ORIGINAL ARTICLE

Role of Melatonin Receptor in Patients with Gastric Adenomacarcinoma in Mazandaran Province

Mohammad Shokrzadeh[1],
Nafiseh Nasri Nasr Abadi[2],
Saeed Abedian[3],
Ramin Ataee[4],
Seyyad Vahid Hosseini[5],
Zarbakht Ansari[6],
Hamed Haghi[7]

[1] Pharmaceutical Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] MSc Student in Toxicology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Associate Professor, Immunogenic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Associated Professor, Department of Internal Mediicne, Gastroenterology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Assistant Professor, Faculty of Animal and Fisheries Science, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University,
[7] MSc Student in Toxicology and Pharmacology, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 25, 2013 ; Accepted September 21 , 2013)

Abstract

Background and purpose: According to recent studies melatonin has been known as a potent anti-oxidant with anti-oncostatic and cytoprotective properties. The gastrointestinal tract is the major source of melatonin in periphery. Therefore, many scientists suppose a protective role for melatonin in gastrointestinal tract. Also, there is a high rate of gastric adenocarcinoma in Mazandaran province of Iran, so this study investigated the expression of melatonin receptor in gastrointestinal patients with focusing on MT2 as an important melatonin receptor which its role in many cancers has been shown peviously.

Materials and methods: Gastric adenocarcinoma patients from Mazandaran province of Iran were selected for this study and normal individuals as control. After extracting RNA from 30 gastric cancer tissues and 30 normal tissues and preparing cDNA, the expression of melatonin receptor (type 2) has been assayed with Real-time PCR.

Results: Our experiment has been shown for the first time in Mazandarn province, high expression of melatonin receptor type 2 in gastric cancer tissues compared to control.Also it was revealed that this expression in marginal of cancer patients was more than cancer tissues and negative control.

Conclusion: In this study for the first time we found the expression of melatonin receptor in gastric adenocarcinoma tissues which was in consistent with other studies as breast and colon cancer and a high expression in marginal tissues indicates a refractory mechanism and defending role of melatonin in GI system .Also high experession of this receptor in gastric cancer people of Mazandarn province may help to know better the etiology of high incidence of this kind of cancer in this area.

Keywords: Melatonin, gastric adenocarcinoma, MT2 receptor, gene expression, Mazandaran

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(109): 9-15 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و سوم شماره ۱۰۹ بهمن سال ۱۳۹۲ (۱۵-۹)

نقش رسپتور ملاتونینی در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده در استان مازندران

محمد شکرزاده [۱]
نفیسه نصری نصرآبادی [۲]
سعید عابدیان [۳]
رامین عطایی [۴]
وحید حسینی [۵]
زربخت انصاری [۶]
حامد حقی [۷]

چکیده

سابقه و هدف: ملاتونین یک آنتی‌اکسیدان بالقوه است که دارای ویژگی‌های حفاظت سلولی و ضدسرطانی است. غشاء معدی- روده‌ای منبع عمده‌ای از ملاتونین در بدن می‌باشد. با در نظر گرفتن این منبع مهم بسیاری از دانشمندان نقش حفاظتی برای ملاتونین در دستگاه گوارش در نظر گرفته‌اند. با توجه به تعداد بالای بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده در استان مازندران این مطالعه برای اولین بار با هدف تعیین بیان رسپتور ملاتونینی MT_2 در نمونه‌های بافتی آدنوکارسینومای معده و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۳۰ بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده و ۳۰ فرد سالم انتخاب شدند. بعد از استخراج RNA از بافت‌ها و تهیه cDNA بیان ژن‌های MT_2 و HGPRT با استفاده از روش Real-time PCR مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از اتمام واکنش Real-Time PCR مقادیر Ct به‌دست آمده از نمونه‌های مبتلا و سالم برای هریک از ژن‌های مرجع و MT_2 را وارد نرم‌افزار Excel شد و بعد از به دست آوردن $2^{-\Delta\Delta CT}$ تغییرات بیان این ژن‌ها در نمونه‌ها با تست Tukey و در برنامه SAS مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از مطالعه ما نشان داد که بیان گیرنده MT_2 در بافت‌های سرطانی و بافت‌های مجاورآن‌ها در مقایسه با بافت‌های افراد سالم تا حد زیادی بالاتر است و بیان آن در بافت‌های مجاور بافت سرطانی بسیار بیش‌تر از خود بافت‌های سرطانی و بافت‌های طبیعی است.

