول‌های نرمال و بدخیم انسانی قویاً پیشنهاد می‌کند که سلول‌های بنیادی سرطانی ناهمگون هستند و هدف‌گیری دارو بهتر است به جای مارکرهای فنوتیپی بر پایه مسیرهای مولکولی باشد (۲۶).

نشان داده شده است که لنفوسیت‌های انسانی پنج گیرنده دوپامین DR1-DR5 را بیان می‌کنند. با این حال، شواهد قطعی در مورد عملکرد احتمالی این گیرنده‌ها در لنفوسیت‌ها ناشناخته است. اما از آنجا که لنفوسیت‌ها تمام پنج گیرنده دوپامین را بیان می‌کنند، بسیار منطقی است که آنها را به عنوان الگوی نوروبی دوپامینریک در نظر بگیریم (۲۷).

تاکنون چندین مطالعه در خصوص ارتباط گیرنده‌های مختلف دوپامین و سرطان‌های مختلف انجام شده است. برای مثال Jandaghi و همکاران نشان دادند که بیان DRD2 در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس افزایش می‌یابد و به کار بردن آنتاگونیست‌های گیرنده D2 باعث کاهش رشد تومور و متاستاز به صورت *in vivo* و *in vitro* می‌شود (۲۸).

در مطالعه دیگری مشخص شد که بیان DRD2 در سرطان معده کاهش می‌یابد و به کار بردن آنتاگونیست‌های DRD2، تهاجم و مهاجرت سلولی را از طریق مسیر EGFR/AKT/MMP-13 سرکوب می‌کند (۲۹).

Borcherding و همکارانش نشان دادند که بیان بالای DRD1 با مرحله پیشرفته سرطان سینه و پیش آگهی ضعیف ارتباط دارد و فعال شدن مسیر D1R/cGMP/PKG آپوپتوز را به صورت *in vitro* القا می‌کند و باعث کاهش اندازه تومور به صورت *in vivo* می‌شود (۳۰).

در مطالعه دیگری Liu و همکارانش نشان دادند که به کار بردن Fisetin (یک نوع فلاونوئید طبیعی که به فراوانی در میوه‌ها و سبزیجات وجود دارد) به عنوان آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامین، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان کبد را سرکوب می‌کند (۳۱).

همچنین در مطالعه دیگری مشخص شد که به کار بردن بعضی از آنتاگونیست‌های گیرنده D2 دوپامین مثل تیوریدازین (thioridazine) در سرطان پروستات، می‌تواند تمایز سلول‌های شبه بنیادی سرطانی (CSC-like cells) را از طریق مهار فسفوریلاسیون AMPK القا کند و این عمل تیوریدازین ممکن است از طریق اتصال به DRD2 یا DRD4 انجام شود (۳۲) (جدول ۲).

جدول ۲. نقش گیرنده‌های دوپامین در بیماری‌زایی سرطان

منبع	نتیجه	میزان بیان گیرنده دوپامین	نوع سرطان
۲۸	به کار بردن آنتاگونیست‌های گیرنده D2 باعث کاهش رشد تومور و متاستاز به صورت <i>in vivo</i> و <i>in vitro</i>	DRD2	پانکراس
۲۹	به کار بردن آنتاگونیست‌های DRD2، باعث سرکوب تهاجم و مهاجرت سلولی از طریق مسیر EGFR/AKT/MMP-13	DRD2	معده
۳۰	مرحله پیشرفته سرطان سینه و پیش آگهی ضعیف و القای آپوپتوز از طریق فعال شدن مسیر D1R/cGMP/PKG به صورت <i>in vitro</i> و کاهش اندازه تومور به صورت <i>in vivo</i>	DRD1	سینه
۳۱	مهار تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان کبد	Fisetin	کبد
۳۲	القای تمایز سلول‌های شبه بنیادی از آنتاگونیست‌های سرطانی از طریق مهار فسفوریلاسیون AMPK احتمالاً از طریق اتصال تیوریدازین به DRD2 یا DRD4	DRD2 یا DRD4	پروستات

