REVIEW ARTICLE

The Role of Insulin-like Growth Factor-Binding Protein-3 in Cancer and Inflammation: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications

Hourolein Arab[1],
Mohammad Shokrzadeh[2,3],
Mahboubeh Rahmati[4],
Mohammad Reza Mofid[5]

[1] PhD Candidate of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan. Iran
[2] Professor of Pharmacology and Toxicology, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] PhD Candidate of Toxicology, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Professor of Clinical Biochemistry, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

(Received March 9, 2025; Accepted April 15, 2025)

Abstract

Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), a member of the IGFBP family, plays an extensive role in cellular growth regulation. By specifically binding to insulin-like growth factors (IGFs), this protein modulates their accessibility to specific receptors, thereby inhibiting IGFs and suppressing the growth of cancer cells. IGFBP-3 also exhibits IGF-independent functions, including the regulation of apoptosis, cell cycle control, autophagy, gene expression, and the inhibition of nuclear factor kappa-B (NF-κB). Given that chronic inflammation is recognized as a driver of cancer progression, the role of IGFBP-3 in suppressing the transcription factor NF-κB and its anti-inflammatory effects are particularly significant within tumor-promoting inflammatory conditions. However, in certain pathological contexts, this protein may contribute to cancer cell survival, highlighting its dual role in regulating cell death and survival. The dichotomous nature of IGFBP-3 has established it as an important target in cancer research, particularly in the context of inflammation and inflammation-associated malignancies. This narrative review explores both IGF-dependent and IGF-independent mechanisms of IGFBP-3, focusing on its role in cancer and inflammatory diseases. The study examines the association between alterations in IGFBP-3 expression and function with various malignancies and inflammatory conditions. Furthermore, it evaluates the therapeutic potential of IGFBP-3 in the treatment of oncology and inflammatory diseases. A deeper understanding of IGFBP-3's dual functionality and associated signaling pathways could facilitate the development of targeted therapeutic strategies against cancer and inflammation. This review presents novel perspectives on the clinical applications of IGFBP-3, including its potential as a standalone therapeutic agent, a pharmacological target in combination with standard treatment regimens (e.g., chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy), or as a molecular scaffold for novel drug design.

Keywords: apoptosis, cancer, IGFBP-3, inflammation, tumor growth

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 129-148 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Reza Mofid- School of Pharmacy and Bioinformatics Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. (E-mail: mofid@pharm.mui.ac.ir)
Mohammad Shokrzadeh- Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mslamuki@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

مـــروری

مجلـــه دانشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۵ خرداد سال ۱۴۰۴ (۱۴۸-۱۲۹)

نقش پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳ در سرطان و التهاب: از مکانیسم‌های مولکولی تا کاربردهای بالینی

حورالعین عرب[۱]
محمد شکرزاده[۲،۳]
محبوبه رحمتی[۴]
محمدرضا مفید[۵]

چکیده

پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳ (IGFBP-3) از اعضای خانواده پروتئین‌های IGFBP نقش گسترده‌ای در تنظیم رشد سلول‌ها دارد. این پروتئین به‌طور خاص با اتصال به فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGFs)، دسترسی این فاکتورها به گیرنده‌های خاص را تنظیم می‌کند و با مهار IGFs، مانع رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. IGFBP-3 عملکردهای مستقلی از IGFs مانند تنظیم فرآیند آپوپتوز، کنترل چرخه سلولی، اتوفاژی، تنظیم بیان ژن و مهار فاکتور هسته‌ای کاپا-بی (NF-κB) دارد. از آن‌جا که التهاب مزمن به‌عنوان محرک پیشرفت سرطان شناخته می‌شود، نقش IGFBP-3 در سرکوب فاکتور رونویسی NF-κB و اثرات ضد التهابی آن، به‌ویژه در شرایط التهاب محرک تومور، حائز اهمیت است. با این حال، در شرایط پاتولوژیک خاص، این پروتئین ممکن است به بقای سرطان کمک کند، که نشان دهنده ماهیت دوگانه آن در تنظیم مرگ و بقای سلول‌ها است. ویژگی‌های دوگانه IGFBP-3 باعث شده که به‌عنوان یک هدف مهم در تحقیقات سرطان، التهاب و سرطان مرتبط با التهاب مطرح شود.

این مقاله یک مطالعه مروری نقلی است که به بررسی مکانیسم‌های وابسته و مستقل از IGFs پروتئین IGFBP-3، نقش آن در سرطان و بیماری‌های التهابی می پردازد. هم‌چنین ارتباط تغییرات بیان و عملکرد این پروتئین را با انواع بدخیمی‌ها و التهاب تحلیل می‌نماید. علاوه بر این، پتانسیل درمانی IGFBP-3 در انکولوژی و بیماری‌های التهابی را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. درک عمیق‌تر عملکرد دوگانه IGFBP-3 و مسیرهای مرتبط با آن می‌تواند به توسعه استراتژی‌های درمانی هدفمند برای مقابله با سرطان و التهاب کمک کند. این مطالعه چشم‌اندازهای نوینی را برای کاربردهای بالینی IGFBP-3 به‌عنوان یک عامل درمانی مستقل، هدف دارویی در ترکیب با رژیم‌های استاندارد (مانند شیمی درمانی، پرتو درمانی یا ایمونوتراپی)، یا حتی پایه‌ای برای طراحی داروهای جدید ارائه می‌دهد.

واژه های کلیدی: آپوتوز، التهاب، پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳، رشد تومور، سرطان

مقدمه

سرطان یکی از پیچیده‌ترین بیماری‌هایی است که درمان آن با چالش‌های فراوانی روبه‌رو است. روش‌های معمول مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی به‌منظور کنترل رشد تومور و افزایش طول عمر بیماران

مولف مسئول: محمدرضا مفید – اصفهان: دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان. ایران **E-mail:** mofid@pharm.mui.ac.ir
محمد شکرزاده – ساری: دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **E-mail:** mslamuki@gmail.com
۱. دانشجوی دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲. استاد، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات علوم دارویی، موسسه هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی دکترای تخصصی سم شناسی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات بیوانفورماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۱۲/۲۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱/۲۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

استفاده می‌شوند که اغلب فاقد ویژگی‌های اختصاصی بوده و قادر به مهار کامل رشد و متاستاز تومورها نیستند. مشکلاتی مانند مقاومت دارویی، فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی، تقویت مکانیسم‌های ترمیم DNA و سازگاری با شرایط نامساعد هم‌چون هیپوکسی از چالش‌های دیگر محدود کننده درمان سرطان به‌شمار می‌روند. چنین محدودیت‌هایی بر اهمیت توسعه روش‌های جدید و هدفمند برای درمان سرطان تأکید می‌کند؛ روش‌هایی که بتوانند با هدف‌گیری اختصاصی سلول‌های سرطانی، اثربخشی بیش تری داشته و عوارض کم تری ایجاد کنند. در این راستا، براساس یافته‌های مطالعات پیشین، بیومولکول‌های خاصی در سلول‌های نرمال و سرطانی شناسایی شده‌اند که می‌توانند به‌عنوان اهداف مؤثر برای درمان سرطان استفاده شوند. این امر بستر مناسبی برای طراحی یا انتخاب ترکیبات نوینی فراهم می‌آورد که قابلیت اتصال اختصاصی به گیرنده‌های مرگ سطح سلول‌ها، را دارند. این اتصال اختصاصی می‌تواند به‌طور مؤثری منجر به نابودی سلول‌های سرطانی گردد. بهره‌گیری از چنین رویکردهایی می‌تواند به افزایش اثربخشی درمان و کاهش اثرات جانبی در سلول‌های سالم کمک کند. این استراتژی‌ها، مسیر جدیدی را در تحقیقات و درمان هدفمند سرطان فراهم می‌آورند(۱).