استنتاج: نتایج حاصل ازاین مطالعه، برای اولین بار بیان گیرنده MT_2 در بافت‌های آدنوکارسینومای معده را نشان داد که هم راستا با مطالعات صورت گرفته در مورد سرطان کولون وسرطان سینه است و بیان بالا در بافت‌های مجاور نشان‌دهنده مکانیزم مقاومتی می‌باشد که بیان کننده نقش دفاعی ملاتونین در سیستم گوارش است.

واژه های کلیدی: ملاتونین،آدنوکارسینومای معده،گیرنده MT2،بیان ژن

مقدمه

سرطان معده دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌ها در سرتاسر دنیا بوده و علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد در درمان جراحی، بقای پنج ساله حتی در موارد قابل جراحی تنها ۱۹- ۱۰ درصد است(۱).

مولف مسئول: رامین عطایی- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، مرکز تحقیقات علوم دارویی E-mail:ramin_ataee@yahoo.com
۱. مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه سم شناسی داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، مرکز تحقیقات دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات گوارش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. گروه علوم دامی، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی مازندران، ساری، ایران
۷. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۳/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۲/۶/۵ تاریخ تصویب :۱۳۹۲/۶/۳۰

ملاتونین (ان- استیل- ۵- متوکسی تریپتامین) یک ایندول آمین کوچک با توزیع گسترده در طبیعت است که وظایف متعددی را در جاندران تک سلولی، گیاهان، قارچ‌ها و حیوانات برعهده دارد. در اکثر مهره داران، غده پینه آل یا صنوبری (اپی فیز) مکان اصلی سنتز ملاتونین وچرخه روشنایی/ تاریکی محیط و تنظیم کننده آن از طریق هسته فوق بصری است. ملاتونین به طور عمده در شب ترشح می‌شود و نقش اساسی در تنظیم خواب دارد. علاوه براین ملاتونین در اعمال فیزیولوژیکی متنوعی مشارکت دارد که شامل موارد زیر می‌شود: اثرات آنتی‌اکسیدانی و حذف رادیکال‌های آزاد، تنظیم افزایشی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، اعمال آنتی‌آپوپتوزی، تقویت سیستم ایمنی و متوقف کردن رشد سلول‌های سرطانی، جلوگیری از پیری و مؤثر بودن در درمان افسردگی و عفونت با HIV (۳،۲). در مطالعات جدید به نقش ضد سرطانی ملاتونین به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و محافظت سلولی و انکوستاتیک آن اشاره شده است(۴). ملاتونین به علت دارا بودن ساختمان حلقوی غنی از الکترون قابلیت حذف مستقیم رادیکال‌های آزاد را دارد. هم‌چنین با داشتن انتهای ساختمانی N- استیل و O- متیل در ساختمان خود یک مولکول دو گانه دوست است و به همین خاطر می تواند از کلیه غشاهای زیستی عبور کند و حتی در سطح داخل سلولی (میتوکندری، سیتوزول، هسته) فعالیت می کند. هم‌چنین به علت کوچک بودن مولکول و غیرسمی بودن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان وسیع الطیف شناخته شده است(۵، ۶).