بر همین اساس در گروه ما چندین مطالعه در مورد نقش گیرنده‌های دوپامین در سرطان سینه و ریه انجام شد. در مطالعه‌ای در گروه ما، برای بررسی تأثیر انتقال دهنده‌های عصبی (به عنوان مثال دوپامین) از طریق گیرنده‌های آنها و اهمیت سرطان از طریق آسیب رساندن به سیستم ایمنی بدن، بیان ژن گیرنده‌های دوپامین در زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل II یا III و اثرات آنتاگونیست و آنتاگونیست مربوط به گیرنده D2 دوپامین بر سلول‌های سرطانی انسان، از جمله MCF-7 و SKBR-3 مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص شد که تمامی گیرنده‌های خانواده D2 دوپامین در PBMC (Peripheral blood mononuclear cell) بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم بیان می‌شوند. همچنین تمامی این گیرنده‌ها در رده سلولی MCF-7 بیان شدند. ولی

جدول ۳. پژوهش های انجام شده در گروه دکتر آهنگری بر روی گیرنده های دوپامین در سرطان سینه و ریه

منبع	نتیجه	شرح پژوهش
۲۷	شناسایی لنفوسیت‌ها به عنوان الگوی نورونی دوپامینرژیک	بیان پنج نوع گیرنده دوپامین DR1-DR5 در لنفوسیت‌ها
۳۳	بیان بیش از حد در ژن های DRD4 و DRD2 در PBMC بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل II و III	بررسی بیان ژن گیرنده‌های دوپامین در زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل II یا III
۳۴	ارتباط معکوس بین بیان ژن های COMT و IL6 و بیان ژن های DRD1 و DRD2 و ارتباط سطح PSA با بیان DRD1 در موارد BPH و DRD1، DRD4، DRD5، DRD4 و IL6 در موارد PCa	ارزیابی بیان ژن های گیرنده دوپامین، COMT و IL6 در افراد دارای هایپرپلازی و سرطان پروستات
۳۶	افزایش بیان این گیرنده‌های DRD2-DRD4 در افراد بیمار نسبت به افراد سالم، همچنین کمتر بودن بیان همین گیرنده‌ها در PBMC بیماران مبتلا به سرطان سینه با انجام مداخلات معنوی	بررسی بیان گیرنده‌های دوپامین در PBMC بیماران مبتلا به سرطان سینه
۳۷	مهار تکثیر سلول‌های رده سلولی سرطان پستان (MCF-7)	به کاربردن بروموکریپتین
۳۸	بیان کم miR4301 در رده‌های سلولی سرطان پستان و ارتباط منفی با بیان DRD2	بررسی بیان miR4301 در رده‌های سلولی سرطان پستان
۴۰	تفاوت معنی‌دار بین بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده‌های دوپامین در بیماران مبتلا به NSCLC و افراد سالم	بررسی بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده‌های دوپامین در افراد مبتلا به NSCLC
۴۱	بیان کم گیرنده D2 دوپامین در رده‌های سلولی سرطان ریه A549 و QU-DB نسبت به سلول نرمال اپیتلیال ریه HFLF-P15	بررسی بیان کم گیرنده D2 دوپامین در رده‌های سلولی سرطان ریه A549 و QU-DB نسبت به سلول نرمال اپیتلیال ریه HFLF-P15
۴۳	ارتباط بالقوه بین بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده دوپامین و القای آپوپتوز و مهار تکثیر سلول‌های سرطان ریه و القای آپوپتوز با به کار بردن بروموکریپتین	ارتباط بالقوه بین بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده دوپامین و القای آپوپتوز و مهار تکثیر سلول‌های سرطان ریه و القای آپوپتوز با به کار بردن بروموکریپتین
۴۱	کاهش تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوز در رده‌های سلولی سرطانی ریه A549 و QU-DB نسبت به سلول نرمال اپیتلیال ریه HFLF-P15	انتقال miR4301 در رده های سلولی سرطانی ریه A549 و QU-DB نسبت به سلول نرمال اپیتلیال ریه HFLF-P15