افزون بر این، شواهد موجود نشان داده‌اند که التهاب مزمن نقش کلیدی در ایجاد و پیشرفت سرطان دارد. التهاب پایدار می‌تواند از طریق افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ مانند NF-κB، محیط توموری را به نفع سرطان تغییر دهد. بنابراین، التهاب به‌عنوان یکی از ویژگی‌های مهم سرطان شناخته شده و کنترل مسیرهای التهابی نیز به‌عنوان یک استراتژی درمانی نوین مطرح است. این امر بر اهمیت درمان‌های هدفمند و ترکیب آن‌ها با مهار التهاب تأکید می‌کند(۴-۲).

در این میان، پروتئین درمانی به‌عنوان یک رویکرد نوید بخش در درمان سرطان معرفی شده است. برخلاف داروهای شیمیایی که به سلول‌های طبیعی آسیب می‌زنند، پروتئین‌ها با اتصال اختصاصی به مولکول‌ها و مسیرهای زیستی خاص، اثرات ضد سرطانی مؤثرتر و عوارض جانبی کم تری دارند. پروتئین‌هایی نظیر TRAIL با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی بدون آسیب به سلول‌های نرمال عمل می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضد PDL1 و CTLA-4 با فعال‌سازی ایمنی، مقاومت به ایمونوتراپی را کاهش می‌دهند. اینترفرون‌ها با مهار سنتز پروتئین‌های لازم برای تکثیر سلول‌های سرطانی، رشد تومور را محدود می‌کنند. در درمان CAR T-cell، پروتئین‌های کایمریک امکان حمله مستقیم ایمنی به سلول‌های سرطانی را فراهم می‌سازند. آنتی‌بادی‌های ضد VEGF مانند Bevacizumab با مهار رگ‌زایی، اثربخشی شیمی درمانی را افزایش می‌دهند. Trastuzumabنیز با مهارHER2 و تحریک ایمنی، رشد و تخریب سلول‌هایHER2 مثبت را تسهیل می‌کند(۵، ۶). یکی دیگر از پروتئین‌های مهم مورد توجه در تحقیقات سرطان، IGFBP-3 (پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین -۳) است؛ عضوی از خانواده IGFBPs که بیش از دو دهه پیش شناسایی شد و به‌دلیل نقش چند وجهی در زیست شناسی سرطان و عملکرد بالقوه‌اش به‌عنوان سرکوبگر تومور، توجه گسترده‌ای را جلب کرده و در تنظیم فرآیندهای مرتبط با پیشرفت سرطان نقش دارد. IGFBP-3 با میل ترکیبی بالا به IGFs (فاکتورهای رشد شبه انسولین)، می‌تواند دسترسی این فاکتورها به گیرنده‌هایشان را تنظیم کرده و از طریق مهار آن‌ها، رشد سلول‌های سرطانی را محدود کند(۷، ۸). IGFBP-3 نقش‌های مستقلی نیز دارد که شامل تنظیم آپوپتوز، کنترل چرخه سلولی و مهار فاکتورهای التهابی از طریق سرکوب NF-κB است و می‌تواند در کاهش رشد تومور مؤثر باشد(۹، ۱۰).

در مقابل، در برخی شرایط پاتولوژیک، IGFBP-3 می‌تواند به بقای سلول‌های سرطانی کمک کند(۱۱). این ماهیت دوگانه این پروتئین در تنظیم مرگ و بقای

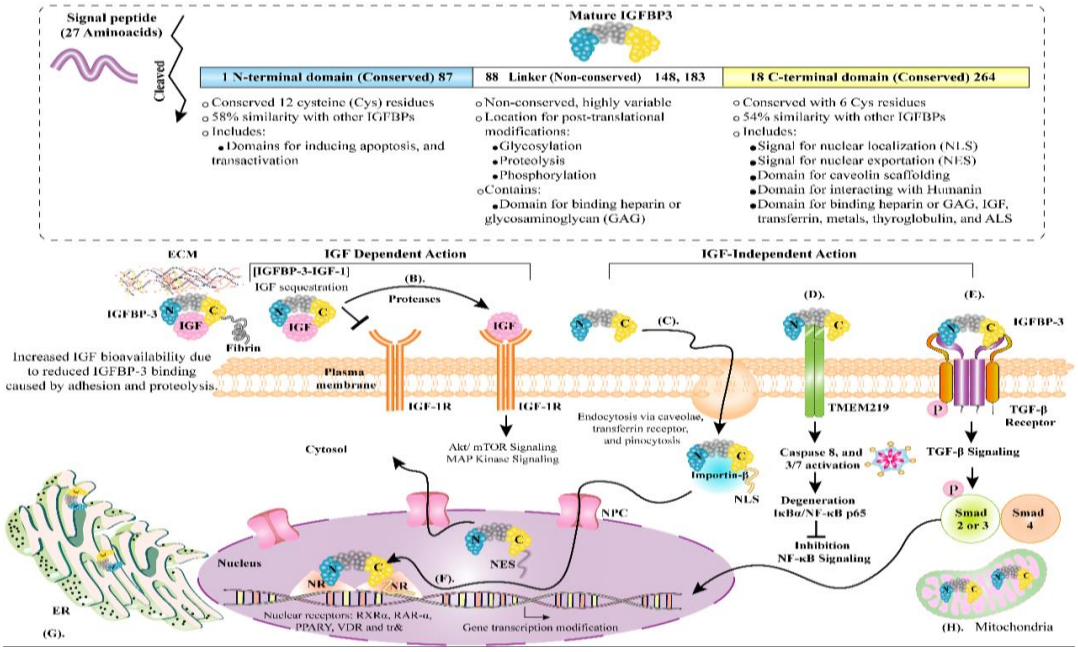
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

سلولی و ارتباط آن با مسیرهای التهابی، آن را به یک هدف مهم در تحقیقات سرطان و التهاب تبدیل کرده است. با توجه به ویژگی‌های منحصربه‌فرد IGFBP-3، این مقاله مروری به بررسی جامع نقش IGFBP-3 در سرطان و التهاب پرداخته و مکانیسم‌های وابسته و مستقل از IGFs را تحلیل کرده است. هم‌چنین، تغییرات بیان و عملکرد IGFBP-3 در انواع بدخیمی‌ها و بیماری‌های التهابی، به‌همراه پتانسیل آن به‌عنوان هدف درمانی، ارزیابی می‌شود. مسیرهای سلولی مرتبط با این پروتئین می‌توانند در توسعه درمان‌های نوین نقش داشته و درک دقیق‌تر از عملکرد آن، به طراحی استراتژی‌های هدفمند کمک کند.

پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳: ساختار، انتقال، تنظیم و عملکرد بیولوژیکی

ویژگی‌های ساختاری و تغییرات پساترجمه‌ای

پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳، یک پروتئین با ۲۹۱ آمینواسید و وزن مولکولی ۲۸/۷ کیلو دالتون است که پس از فعال‌سازی به فرم بالغ ۲۶۴ آمینواسیدی تبدیل می‌شود. این پروتئین شامل سه دمین N-ترمینال، لینکر و ترمینال C- است. دمین‌های ترمینال N- و ترمینال C- حاوی سیستئین‌های زیادی هستند که به پایداری پروتئین کمک می‌کنند، در حالی که ناحیه لینکر محل اصلی تغییرات پساترجمه‌ای مانند گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون و پروتئولیز است(۱۲). IGFBP-3 دارای سه جایگاه گلیکوزیلاسیون (آسپارژین ۸۹، ۱۰۹ و ۱۷۲) است که وزن مولکولی آن را افزایش داده و مقاومت آن در برابر پروتئازها را بیش‌تر می‌کند. این تغییرات هم‌چنین بر تعامل IGFBP-3 با IGF و زیر واحد حساس به اسید (ALS) تأثیر دارند(۱۳). فسفریلاسیون سرین و ترئونین توسط کینازهایی مانند CK2، PKA، PKC و MAPKsمی‌تواند فعالیت سایتوتوکسیک IGFBP-3 را تقویت کند. همچنین، پلی‌یوبیکوئیتینه شدن لایزین‌های C-ترمینال در هسته منجر به تخریب IGFBP-3 می‌شود. این تغییرات پساترجمه‌ای در تنظیم عملکرد آن نقش دارند (تصویر شماره ۱)(۱۴).



تصویر شماره ۱: این شکل ساختار شماتیکی IGFBP-3، تغییرات پساترجمه‌ای، انتقال و توزیع آن در سلول و نقش‌های وابسته و مستقل از IGF در تنظیم مسیرهای سلولی را نشان می‌دهد.

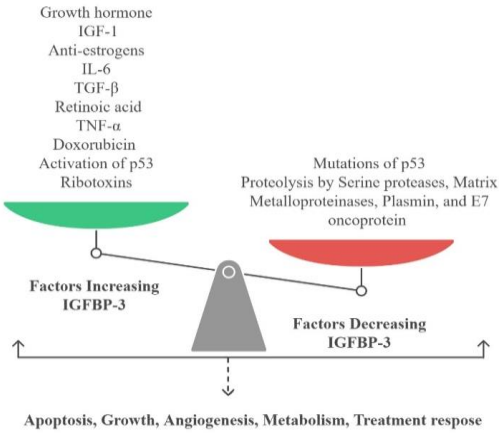
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

انتقال و توزیع

پروتئین IGFBP-3، از طریق مسیرهای مختلف آندوسیتوز مانند وابسته به کلاترین، کاوئولین و پینوسیتوز وارد سلول می‌شود. در مسیر کلاترین، تعامل با ترانسفرین و گیرنده‌اش باعث جذب IGFBP-3 می‌شود و مهار این گیرنده ورود آن به هسته را کاهش می‌دهد. در مسیر کاوئولا، مهار کلسترول غشایی با استفاده از Nystatin و Methyl beta-cyclodextrin، انتقال IGFBP-3 به هسته را کاهش می‌دهد(۱۹ - ۱۵). انتقال IGFBP-3 از سیتوپلاسم به هسته از طریق منافذ هسته‌ای (NPC) و با کمک Importin-β انجام می‌شود. این فرآیند وابسته به ATP و GTP است و توسط پروتئین Ran تنظیم می‌شود. انتقال از هسته به سیتوپلاسم نیز به توالی صادرات هسته‌ای (NES) در اسیدهای آمینه ۲۱۷ تا ۲۲۸ بستگی دارد؛ جهش در این ناحیه موجب تجمع IGFBP-3 در هسته و اختلال در آپوپتوز می‌شود(۲۰). IGFBP-3 در شبکه آندوپلاسمی (ER) و میتوکندری محلی‌سازی شده و از طریق القای استرس ER، تنظیم آنکوژن‌ها و اتصال به گیرنده‌های مرگ، می‌تواند آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو را فعال کند(۲۱). این مکانیسم‌ها نشان می‌دهند که جابه‌جایی IGFBP-3 بین هسته و سیتوپلاسم نقشی کلیدی در تنظیم بقای سلولی دارد و می‌تواند به‌عنوان هدف بالقوه در درمان سرطان مطرح شود (تصویر شماره ۱).

تنظیم سطح سرمی و سلولی

سطح IGFBP-3 تحت تأثیر هورمون رشد، IGF-1، آنتی‌استروژن‌ها، IL-6، TGF-β، Retinoic acid و TNF-α قرار دارد که بیان آن را افزایش می‌دهند، در حالی که متیلاسیون DNA موجب سرکوب بیان آن و افزایش مقاومت تومور به درمان‌های رادیوتراپی و شیمی درمانی می‌شود. فعال‌سازی p53 در استرس ژنوتوکسیک بیان IGFBP-3 را افزایش می‌دهد، درحالی که Doxorubicin آن را تحریک می‌کند. جهش در ناحیه اتصال DNA در p53 این تحریک را مهار می‌کند. پروتئولیز IGFBP-3 توسط سرین پروتئازها، ماتریکس متالوپروتئینازها، پلاسمین و آنکوپروتئین E7 موجب کاهش تمایل آن به IGFs و کاهش اثرات آپوپتوتیک و بقای سلولی می‌شود. ریبوتوکسین‌ها می‌توانند ترشح IGFBP-3 را افزایش داده و آپوپتوز را القا کنند. این مکانیسم‌ها نشان دهنده‌ی نقش کلیدی IGFBP-3 در فرآیندهای رشد و آپوپتوز است و تغییرات سطح آن تأثیرات گسترده‌ای بر پاسخ سلولی به شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارند (تصویر شماره ۲) (۱۰، ۲۸ – ۲۱).



تصویر شماره ۲: عوامل مؤثر در تنظیم سطح سرمی و درون سلولی پروتئین IGFBP-3

نقش چند جانبه در سیگنالینگ سلولی

پروتئین IGFBP-3 از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف، در تنظیم رشد، بقا، مرگ سلولی و التهاب نقش دارد و می‌تواند به‌طور وابسته یا مستقل از IGFs عمل کند(۲۹).