ملاتونین به غیر از پینه آل در بعضی بافت‌های محیطی از جمله دستگاه گوارش نیز سنتزمی‌شود(۷) و به همین دلیل محققین نقش حفاظتی برای ملاتونین در سیستم گوارشی به عنوان جمع‌آوری کننده رادیکال آزاد در نظر گرفته اند(۸). غشاء معدی روده‌ای یک منبع عمده از ملاتونین خارج پینه آل است. در برخی حیوانات، غلظت‌های بافتی ملاتونین در غشاء معدی روده‌ای به ۱۰۰- ۱۰ برابر سطح خونی می‌رسد. احتمالاً ملاتونین در سلول‌های انتروکرومافین غنی از سروتونین موکوس غشاء معده روده‌ای آزاد می‌شود(۹،۸). مطالعات مختلف پیشنهاد می‌نماید با تحت تأثیر قرار دادن ملاتونین به عنوان یک هورمون اتوکراین/ پاراکراین که عملکرد اپیتلیوم غشاء معدی روده‌ای، بافت‌های لنفاوی سیستم ایمنی و عضلات صاف می‌تواند نقش حفاظتی خود را ایفا نماید. به علاوه پیشنهاد شده است که افزایش این هورمون در غشاء معدی روده‌ای می تواند در پیشگیری از سرطان نقش داشته باشد(۱۰).

به طورکلی دونوع اصلی از گیرنده‌های ملاتونین وجود دارد: MT_1 با میل ترکیبی بالا و MT_2 با میل ترکیبی پایین گیرنده MT_1 و MT_2 عضوی از خانواده بزرگ گیرنده‌ها با هفت مارپیچ غشاء گذر هستند. خانواده‌ای که شامل گیرنده‌های سروتونین و بتا- آدرنرژیک نیز است. گیرنده‌های MT_1 اهمیت بسیاری برای سیستم عصبی دارند. حداقل سه زیر گروه از MT_1 به وسیله کلون کردن مولکولی شناسایی شده است. این گیرنده‌ها، گیرنده‌های کلاسیک مرتبط با پروتئین – G هستند که آدنیلات سیکلاز را مهار می کنند. علاوه بر این گیرنده‌های MT_1 پروتئین کیناز C-ß را فعال می کنند در حالی که گیرنده‌های MT_2 مسیر گوانیلات سیکلاز سیتوزولی را مهار می‌نمایند و در عین حال محرک پروتئین کیناز C نیز می‌باشند(۱۰،۸). علاوه بر این ملاتونین به تنهایی و مستقل از گیرنده‌ها از عرض غشاء سلولی عبور نموده، در داخل سلول تجمع می‌یابد و کالمودولین را مهار می کند و یا برپالایش و سم زدایی رادیکال آزاد اثر می گذارد(۱۱، ۱۲). سم‌زدایی از طریق خواص ملاتونین در برداشت رادیکال آزاد و به دلیل توانایی آن برای تنظیم افزایشی آنزیم‌های سم زدا نظیر کاتالاز، سوپراکسید دیس موتازوگلوتاتیون پراکسیداز انجام می‌شود(۳، ۱۲).

به تازگی به نقش فیزیولوژیک و پاتولوژیک ملاتونین در سرطان پستان، ملانوما، سرطان کولون، ریه و

لوکمی و سرویکس و معده مورد توجه قرار گرفته است(۱۰، ۱۱).

Gabriela وهمکارانش در مطالعه خود در سال ۲۰۱۳ تحت عنوان بیان گیرنده‌های ملاتونینی در سرطان پستان در زنان آمریکایی– آفریقایی و اروپایی پیشنهاد کردند که ملاتونین و آگونیست گیرنده ملاتونین ممکن است یک ترکیب بیولوژیکی مفید در درمان برخی از انواع سرطان پستان، به خصوص در زنان آمریکایی– آفریقایی که یک نوع پیشرفته‌تری از بیماری را از خود نشان می‌دهند، باشد(۱۳).

Karasek وهمکارانش در سال ۲۰۰۵ با بررسی سطح سرمی ملاتونین در خانم‌های مبتلا به سرطان سرویکس نشان دادند که غلظت ملاتونین به طور مشخص در بیماران با سرطان سرویکس در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر بود(۱۴). بنابراین که بروز سرطان سرویکس در خانم‌ها تحت تأثیر و کنترل سطح ملاتونین است.