در مطالعه‌ای در گروه ما نشان داده شد که بیان گیرنده‌های DRD2-DRD4 در PBMC بیماران مبتلا به سرطان سینه در مقایسه با افراد سالم افزایش یافته است (۳۵)، ولی بیان همین گیرنده‌ها در PBMC گروهی از بیماران مبتلا به سرطان سینه که مداخلات معنوی را پشت سر گذاشته بودند نسبت به بیماران بدون مداخله معنوی کاهش یافته است و حتی نسبت به افراد سالم نیز پایین‌تر بود. این نتایج امکان استفاده از درمان‌های جایگزین مثل مداخلات معنوی، جدا از درمان‌های پزشکی معمول را آشکار کرد (۳۶). هم‌چنین بکاربردن بروموکریپتین (یک آگونیست گیرنده D2 دوپامین) تکثیر سلول‌های رده سلولی سرطان پستان (MCF-7) را مهار کرد (۳۷).

گروه ما دریافته‌اند که بیان miR4301 در رده‌های سلولی سرطان پستان کم است و همچنین بیان آن در تومورهای اولیه سرطان پستان در مقایسه با بافت‌های غیربدخیم مجاور کاهش می‌یابد. علاوه بر این، بیان miR4301 به طور منفی با بیان DRD2 مرتبط است. این یافته نشان می‌دهد که miR4301 با سرکوب بیان DRD2 به عنوان یک سرکوب کننده تومور در سلول‌های سرطانی پستان عمل می‌کند (۳۸). با این حال، وضعیت در NSCLC متفاوت است.

در رده سلولی SKBR-3 فقط DRD2 بیان شد. نتایج Real-time PCR کمی تفاوت چشمگیر در میزان بیان ژن بین بیماران و افراد سالم را نشان داد. بیان بیش از حد در ژن‌های DRD2 و DRD4 در PBMC بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل II و III مشاهده شد. همچنین مقدار زیادی آپوپتوز و نکروز پس از درمان سلول‌های MCF-7 توسط کابرگولین (Cabergoline) در غلظت‌های ۲۵ تا ۱۰۰ میکرومولار رخ داد (۳۳).

در مطالعه دیگری در گروه ما برای شناسایی ارتباطات جدید بین هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) و سرطان پروستات (PSa)، بیان ژن‌های خانواده گیرنده‌های دوپامین، COMT (Catechol-o-methyl transferase) و IL6 مورد ارزیابی قرار گرفت. گروه ما برای اولین بار دریافت که بیان ژن‌های COMT و IL6 به طور معکوس با بیان ژن‌های DRD1 و DRD2 از نظر میزان تمایز PCa از شرایط BPH در ارتباط است. علاوه بر این، سطح PSA با بیان DRD1 در موارد BPH و DRD1، DRD4، DRD5، DRD4 و IL6 در موارد PCa ارتباط داشت. این نتایج یک ارتباط متقابل (cross-talk) بالقوه بین مسیرهای سیگنالی مشتق از سایتوکاین IL6 و گیرنده های دوپامین در PCa را نشان می‌دهد (۳۴).

تغییرات بیانی ژن گیرنده دوپامین در NSCLC

Campa و همکارانش نشان دادند که پلی مورفیسم ژن گیرنده / انتقال دهنده دوپامین با خطر ابتلا به NSCLC در بین افراد سیگاری ارتباط دارد و این پلی مورفیسمها منجر به در دسترس بودن کمتر زیستی دوپامین می‌شود (۳۹).

در مطالعه‌ای در گروه ما در سال ۲۰۱۲، مشخص شد که تفاوت معنی‌داری بین بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده‌های دوپامین (DRD2، DRD3، DRD4) در بیماران مبتلا به NSCLC و افراد سالم وجود دارد و این تفاوت در پروفایل بیانی می‌تواند در تشخیص، درمان و مدیریت بیماری استفاده شود (۴۰). همچنین در مطالعه دیگری، مشخص شد که بیان گیرنده D2 دوپامین در رده‌های سلولی سرطان ریه A549 و QU-DB نسبت به سلول نرمال اپیتلیال ریه HFLF-PI5 پایین است (۴۱).