تنظیم سیگنال دهی IGFs

پروتئین IGFBP-3 با اتصال به IGFs و تشکیل کمپلکس باALS، نیمه عمر IGFs را افزایش داده و از دسترسی آن‌ها به گیرنده‌های سطح سلولی جلوگیری می‌کند، که منجر به مهار تکثیر سلولی و پیشرفت تومورها می‌شود (تصویر شماره ۱)(۳۰). بلعکس، تعامل IGFBP-3 با ماتریکس خارج سلولی (ECM) و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

گیرنده‌های غشایی در شرایط افزایش IGFs، رشد سلولی را تقویت می‌کند(۳۱). این ویژگی‌ها نشان دهنده نقش کلیدی IGFBP-3 در تنظیم سیگنال دهی IGFs و کنترل رفتار سلولی است.

عملکرد مستقل از IGFs

عملکرد IGFBP-3 تنها به تعامل با IGF محدود نمی‌شود. این پروتئین از طریق مکانیسم‌های مستقل از IGFs نقش‌های متنوعی ایفا می‌کند. این مکانیسم‌ها به کمک تعامل با مولکول‌های ECM، گیرنده‌های سطح سلولی و مولکول‌های داخل سلولی است و در تنظیم انتقال پروتئین‌ها به هسته، القای آپوپتوز، تنظیم ژن‌ها و پاسخ به استرس سلولی دخالت دارد (جدول شماره ۱).

تاثیرات دوگانه IGFBP-3 در سرطان

پروتئین IGFBP-3 نقش دوگانه‌ای در تنظیم مرگ و بقا سلولی دارد. از یک سو، به‌عنوان القاگر آپوپتوز و از سوی دیگر، در تکثیر سلول‌ها عمل می‌کند(۶۱). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش بیان IGFBP-3، به‌عنوان یک عامل برون‌زا یا در ترکیب با درمان‌هایی مانند پرتو درمانی و داروها، موجب افزایش آپوپتوز در سرطان‌ها می‌شود. این اثرات می‌تواند وابسته به IGFs یا عمدتاً مستقل از آن باشد(۶۲، ۶۳). القای بیان IGFBP-3 در سلول‌های سرطان پستان MCF-7 با کاهش زیست پذیری سلولی و القای پیری سلولی (senescence) از طریق مهار تلومراز همراه است. IGFBP-3 با کاهش بیان RNA کمپونت‌های تلومراز (hTR) و زیر واحد کاتالیتیک (hTERT)، فعالیت آنزیم را سرکوب کرده و موجب افزایش سلول‌های خارج از چرخه سلولی با ویژگی‌های مورفولوژیکی senescence می‌شود. این نتایج نشان می‌دهند که IGFBP-3 به‌عنوان تنظیم کننده منفی در تکثیر سلول‌های MCF-7 عمل می‌کند(۶۴).

در سرطان کولورکتال، کاهش بیان سرمی IGFBP3 و افزایش بیان IGF1 به‌طور معنی داری در بیماران مشاهده شد.

جدول شماره ۱: تعاملات مولکولی و اثرات زیستی IGFBP-3

مولکول تعامل کننده با IGFBP-3	مکانیزم تعامل	اثرات زیستی	منبع
پروتئین‌های سرم و ECM	اتصال به دمین های کربوکسی و لینکر IGFBP-3	تنظیم سطح آهن و ساختار ECM، و بقای سلول‌های سالم و سرطانی	(۳۲، ۳۳)
گیرنده نوع II فاکتور رشد بتا (TGF-βRII)	فعال‌سازی سیگنال دهی TGF-βRII و فسفریلاسیون Smad	آپوپتوز سلول‌های T47D سرطان سینه	(۳۴)
گیرنده نوع V فاکتور رشد بتا (TGF-βRV)	فعال‌سازی سیگنال دهی TGF-βRV و فسفریلاسیون Smad	اثرات وابسته به نوع سلول:	(۳۷ - ۳۵)
		مهار رشد سلول‌های Hs578T سرطان سینه، تحریک رشد سلول‌های عضلات صاف مجاری هوایی و مهار تمایز آدیپوسیت ها	
پروتئین گذرنده غشایی ۲۱۹ (TMEM219)	اتصال به دمین لینکر IGFBP-3	فعال سازی کاسپاز ۸ و ۷/۳، راه‌اندازی آپوپتوز) و تخریب مولکول‌های تنظیم کننده NF-kB(IKβα و p65): مرگ سلول‌های بتای پانکراس، مهار بیان ژن‌های مرتبط با انسولین و ایجاد دیابت نوع ۱ و2، آپوپتوز سلول‌های بنیادی روده و از دست رفتن توانایی‌های بازسازی مخاط روده و ایجاد انتروپاتی دیابتی و اثرات ضد التهابی دربیماری آسم	(۴۲ - ۳۸)
پروتئین تنظیم شده با گلوکز (GRP78) ۷۸	ارتباط توسط دامنه ATPase GRP78	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفاژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم‌به ضداستروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس GRP78-caspase-7	(۴۴ ،۴۳)
پپتید هومانین	اتصال به دمین کربوکسی IGFBP-3		(۴۷ - ۴۵)
پروتئین زیرواحد ۳ RNA پلیمراز (Rpb3) II	اتصال به نواحی MBD و NLSIGFBP-3		(۴۸)
گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، DNA پروتئین کیاز ، پروتئین متصل به اکتامر بدون دامنه و فاکتور برش غنی از پرولین/گلوتامین	تشکیل کمپلکس پروتئینی		(۴۹)
کمپلکس هیستون-DNA	اتصال به نواحی خاص آمینوترمینال IGFBP-3		(۵۰)
گیرنده های هسته ای رتینوئید (RXRαRARα)	اتصال نواحی خاص آمینوترمینال و کربوکسی ترمینال IGFBP-3 با نواحی خاص حلقه دوم انگشت روی RXRα و RARα		(۵۳ - ۵۱)
گیرنده ی هسته ای فعال کننده ی تکثیر پراکسی‌زوم گاما	اتصال به نواحی خاص آمینوترمینال و کربوکسی ترمینال IGFBP-3		(۵۴، ۵۵)
گیرنده هسته ای ویتامین D	نامشخص		(۵۸ – ۵۶)
گیرنده هسته ای هورمون تیرونید آلفا	نامشخص		(۵۹)
گیرنده هسته ای یتیم Nur77	نامشخص		(۶۰)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