Barni و همکارانش در سال ۱۹۸۸ در بررسی که در زمینه سرطان پستان و کولون داشتند اثر مهاری ملاتونین را به صورت داخل و خارج سلولی مورد بررسی قراردادند و مشاهده نمودند که سطح پلاسمایی ملاتونین به طور معنی‌دار در بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان در مقایسه با بیماران بدون متاستاز کاهش یافته است(۱۵).

Yuan و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در مطالعه خود بیان بالای گیرنده MT_1 را در سلول‌های سرطان پستان انسانی که بیان mRNA آروماتاز ورشد تومورهای سرطانی را مهار می‌کند، نشان دادند. بیان بالای گیرنده MT_1 در سلول‌های سرطان پستان انسانی MCF-7 باعث مهار بیان mRNA آروماتاز ومها ر تشکیل تومورهای پستان مشتق شده از رشد سلول MCF-7 انسانی در موش می‌شود(۱۶). با توجه به مطالعاتی که در خصوص نقش ملاتونین در سرطان انجام شده و با توجه به شیوع بالای آدنوکارسینوم‌های پیشرفته غیر قابل جراحی معده و پاسخ نامطلوب بیماران به درمان های رایج (جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی)، این مطالعه برای اولین بار با هدف تعیین بیان رسپتور ملاتونینی MT_2 در نمونه‌های بافتی آدنوکارسینومای معده و مقایسه آن با افراد سالم در مازندران انجام شد. با توجه به دشوار بودن درمان سرطان معده نتایج این مطالعه می‌تواند در اتخاذ رژیم غذایی مناسب و ساخت ترکیبات جدید به منظور افزایش ترشح ملاتونین مفید باشد از سوی دیگر می توان از نتایج حاصل از این مطالعه در ساخت داروهای جدید با ترکیب ملاتونین و شناسایی و کاربرد آگونیست‌های گیرنده‌های ملاتونین که در پیشگیری و درمان سرطان معده نقش به سزایی دارند، استفاده نمود.

مواد و روش‌ها

جمع آوری نمونه ها

دراین مطالعه ۳۰ فرد مبتلا به سرطان معده و ۳۰ فردسالم به عنوان گروه کنترل از میان مراجعه‌کنندگان به آندوسکوپی مرکز کلینیک طوبی استان مازندران در سال ۱۳۹۱ مورد بررسی قرار گرفتند. افراد بیمار افرادی بودند که به دلیل مشکلات گوارشی شامل بی‌اشتهایی، سوزش معده، سوء هاضمه، تهوع و استفراغ طولانی مدت، اشکال در بلع و دفع به پزشک مراجعه کرده بودند و سرطان معده آن طی آندوسکوپی تشخیص داده شده بود و تشخیص سرطان طی بررسی پاتولوژی تأیید شده بود. گروه کنترل افرادی بودند که طی آندوسکوپی بافت معده آن‌ها سالم گزارش شده بود. مشخصات افراد بیمار در جدول شماره ۱ آورده شده است. ازهر فرد سرطانی دو نمونه بافت، یک نمونه از قسمت تومورال معده (Tumoural) و یک نمونه از قسمت غیر تومورال معده (Non Tumoural) طی آندوسکوپی گرفته شد. نمونه ها در کراتیوپ‌های حاوی RNA latter قرارداده شدند و در دمای $-۲۰C^{\circ}$ نگهداری شدند.

استخراج RNA

استخراج RNA با استفاده از کیت تجاری RNeasy mini Kit شرکت QIAGEN طبق دستورالعمل انجام شد(۱۰) پس از استخراج RNA غلظت آن با استفاده از دو روش بردن محصول RNA برروی ژل آگاروز و دیدن دو باند ۱۸Sو۲۸s و اسپکتروفتومتری (قرائت جذب در طول موج ۲۶۰ نانومتر با استفاده از دستگاه (Pico Drop 2000 Thermo Fischer Scientific Inc) تعیین شد. هم‌چنین خلوص نمونه‌ها با استفاده از نسبت جذب در ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر (۲۶۰/۲۸۰) مورد سنجش قرار گرفت. به این ترتیب که در صورت نزدیک بودن این نسبت به ۱/۸ خلوص RNA مورد تأیید قرار می‌گرفت.