Wu و همکارانش نشان دادند که بیان DRD2 در بافت‌های NSCLC نسبت به بافت‌های ریوی طبیعی مجاور کمتر است و بیان بیش از حد DRD2 در رده‌های سلولی توموری ریه منجر به کاهش رشد سلولی و آپوپتوز می‌شود، در حالی که از بین بردن (knockdown) DRD2 از طریق RNA سنجاق سری کوتاه (shRNA) باعث رشد سلول‌های NSCLC در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) می‌شود (۴۲) (جدول ۳).

اثرات داروهای آنتی سایکوتیک در ایجاد آپوپتوز

در مطالعه‌ای در گروه ما مشخص شد که بروموکریپتین (آگونیست گیرنده D2 دوپامین) می‌تواند باعث مهار تکثیر سلول‌های سرطان ریه شود و آپوپتوز را در این سلول‌ها القا کند. به علاوه، بین بیان ژن‌های خانواده D2 گیرنده دوپامین و القای آپوپتوز ارتباط بالقوه‌ای وجود داشت (۴۳).

نتیجه گیری

با وارد کردن miRNAها در سلول‌های سرطانی می‌توان میزان بیان بعضی ژن‌ها را در این سلول‌ها اصلاح کرد، که این امر

بالقوه می‌تواند سبب بازگشت برخی از ویژگی‌های سلول‌های سرطانی به حالت عادی شود. بر همین اساس اخیراً در پژوهشی در گروه ما، بیان کم گیرنده D2 دوپامین در رده‌های سلولی سرطان ریه مشاهده شد. جالب توجه این که بعد از انتقال این سلول‌ها با miR4301 بیان ژن گیرنده D2 باز هم کاهش یافت که تایید می‌کند miR4301 قسمت 3' UTR رونوشت ژن DRD2 را مورد هدف قرار می‌دهد (۴۱).

درمان سرطان ریه از طریق جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی و درمان هدفمند انجام می‌شود. شیمی درمانی و پرتو درمانی ویژه سلول‌های سرطانی نیستند و اغلب به طور کامل موثر نیستند و ممکن است باعث ایجاد اثرات جانبی شوند (۲۱). در درمان هدفمند با توجه به تغییرات عمده در مسیرهای سیگنالینگ سلولی و نظارتی مانند گیرنده تیروزین کیناز، مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIs) مورد استفاده قرار می‌گیرند. متاسفانه، بیشتر بیمارانی که TKIهای علیه EGFR را دریافت می‌کنند، پس از ۱۰ تا ۱۴ ماه درمان، مقاومت به درمان را نشان می‌دهند (۴۴).

راه دیگر درمان این است که سلول‌های سرطانی را از طریق انتقال با miRNA وادار به آپوپتوز کنیم. برای مثال، Zhou و همکارانش نشان دادند که بیان miR-135a در بافت‌های بیماران مبتلا به NSCLC در مقایسه با بافت‌های سالم، کاهش می‌یابد و انتقال miR-135a mimics به درون رده‌های سلولی A549 مربوط به NSCLC، از طریق هدف گیری مسیر سیگنالی IGF-1/PI3K/Akt، تکثیر سلولی، مهاجرت و تهاجم را در مقایسه با گروه کنترل، سرکوب می‌کند و آپوپتوز افزایش می‌یابد (۴۵).

گروه ما نیز با استفاده از انتقال miR4301 در رده‌های سلولی سرطانی ریه A549 و QU-DB نشان داد که تکثیر سلولی کاهش می‌یابد و آپوپتوز افزایش می‌یابد (۴۱).

بنابراین، استفاده از miRNAها به تنهایی و یا در ترکیب با استراتژی‌های درمانی استاندارد می‌تواند به طور قابل توجهی موفقیت در درمان سرطان در آینده را بهبود بخشد (۲۱).

REFERENCES

1. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta* 2015;1856:189-210.
2. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer* 2013;82:179-89.
3. Mustafa AK, Gadalla MM, Snyder SH. Signaling by gasotransmitters. *Sci Signal* 2009; 2:2.
4. Rubí B, Maechler P. Minireview: new roles for peripheral dopamine on metabolic control and tumor growth: let's seek the balance. *Endocrinology* 2010;151:5570-81.

5. Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B. Dopamine receptors and neurodegeneration. *Aging Dis* 2015; 6:349.
6. Lane JR, Chubukov P, Liu W, Canals M, Cherezov V, Abagyan R, et al. Structure-based ligand discovery targeting orthosteric and allosteric pockets of dopamine receptors. *Mol Pharmacol* 2013; 84:794-807.
7. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev* 1998;78:189-225.
8. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:125-132.
9. Dalmay T. MicroRNAs and cancer. *J Intern Med* 2008;263:366-375.
10. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009;11:228-234.
11. Yu AM, Tian Y, Tu MJ, Ho PY, Jilek JL. MicroRNA Pharmacoepigenetics: Posttranscriptional Regulation Mechanisms behind Variable Drug Disposition and Strategy to Develop More Effective Therapy. *Drug Metab Dispos* 2016;44:308-19.
12. Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:23-36.
13. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* 2005; 433:769-773.
14. Blenkinson C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin SF, Dunning MJ, et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007; 8:214.
15. Zhao K, Cheng J, Chen B, Liu Q, Xu D, Zhang Y. Circulating microRNA-34 family low expression correlates with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017;9:3735-3746.
16. Li JC, Zheng JQ. Effect of microRNA-145 on proliferation and apoptosis of human non-small cell lung cancer A549 cells by regulating mTOR signaling pathway. *J Cell Biochem* 2017;21.
17. Hou L, Luo P, Ma Y, Jia C, Yu F, Lv Z, et al. MicroRNA-125a-3p downregulation correlates with tumorigenesis and poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett* 2017;14:4441-4448.
18. Kang M, Shi J, Peng N, He S. MicroRNA-211 promotes non-small-cell lung cancer proliferation and invasion by targeting MxA. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 5667-5675.
19. Wang L., Qu J., Zhou L., Liao F., Wang J. MicroRNA-373 Inhibits Cell Proliferation and Invasion via Targeting BRF2 in Human Non-small Cell Lung Cancer A549 Cell Line. *Cancer Res Treat* 2017; 12.
20. Gao X, Li S, Li W, Wang G, Zhao W, Han J. MicroRNA-539 suppresses tumor cell growth by targeting the WNT8B gene in non-small cell lung cancer. *J Cell Biochem* 2017; 21.
21. Petrovic N., Ergun S. miRNAs as Potential Treatment Targets and Treatment Options in Cancer. *Mol Diagn Ther* 2018; 15.
22. Goff LA, Davila J, Swerdel MR, Moore JC, Cohen RI, Wu H, et al. Ago2 immunoprecipitation identifies predicted microRNAs in human embryonic stem cells and neural precursors. *PLoS One* 2009; 4:7192.
23. Bhatnagar P, Barron-Casella E, Bean CJ, Milton JN, Baldwin CT, Steinberg MH, et al. Genome-wide meta-analysis of systolic blood pressure in children with sickle cell disease. *PLoS One* 2013;8:74193.
24. Shi S, Leites C, He D, Schwartz D, Moy W, Shi J, Duan J. MicroRNA-9 and microRNA-326 regulate human dopamine D2 receptor expression, and the microRNA-mediated expression regulation is altered by a genetic variant. *J Biol Chem* 2014;289:13434-44.
25. Sibley DR, Monsma FJ. Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:61-69.
26. Sachlos E, Risueño RM, Laronde S, Shapovalova Z, Lee JH, Russell J, et al. Identification 144 of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. *Cell* 2012;149:1284-1297.
27. Ostadali MR, Ahangari G, Eslami MB, Razavi A, Zarrindast MR, Ahmadkhaniha HR, et al. The Detection of Dopamine Gene Receptors (DRD1-DRD5) Expression on Human Peripheral Blood Lymphocytes by Real Time PCR. *Iran J Allergy Asthm Immun* 2004;3: 4.
28. Jandaghi P, Najafabadi HS, Bauer AS, Papadakis AI, Fassin M, Hall A, et al. Expression of DRD2 Is Increased in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Inhibitors Slow Tumor Growth in Mice. *Gastroenterology* 2016;151:1218-1231.