سطح بالای IGF1 با متاستاز کبدی و درگیری غدد لنفاوی مرتبط بود، درحالی که کاهش IGFBP3 با سابقه خانوادگی مثبت و افزایش اندازه تومور همبستگی منفی داشت. این نتایج نقش IGF1 در پیشرفت تومور و اهمیت IGFBP3 به‌عنوان مهارکننده آن را برجسته می‌کند(۶۵). در مطالعه‌ای که به بررسی سطح بیان IGFBP-3در بیماران مبتلا به سرطان معده پرداخته شد، کاهش معنی‌دار این پروتئین با متاستاز غدد لنفاوی و مراحل پیشرفته بیماری مرتبط بود. این نتایج نقش بالقوه IGFBP-3 را در پیشرفت تومور و پیش آگهی منفی در سرطان معده نمایان می‌سازد(۶۶). در سلول‌های Hs578Tسرطان پستان فاقد گیرنده IGF، تیمار با rhIGFBP-3 تأثیر اندکی بر مهار رشد داشت، اما همزمانی با آنالوگ سرامید موجب افزایش آپوپتوز به‌طور مستقل از IGF شد. دامنه اتصال کاوئولین IGFBP-3به کاوئولین و PKA متصل شده و با غیر فعال کردن PKA، آپوپتوز را تحریک می‌کند. هم‌چنین، IGFBP-3 در چسبندگی به فیبرونکتین در سلول‌های Hs578Tنقش داشته و در حضور فیبرونکتین، بقا سلولی را افزایش می‌دهد(۶۷). در سلول‌های T47D سرطان پستان ترانسفکت شده با IGFBP-3، تابش پرتو یونیزه باعث کاهش معنادار بقا در مقایسه با سلول‌های ترانسفکت شده با وکتور خالی طی ۱۴ روز شد. اگر چه توزیع چرخه سلولی مشابه بود، سلول‌های حاوی IGFBP-3 افزایش چشمگیری در نسبت Bax/Bcl-2 و آپوپتوز نشان دادند، که نقش IGFBP-3 را در حساس‌سازی سلول‌ها به پرتو یونیزه و القای مرگ برنامه‌ریزی شده تأکید می‌کند(۶۸). مطالعات مشابه نیز نشان داده‌اند که بیان IGFBP-3در سلول‌های حساس به تابش بالاتر از سلول‌های مقاوم است و کاهش سطح آن با کاهش حساسیت به تابش همراه است. در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، بیان اکتوپیک IGFBP-3 در پاسخ به پرتو درمانی در شرایط in vivo باعث افزایش آپوپتوز و تخریب DNA می‌شود. این یافته‌ها نقش IGFBP-3 به‌عنوان تعدیل کننده حساسیت به پرتو درمانی را نشان می‌دهند(۶۹). IGFBP-3 نقش کلیدی در حساسیت سلول‌ها به شیمی درمانی ایفا می‌کند. مطالعات نشان می‌دهند که این پروتئین در پاسخ به Doxorubicin در کاردیومیوسیت‌ها افزایش یافته و با مهار سیگنالینگ بقای وابسته به IGF-I، آسیب DNA را تشدید می‌کند(۷۰). تجویز rhIGFBP-3 حساسیت رده‌های سلولی مقاوم-AsPc 1و MIAPaCa-2 به Gemcitabine و Doxorubicin در سرطان پانکراس را افزایش داد. این اثر از طریق فعال سازی گیرنده TMEM219 و القای مسیرهای آپوپتوز رخ داد. بیان بالای این گیرنده در سلول‌های مقاوم و کاهش اثر IGFBP-3 پس از خاموش‌سازی آن، نقش محور IGFBP-3/TMEM219 در کاهش مقاومت دارویی را نشان می‌دهد(۶۲). هم‌چنین، افزایش بیان IGFBP-3 با آسیب DNAدر میکروگلیا مرتبط است، اما در شرایط ایسکمیک، این پروتئین نقش محافظتی در برابر آسیب‌های نورونی دارد(۷۱). شواهد علمی نشان می‌دهند که IGFBP-3با القای توقف چرخه سلولی و آپوپتوز، نقش مهمی در مهار سرطان‌ها دارد. در سلول‌های LNCaP، IGFBP-3 با مهار رشد سلولی در حضور دوزهای بالای آندروژن، موجب توقف چرخه سلولی در مرحله G1 می‌شود(۷۲). از سوی دیگر، کاهش بیان IGFBP-3 در سلول‌های Hs578T منجر به تسریع گذار از G0/G1 به S و افزایش رشد سلولی می‌شود و افزایش بیان آن در سلول‌های TE-1 کارسینوم مری توقف G1/S و افزایش حساسیت به پرتو درمانی را به دنبال دارد(۷۳، ۷۴). در سلول‌های OEC-M1 با جهش در p53، پرتو درمانی در حضور IGFBP-3 موجب تجمع سلولی در G2/M می‌شود، که نشان دهنده نقش تنظیمی آن در کنترل چرخه سلولی و پاسخ به درمان است(۶۹).

مطالعات بیانگر فعال‌سازی کاسپازها و مسیر آپوپتوز، از طریق محور IGFBP-3/TMEM219 است (جدول شماره ۱) (۷۵). این محور در سلول‌های مقاوم سرطان مجاری پانکراس با افزایش بیان Bax، کاهش سطح-Bcl

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

2و فعال‌سازی کاسپازهای ۸ و ۳، آپوپتوز درونی را القا می‌کند(۶۲). در سلول‌های MCF-7 سرطان پستان نیز IGFBP-3 با فعال‌سازی کاسپاز -۸ و -۷ به کمک این گیرنده مرگ، آپوپتوز را القا کرده و رشد سلولی را مستقل از محور IGF مهار می‌کند(۷۶). پژوهش‌ها نشان دهنده اختلال بیان IGFBP-3 و TMEM219 در سرطان پروستات و سینه است. فعال سازی این محور از طریق القای آپوپتوز وابسته به کاسپاز -۸، رشد تومور را مهار کرده و اثرات ضد سرطانی قوی در مدل‌های آزمایشگاهی و حیوانی نشان داد. بنابراین بازیابی یا تقویت این مسیر می‌تواند یک استراتژی درمانی موثر در این سرطان ها باشد(۷۷). IGFBP-3 علاوه بر نقش آپوپتوتیک، در بقای سلول‌های نرمال و سرطانی نیز نقش دارد(۷). در مدل‌های موشی ترانس‌ژنیک، بیان IGFBP-3 در ارگان‌هایی مانند روده بزرگ، کلیه و روده کوچک مشاهده شد. موش‌های ترانس‌ژنیک با بیان IGFBP-3 در مقایسه با موش‌های طبیعی افزایش اندازه در قلب، کبد و طحال داشتند، در حالی که وزن کلیه و مغز تغییر نکرد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که IGFBP-3 می‌تواند بسته به نوع ارگان، اثرات مختلفی بر رشد و تکثیر سلولی داشته باشد(۷۸). هم‌چنین، این پروتئین در سلول‌های چشمی نقش ویژه‌ای دارد؛ چرا که با افزایش تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های پیش‌ساز عروقی، از بافت‌های عروقی در محل‌های آسیب محافظت می‌کند. مشاهدات نشان داده‌اند که سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال $CD34^+$ (EPC) با افزودن rhIGFBP-3، رفتار مهاجرتی وابسته به دوز بیش تری از خود نشان می‌دهند. هم‌چنین تولید نیتریک اکساید را در EPCها تحریک می‌کند، که برای توانایی مهاجرت و ترمیم عروقی آن‌ها بسیار مهم است(۷۹، ۸۰). در سلول‌های اپی‌تلیال پستانی MCF-10A، IGFBP-3 از طریق فعال‌سازی EGFR و مسیرهای سیگنالینگ MAP کیناز و p44/42 موجب افزایش رشد سلولی می‌شود(۸۱).