سنتز cDNA

RNA استخراج شده بلافاصله برای انجام مرحله نسخه‌برداری معکوس و ساخت و تولید cDNA توسط کیت محصول شرکت Fermentas براساس دستورالعمل شرکت سازنده مورد استفاده قرار گرفت. سنتز cDNA با استفاده از آنزیم RevertAid Tm M-MuLVReverse Transcriptase در مخلوطی با حجم ۲۰ µl انجام شد(۱۱).

واکنش Real-time PCR

ارزیابی میزان بیان ژن گیرنده MT_2 با روش Real Time PCR با استفاده از کیت QuantiFast SYBR Green PCR Master Mix محصول شرکت QIAGEN و دستگاه Rotor-gene 6000(Corrbet-QIAGEN) انجام شد. در این مطالعه از ژن HGPRT به عنوان ژن رفرنس استفاده شد و تغییرات بیان ژن با توجه به بیان تقریباً ثابت یا ثابت این ژن ارزیابی شد.

طراحی پرایمرهای اختصاصی برای ژن های MT2 و HGPRT با استفاده ازنرم‌افزار Beacon Designer (نسخه ۷) انجام شد. سپس با استفاده از ابزار Blast[1] از یکسان بودن محل اتصال جفت پرایمرها اطمینان حاصل شد. ساخت و تولید پرایمرها توسط شرکت Bioneer کره جنوبی صورت گرفت (جدول شماره ۲).

تکثیر ژن‌های MT_2 و HGPRT برای اندازه‌گیری بیان ژن به صورت نسبی توسط واکنش Real-time-PCR صورت گرفت. پس از اتمام واکنش Real-time PCR مقادیر Ct[2] به دست آمده از نمونه‌های مبتلا و سالم برای هر یک از ژن‌های مرجع و MT_2 را در نرم‌افزار Excel وارد کرده و بعد از به دست آوردن $2^{-\Delta\Delta CT}$، تغییرات بیان این ژن‌ها در نمونه‌ها با استفاده از تست Tukey و برنامه SAS مورد ارزیابی قرار گرفت(۱۷). برنامه حرارتی برای تکثیر هردوژن با استفاده از روش Real-time PCR شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه جهت واسرشت شدن اولیه، ۴۰ سیکل هر کدام شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه جهت واسرشت شدن، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه برای annealing بود. جهت رسم منحنی ذوب (Melt Curve)، دما از ۶۰ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد، هر ۱۵ ثانیه ۱ درجه افزایش می‌یافت.

یافته ها

در این مطالعه گروه بیمار با گروه کنترل مقایسه شدند. گروه بیمار خود به دو گروه تقسیم شد. همان‌طور که ذکر شد از هر فرد بیمار دو نمونه بافت (یک نمونه از قسمت تومورال معده و یک نمونه دیگر از قسمت غیر تومورال) طی آندوسکوپی گرفته شد. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که ژن MT_2 در هر سه نوع بافت بیان می‌شود. میزان بیان ژن MT_2 در گروه غیر تومورال نسبت به گروه کنترل و گروه تومورال افزایش داشت و بیان ژن در گروه تومورال نسبت به گروه کنترل افزایش داشت. هم‌چنین نشان داده شد که میزان بیان ژن درگروه غیر تومورال نسبت به گروه نرمال افزایش معنی‌داری

1. PUBMED-NCBI

2. Threshold Cycle (CT)

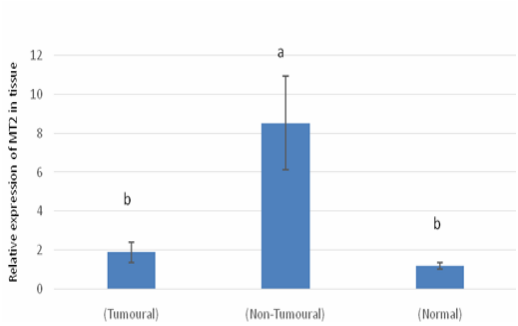
داشت (p< ۰/۰۵). ولی این تفاوت در میزان بیان ژن در گروه تومورال نسبت به گروه نرمال معنی‌دار نبود (p> ۰/۰۵).(نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی مشخصات فردی بیماران