29. Huang H, Wu K, Ma J, Du Y, Cao C, Nie Y. Dopamine D2 receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway. *Int Immunopharmacol* 2016; 39:113-120.
30. Borcherdig DC, Tong W, Hugo ER, Barnard DF, Fox S, LaSance K, et al. Expression and therapeutic targeting of dopamine receptor-1 (D1R) in breast cancer. *Oncogene* 2016;35:3103-13.
31. Liu XF, Long HJ, Miao XY, Liu GL, Yao HL. Fisetin inhibits liver cancer growth in a mouse model: Relation to dopamine receptor. *Oncol Rep* 2017;38:53-62.
32. Lee SI, Roney MSI, Park JH, Baek JY, Park J, Kim SK, et al. Dopamine receptor antagonists induce differentiation of PC-3 human prostate cancer cell-derived cancer stem cell-like cells. *Prostate* 2019;79:720-731.
33. Bakhtou H, Olfatbakhsh A, Deezagi A, Ahangari G. The Expression of Dopamine Receptors Gene and their Potential Role in Targeting Breast Cancer Cells with Selective Agonist and Antagonist Drugs. Could it be the Novel Insight to Therapy? *Curr Drug Discov Technol* 2019;16:184-197.
34. Akbarian F, Abolhasani M, Dadkhah F, Asadi F, Ahangari G. Novel Insight into Differential Gene Expression and Clinical Significance of Dopamine Receptors, COMT, and IL6 in BPH and Prostate Cancer. *Curr Mol Med* 2019;19:605-619.
35. Pornour M, Ahangari G, Hejazi SH, Ahmadkhaniha HR, Akbari ME. Dopamine receptor gene (DRD1-DRD5) expression changes as stress factors associated with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:10339-43.
36. Akbari ME, Kashani FL, Ahangari G, Pornour M, Hejazi H, Nooshinfar E, et al. The effects of spiritual intervention and changes in dopamine receptor gene expression in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2016;23:901.
37. Pornour M, Ahangari G, Hejazi SH, Deezagi A. New perspective therapy of breast cancer based on selective dopamine receptor D2 agonist and antagonist effects on MCF-7 cell line. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2015;10:214-23.
38. Gholipour N, Ohradanova-Repic A, Ahangari G. A novel report of MiR-4301 induces cell apoptosis by negatively regulating DRD2 expression in human breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2018;119:6408-6417.
39. Campa D, Zienolddiny S, Lind H, Ryberg D, Skaug V, Canzian F, et al. Polymorphisms of dopamine receptor/transporter genes and risk of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007;56:17-23.
40. Sheikhpour M, Ahangari G, Sadeghizadeh M, Khosravi A, Derakhshani Deilami G. Significant Changes in D2-like Dopamine Gene Receptors Expression Associated with Non- Small -Cell Lung Cancer: Could it be of Potential Use in the Design of Future Therapeutic Strategies? *Curr Canc Ther Rev* 2012; 8: 4.
41. Avval AJ, Majd A, Gholipour N, Noghabi KA, Ohradanova-Repic A, Ahangari G. An Inventive Report of Inducing Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Cell Lines by Transfection of MiR-4301. *Anticancer Agents Med Chem* 2019;19:1609-1617.
42. Wu XY, Zhang CX, Deng LC, Xiao J, Yuan X, Zhang B, et al. Overexpressed D2 Dopamine Receptor Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer Progression through Inhibiting NF-κB Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018;48:2258-2272.
43. Sheikhpour M, Ahangari G, Sadeghizadeh M, Deezagi A. A novel report of apoptosis in human lung carcinoma cells using selective agonist of D2-like dopamine receptors: a new approach for the treatment of human non-small cell lung cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 393-402.
44. Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:5530-7.
45. Zhou Y, Li S, Li J, Wang D, Li Q. Effect of microRNA-135a on Cell Proliferation, Migration, Invasion, Apoptosis and Tumor Angiogenesis Through the IGF-1/PI3K/Akt Signaling Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017;42:1431-1446.