در سلول‌های سرطانی نیز، IGFBP-3 اثرات مستقل از IGFs بر رشد سلولی دارد. در سلول‌های MCF-10A، IGFBP-3 از طریق فعال‌سازی EGFR و مسیرهای سیگنالینگ MAP کیناز و p44/42 موجب افزایش رشد سلولی می‌شود(۸۱). در سلول‌های T47D که با IGFBP-3 ترانسفکت شده‌اند، کشت طولانی مدت رشد سلولی را افزایش می‌دهد، در حالی که در کشت کوتاه مدت چنین اثری مشاهده نمی‌شود. هم‌چنین، پاسخ سلول‌ها به IGFBP-3 با افزایش تعداد پاساژ سلولی تغییر می‌کند که نشان دهنده وابستگی این پاسخ به مراحل مختلف تومورزایی و شرایط محیطی است(۸۲). این یافته‌ها تأکید می‌کنند که IGFBP-3 مولکول پیچیده‌ای است و بسته به شرایط مختلف محیطی، می‌تواند اثرات متفاوتی بر رشد سلول‌ها داشته باشد(۸۳). افزایش سطح IGFBP-3 و نسبت IGF-1/IGFBP-3 به‌عنوان یک بیومارکر قابل اعتماد برای پیش‌آگهی نامطلوب، کاهش بقای بیماران و کاهش پاسخ به درمان‌های ضد سرطانی در انواع مختلف سرطان‌ها مانند کلیه، مری، کارسینوم سلول سنگفرشی پوست و زبان، گلیوبلاستوما و TNBC گزارش شده است که نشان دهنده توانایی IGFBP-3 در بقای سلول‌های سرطانی و مقاومت به درمان است(۸۹ – ۸۴).

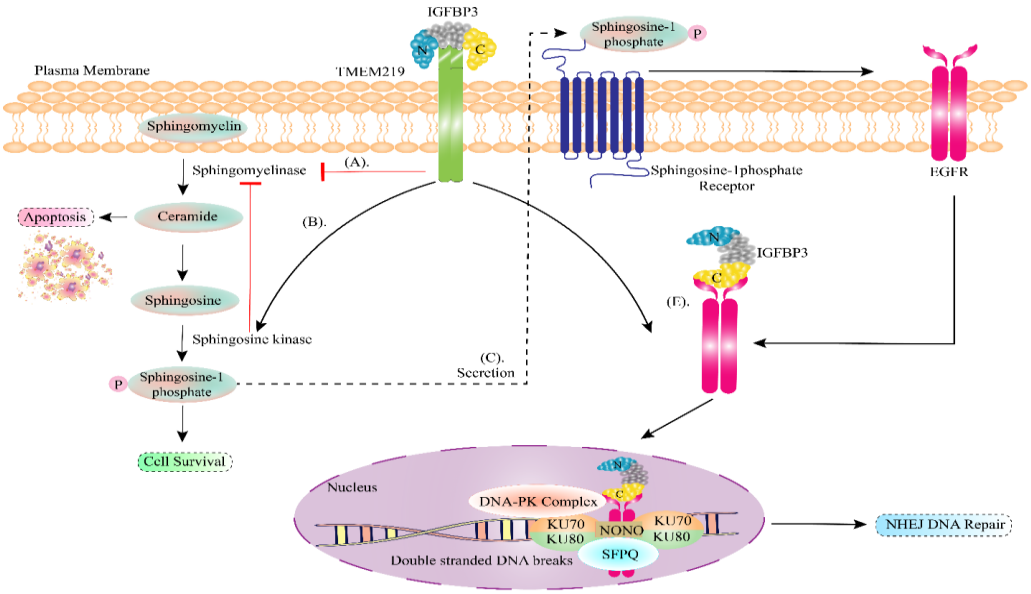
تاکنون دو مکانیسم اصلی برای توضیح نقش در بقا سلول‌های سرطانی شناسایی شده است. نخست، فعال‌سازی اسفنگوزین کیناز ۱ (SphK1) است که با افزودن فسفات به اسفنگوزین، فعالیت آنزیم اسفنگومیلیناز را مهار می‌کند. این فرآیند منجر به کاهش سرامید (مهار کننده رشد) و افزایش اسفنگوزین -۱-فسفات (محرک رشد) می‌شود. IGFBP-3 در این زمینه نقش دوگانه‌ای ایفا می‌کند؛ به‌طور مثال، در سلول‌های اندوتلیالی رگ‌های ناف انسان، هم آپوپتوز ناشی از Doxorubicin را تقویت می‌کند و هم بقای سلولی را در شرایط گرسنگی سرمی افزایش می‌دهد(۹۰، ۹۱). به‌علاوه، فعال‌سازی EGFR توسط IGFBP-3 در سلول‌های طبیعی و سرطانی پستان نیز گزارش شده است. مطالعات نشان می‌دهند که کاهش SphK1 با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

استفاده از shRNA، آسیب DNA القا شده توسط Doxorubicin را افزایش می‌دهد، در حالی که فعال‌سازی SphK1 توسط IGFBP-3 این آسیب را کاهش می‌دهد(۹۲، ۹۳). دومین مکانیزم IGFBP-3 در بقای سلول‌های سرطانی، ترمیم آسیب‌های DNA است که از طریق تعامل IGFBP-3 با EGFR، DNA-PKcs، NONO و SFPQ در شرایط شیمی درمانی یا پرتو درمانی صورت می‌گیرد. IGFBP-3 با EGFR تعامل کرده و سیگنال دهی را فعال می‌کند. کمپلکس حاصل در هسته با DNA-PK تعامل می‌کند، که منجر به اتوفسفریلاسیون DNA-PK و فسفریلاسیون IGFBP-3 می‌شود. این فرآیند برای ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DNAاز طریق مسیر NHEJ ضروری است. در سرطان TNBC، درمان با Etoposide، تعامل میان IGFBP-3، EGFR و DNA-PK را افزایش داده و ترمیم DNA را تسهیل می‌کند، که موجب افزایش بقای سلولی می‌شود. کاهش بیان IGFBP-3 یا مهار تشکیل کمپلکس IGFBP-3/EGFR/DNA-PKمنجر به کاهش کارایی ترمیم DNA و کاهش بقا سلولی می‌شود. این ویژگی‌ها اهمیت IGFBP-3 را در حفظ تعادل بین مرگ و بقای سلولی برجسته می‌کند (تصویر شماره ۳) (۹۴).