مشخصات		مقدار
(سال)	محدوده سنی	۸۹-۳۶
جنس	زن	۱۱ (۳۶/۶)
	مرد	۱۹(۶۳/۳)
نوع تومور	آدنوکارسینوما	۳۰(۱۰۰)

جدول شماره ۲: توالی پرایمرها

Gene	GenBank accession no.	Forward Primer	Reverse Primer	Amplicon Size (bp)
HGPRT	NM_000194	CTA ATT ATG GAC AGG ACT GAA CG	TTG ACT GGT CATTAC AATAGC TC	211
MT_2	NM_005959	CCGGAACGCAGGTAATTTG	TGGCAGTGATATTGAA GACAG	188



نمودار شماره ۱: نسبت بیان ژن MT2 در بافت های Tumoural, Non-Tumoural و Normal

بحث

مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی میزان بیان ژن گیرنده MT_2 در افراد مبتلا به آدنوکارسینومای معده پرداخته است طبق مطالعات مختلف به نظر می‌رسد که رسپتور MT_2 بتواند در تحریک ترشح بی‌کربنات موکوسی ازطریق تحریک آزادسازی کلسیم در سلول‌های انتروکرومافین نقش داشته باشد(۱۸) این اثر به احتمال قوی از طریق رسپتور MT2 انجام می‌شود(۲۱-۱۹، ۱۶). هم‌چنین گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد فعال‌سازی ترشح پانکراتیت آمیلاز و cholecyctokinin از طریق فعال‌سازی رسپتور MT2 انجام می شود(۲۲) در مطالعه حاضر گروه بیمار با گروه کنترل مقایسه شد. هم‌چنین مقایسه‌ای بین بیان ژن MT2 در بافت‌های تومورال با بافت غیر تومورال (marginal) همان بیماران انجام شد. نتایج نشان داد که در ۳۰ بیمار مطالعه شده میزان بیان MT2 در افراد بیمار نسبت به افراد سالم معنی‌دار بود که این یافته با نتایجی که در خصوص سرطان سرویکس، پستان و کولون به دست آمده است(۱۸-۴)، مطابقت دارد از آن جایی که در این بیماران سطح ملاتونین پلاسما نسبت به افراد سالم پایین‌تر است و بنابراین افزایش بیان (up-regulation) رسپتورهای ملاتونینی قابل پیش بینی است(۱،۲،۲۰).