پروتئین IGFBP-3 و التهاب

پروتئین IGFBP-3 یکی از عوامل کلیدی در تنظیم فرآیندهای التهابی است. اثرات ضد التهابی آن، به‌طور مستقل از IGFs، با مهار فعال سازی فاکتور رونویسی NF-κB، که نقش اصلی در التهاب دارد، اعمال می‌شود. مکانیسم دقیق این مهار هنوز به‌طور کامل مشخص نیست(۹۵). تحقیقات نشان داده‌اند که کاهش سطح IGFBP-3با بروز بیماری التهابی روده (IBD) مرتبط است. در مدل‌های موشی IBD، افزایش بیان IGFBP-3 با استفاده از آدنوویروس (Ad:IGFBP-3) توانست فعال سازی NF-κB را مهار کند و تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند COX-2، IL-1β و TNF-α را کاهش دهد. این تغییرات کاهش تولید ROS و التهاب را در پی داشت و پتانسیل استفاده از ژن درمانی با IGFBP-3 را به‌عنوان یک درمان جدید برای بیماران IBD مقاوم به درمان نشان داد(۹۶).



تصویر شماره ۳: نقش مستقل از IGF پروتئین IGFBP-3 در مسیرهای بقای سلولی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

در مدل‌های حیوانی بیماری آسم، IGFBP-3 با فعال‌سازی TMEM219 و کاسپازهای ۸ و ۷/۳، مولکول‌های کلیدی مسیر NF-κB مانند IκBα و p65 را تجزیه کرده و باعث مهار این مسیر التهابی می‌شود. این مکانیسم با استفاده از مهارکننده‌های کاسپاز و siRNA TMEM219 تأیید شده است. بعلاوه، جهش‌های غیر متصل شونده به IGFs در IGFBP-3 نشان دادند که این اثرات کاملاً مستقل از IGFs هستند. این فرآیند که منجر به کاهش التهاب و علائم آسم شد، پتانسیل محور IGFBP-3/TMEM219 را به‌عنوان یک هدف درمانی برای آسم نشان داد(۹۷). یک مطالعه in vitro و in vivo نشان داد که محور IGFBP-3/TMEM219 اثرات ضد التهابی در سندرم متابولیک دارد. در این تحقیق، نوجوانان چاق کاهش سطح IGFBP-3 کل و افزایش IGFBP-3 پروتئولیز شده در گردش خون را نشان دادند، هم‌چنین ارتباط مثبتی بین پروتئولیز IGFBP-3 و شاخص‌های چربی بدن و مقاومت به انسولین مشاهده شد. در سلول‌های چربی انسانی، IGFBP-3 به‌طور مستقل از IGFs فعالیت NF-κB القا شده توسط TNF-α را مهار کرده و سیگنال دهی انسولین را بازیابی نمود. هم‌چنین IGFBP-3، TNF-α، CRP و فعالیت NF-κB ناشی از گلوکز بالا را در سلول‌های اندوتلیال آئورت انسانی (HAECs) مهار کرده و چسبندگی مونوسیت‌ها به HAECs را سرکوب نمود. ناک‌داون ژن TMEM219 در سلول‌های قلب اثرات زیستی-IGFBP 3را خنثی کرد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کاهش IGFBP-3 در افراد چاق ممکن است عملکرد ضد التهابی آن را سرکوب کند، و محور-IGFBP 3/TMEM219 می‌تواند به‌عنوان درمانی بالقوه برای چاقی و مقاومت به انسولین مطرح شود(۹۸). در یک مدل موشی آسیب حاد ریوی (ALI) ناشی از لیپوپلی‌ساکارید، افزایش IGF و کاهش IGFBP-3 در ریه‌ها مشاهده شد. تجویز rhIGFBP-3 موجب بهبود بقا، کاهش آسیب ریوی، مهار سیتوکین‌های التهابی TNF-α، IL-6 و IL-1β و سرکوب VEGF شد. این یافته‌ها نقش محافظتی IGFBP-3 در ALI و پتانسیل آن به‌عنوان یک گزینه درمانی را نشان می‌دهد(۹۹). اثر ضد التهابی IGFBP-3 در بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) نیز بررسی شده است. در شرایط چاقی، سطح این پروتئین کاهش می‌یابد. بیماران مبتلا به NAFLDسطح پایین‌تری از IGFBP-3 و سطح بالاتری از IL-8 دارند. پالمیتات ترشح IGFBP-3 را در ماکروفاژها مهار و بیان IL-8 را افزایش می‌دهد. کاهش IGFBP-3 با فعال‌سازی مسیرهای JNK و NF-κB در هپاتوسیت‌ها همراه است. در سلول‌های Huh7، افزایش IGFBP-3 با مهار NF-κB، ترشح IL-8 را کاهش می‌دهد که بیانگر نقش مهاری آن در پیشرفت NAFLD است(۱۰۰). IGFBP-3 در مهار پیشرفت آرتروز ناشی از التهاب نقش دارد. مطالعه‌ای با Ad:IGFBP-3 در فیبروبلاست‌های سینوویال انسانی (FLS) نشان داد که این پروتئین فعالیت NF-κB و ترشح کموکاین‌های القا شده توسط TNFα را سرکوب کرده و حساسیت FLS آرتروز به آپوپتوز را افزایش می‌دهد. با این حال، علیرغم مهار سینویت، اثر درمانی آن بر آرتروز محدود است(۱۰۱). نقش IGFBP-3 در تنظیم التهاب ناشی از استرس هیپراسمولار در سلول‌های اپی‌تلیال قرنیه انسانی طی بیماری خشکی چشم بررسی شد. استرس هیپراسمولار کاهش IGFBP-3، اختلال میتوکندری، افزایش IL-6 و IL-8 و آپوپتوز را در پی داشت، در حالی که تیمار با rhIGFBP-3 موجب بهبود زنده مانی و کاهش التهاب شد. این نتایج بر نقش IGFBP-3 در حفظ بقا و کنترل التهاب در خشکی چشم دلالت دارد(۱۰۲). در سرطان پروستات، IGFBP-3 به‌عنوان سرکوبگر تومور با مهار NF-κB، التهاب و پیشرفت تومور را کاهش می‌دهد. این پروتئین با فعال‌سازی کاسپازها، موجب مهار IL-8، VEGF، ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود. اثر آن مستقل از IGFs بوده و نوع موتانت نیز نتایج مشابهی داشت. تزریق داخل توموری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

IGFBP-3 رشد تومور را مهار و حساسیت به Doxorubicinرا افزایش داد، که پتانسیل درمانی آن را در سرطان‌های مقاوم نشان می‌دهد(۱۰۳). در سلول‌های HT29 نیز، افزودن rhIGFBP-3 یا افزایش بیان آن، آپوپتوز القا شده توسط TRAIL را در سرطان کولون (۲۰–۳۰ درصد افزایش) بدون تأثیر مستقل بر بقای سلول، تقویت کرد. این اثر در رده‌های مقاوم به TRAIL مشاهده نشد(۱۰۴).