هم‌چنین نتایج مطالعه حاضر بیانگر افزایش قابل توجه بیان بافت‌های غیرتومورال نسبت به بافت تومورال همان بیماران است که نتیجه جالبی است شاید در توجیه آن بتوان تأثیر فرآیندهای توموری شدن بافت را با کاهش بیان (down-regulation) رسپتورهای سطحی مرتبط دانست(۱،۲،۲۰،۲۱). به این ترتیب که بافت‌های معده‌ای در یک مکانیسم دفاعی گیرنده‌های ملاتونینی خود را در واکنش به کاهش سطح ملاتونین پلاسما افزایش می‌دهند که این موضوع در بافت مجاور تومور (marginal) کاملاً مشهود است. از طرفی در ناحیه تومور به‌دلیل به هم ریختن شرایط طبیعی سلولی و پس رفت رسپتورها (desensitizarion) میزان رسپتورها کاهش می‌یابد. اگرچه حتی در بافت تومورال افزایش بیان نسبت به اشخاص سالم مشاهده شد. این نتایج برای اولین بار نقش ملاتونین را در سرطان معده از طریق رسپتور MT_2 نشان داد. نیاز به مطالعات تکمیلی در خصوص بیان پروتئین و هم‌چنین مطالعات سلولی و داخل سلولی جهت بررسی تأثیر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اختصاصی MT_2 وجود دارد. در صورت تکمیل مطالعات می‌توان ملاتونین را به عنوان یکی از عوامل پیشگیری کننده سرطان معده که در استان‌های شمالی ایران شیوع بالایی دارد معرفی کرد.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به سبب حمایت مالی و فراهم نمودن امکانات و تجهیزات پژوهشی تشکر و قدردانی می‌شود. هم‌چنین از جناب آقای دکتر مجتبی نجفی که در اجرای پروژه همکاری شایسته‌ای داشتند صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Lanoix D, Ouelette R, Vaillancourt C. Expression of melatoninergic receptors in human placental choriocarcinoma cell line. Human Reproduction 2006; 21(8): 1981-1989.
2. Pandi-perumal S, Sirinivasan V, Maestroni G. Melatonin, natures most versatile biological signal? FEBS Journal 2006; 273(13): 2813-2838.
3. Rodrigues C, Mayo J, Sainiz R. Regulation of antioxidant enzyme: a significant role of melatonin. J Pineal Res 2004; 36(1): 1-9.
4. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human Placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. J Pineal Res 2008; 45(1): 50-60.
5. Allegra M, Reiter R. DXTan, The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. J Pineal Res 2003; 34(1): 1-10.
6. Yasmir Q, Atilio F, Freddy RA. Melatonin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and progression of renal damage in rats with renal mass reduction. J Physio Renal 2008; 294(2): 336-344.
7. Lerner A, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mori W. Isolation of melatonin the pineal gland factor that lightens melanocytes. J Am Che Soc 1958. 80(2): 2587.
8. Karasek M, Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Winczyk K, Pawlikowski M. Expression of melatonin MT (1) and MT (2) receptors, and ROR alpha (1) receptor in transplantable murine Colon 38 cancer. Neuro Endocrinol Letter 2006; 23(1): 55.
9. Poon A, Ma A. HTLuk, Melatonin and 2[125I] iodomelatonin binding sites in the human colon. Endocr Res 1996; 22: 77-94.
10. Turek F, Gillette M. Melatonin, sleep, and circadian rhythms rationale for development of specific melatonin agonists. Sleep Medicine 2004; 5(6): 523-532.
11. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. Neuro Endocrinol Letter 2001; 22(1): 45-47.
12. Oprea-Ilies G, Haus E, Sackett-Lundeen L, Liu Y, McLendon L, Busch R, et al. Expression of melatonin receptors in triple negative breast cancer (TNBC) in African American and Caucasian women: relation to survival. Cancer Res Treat 2013; 137(3): 677-687.
13. Karasek M, Kowalski AJ, Suzin J, Zylinska K, Swietoslawski J. Serum melatonin circadian profiles in women suffering from cervical cancer. J Pineal Res 2005; 39(1): 73-76.
14. Barni S, Lissoni P, Crispino S. Neouroimmunomodulation in cancer patients: correlation between melatonin and beta-endorphin blood levels and T-helper/supressor ratio. Int J Biol Markers 1998; 3: 82-86.
15. Yuan L, Collins AR, Dai J, Dubocovich ML, Hill SM. Hill SM MT(1) melatonin receptor overexpression enhances the growth suppressive effect of melatonin in human

breast cancer cells. Mol Cell Endocrinol 2012; 192(1-2): 147-156.

16. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2-ΔΔCT Method. Schmittgen Methods 2001; 25(4): 402-408.
17. Cos S, Fernández R, Güézmes A, Sánchez-Barceló EJ. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res Treat 1998; 58(19): 4383-4390.
18. Sjoblom M, Safsten B, Flemstrom G. Melatonin-induced calcium signaling in clusters of human and rat duodenal enterocytes. Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284(6): G1034-G1044.
19. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. Molecular and Cellular Endocrinology 2012; 351(2): 152-166.
20. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. J Pineal Res 2004; 36(1): 1-9.
21. Quastel M, Rahamimoff RB. Effect of melatonin on spontaneous contractions and response to 5-hydroxytryptamine of rat isolated duodenum. J Pharmacol Chemother 1995; 24: 455-461.