چالش‌ها و افق‌های پیش روی پژوهش‌های IGFBP-3

پژوهش‌ها با چالش دوگانگی عملکرد IGFBP-3 مواجه‌اند، به‌گونه‌ای که بسته به شرایط، این پروتئین می‌تواند سرکوب‌گر تومور یا حامی بقای سلول‌های سرطانی باشد. شناسایی عوامل تنظیم کننده این نقش‌ها و بررسی تعامل IGFBP-3 با مسیرهای سیگنالینگ مانند NF-κB، TGF-β، PI3K/AKT و MAPK از اولویت‌های تحقیقات آینده است. شواهد نشان می‌دهند که IGFBP-3 می‌تواند حساسیت سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی و پرتو درمانی را افزایش دهد، اما در برخی شرایط ممکن است موجب مقاومت دارویی شود. بنابراین، شناسایی شرایطی که IGFBP-3 به‌عنوان تقویت کننده درمانی عمل می‌کند، نیازمند تحقیقات بیش‌تر است. در مقابل، کاربردهای بالینی IGFBP-3، علی‌رغم شواهد امیدوار کننده در کاهش التهاب و مهار رشد سرطان، هنوز در مدل‌های بالینی و کارآزمایی‌های انسانی به‌طور گسترده تحلیل نشده است. توسعه داروهای مبتنی بر IGFBP-3 یا مهارکننده‌های آن، به‌ویژه برای درمان سرطان‌های مقاوم به دارو، یکی از مسیرهای تحقیقاتی آینده است. هم‌چنین، اندازه‌گیری IGFBP-3 در سرم بیماران مبتلا به سرطان یا بیماری‌های التهابی می‌تواند به‌عنوان یک شاخص پیش‌آگهی و تشخیصی مفید باشد. تحقیقات آتی در این زمینه ها می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند سرطان و بیماری‌های التهابی کمک کند.

بحث

پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین –۳، نقش چند وجهی و پیچیده‌ای در فرآیندهای زیستی و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با بقا و مرگ سلولی دارد. بسیاری از این عملکردها وابسته به IGF نیستند، اما درک کامل نقش IGFBP-3 همچنان چالش برانگیز است، چرا که تاکنون هیچ جهش ژنتیکی مرتبط با بیماری در این پروتئین شناسایی نشده است(۷). این پروتئین از طریق تعامل با مولکول‌های سیگنالی مختلف، اثرات متعددی بر فرآیندهای سلولی همچون آپوپتوز، چرخه سلولی، ترمیم DNA، اتوفاژی و التهاب دارد. به‌ویژه، نقش IGFBP-3 در تنظیم NF-κB نشان داده که می‌تواند اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی داشته باشد. با این حال، شواهدی وجود دارد که IGFBP-3 در برخی شرایط می‌تواند بقای سلول‌های سرطانی را تقویت کند، که این ماهیت دوگانه‌اش در سرطان را نشان می‌دهد. این تناقضات ممکن است ناشی از عواملی چون نوع سلول، میکرو محیط تومور و تنظیمات مسیرهای سیگنالینگ متقابل باشند. با توجه به این پیچیدگی‌ها، بررسی مکانیسم‌های دقیق عملکرد IGFBP-3 و شناسایی شرایطی که در آن اثرات مهاری یا تقویتی بر رشد تومور دارد، اهمیت زیادی دارد. از جمله مسائلی که نیاز به تحقیق بیش‌تر دارند، تأثیر تغییرات پساترجمه‌ای IGFBP-3، نحوه تنظیم تعاملات آن با سایر پروتئین‌ها، و تأثیر آن بر حساسیت سلول‌های سرطانی و التهابی به درمان‌های استاندارد است. درک این عوامل می‌تواند به روشن‌تر شدن عملکرد این پروتئین در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک کمک کند.

ماهیت چند کاره‌ی IGFBP-3 و توانایی آن در تعامل با مولکول‌های سیگنالینگ مختلف، آن را به یک مولکول کلیدی در تنظیم فرآیندهای زیستی و سیگنالینگ سرطان و التهاب تبدیل کرده است. این ویژگی نه‌تنها درک عملکردهای پیچیده‌ی آن را تسهیل می‌کند، بلکه امکان طراحی درمان‌های نوین مبتنی بر تنظیم IGFBP-3 را نیز فراهم کرده است. مطالعات

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

نشـان داده‌انـد کـه پپتیـدهای مشـتق شـده از IGFBP-3 می‌توانند به‌عنوان حامل‌های دارویی هوشمند عمل کرده و به‌طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهند(۱۰۵). ایـن قابلیـت، IGFBP-3 را بـه یـک هـدف بـالقوه بـرای درمان‌هـای هدفمنـد در سـرطان و بیماری‌هـای التهـابی تبدیل کرده است.

در مجموع، IGFBP-3 به‌عنوان یک هدف تحقیقاتی مهـم در سـرطان شناسـی و بیماری‌هـای التهـابی شـناخته می‌شـود. درک بهتـر عملکـرد آن می‌توانـد بـه توسـعه درمان‌های نوین و بهینه سازی استراتژی‌های موجود کمک کند. تحقیقات آینده باید بر کاربردهای بالینی IGFBP-3، شناسایی ترکیبات تنظیم کننده اثرات آن و بررسی تأثیر آن در پاسـخ بـه درمان‌هـای سـرطان و بیماری‌هـای التهـابی متمرکـز شـود. ایـن دسـتاوردها می‌تواننـد بـه پیشـرفت درمان‌های شخصی‌سازی شده و هدفمند منجر شوند.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه PhD حورالعین عرب (شماره ثبت ۳۴۰۱۶۸۸) در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مازندران تحت راهنمایی دکتر محمدرضا مفید و دکتر محمد شکرزاده می‌باشد. از تمامی کسانی که در انجام این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدر دانی را داریم.

References

1. Sen A, Kumar K, Khan S, Pathak P, Singh A. Current Therapy in Cancer: Advances, Challenges, and Future Directions. Asian J Nurs Educ Res 2024; 14(1): 77-84.
2. Liu X, Yin L, Shen S, Hou Y. Inflammation and cancer: Paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies. Genes Dis 2023; 10(1): 151-164. PMID: 37013041.
3. Wang M, Chen S, He X, Yuan Y, Wei X. Targeting inflammation as cancer therapy. **J** Hematol Oncol 2024; 17(1): 13. PMID: 38520006.
4. Deka K, Li Y. Transcriptional regulation during aberrant activation of NF-κB signalling in cancer. Cells 2023; 12(5): 788.
5. Kędzierska M, Bańkosz M. Role of Proteins in Oncology: Advances in Cancer Diagnosis, Prognosis, and Targeted Therapy-A Narrative Review. J Clin Med 2024; 13(23): 7131. PMID: 39685591.
6. Zhang Q, Zhang J, Song J, Liu Y, Ren X, Zhao Y. Protein-based nanomedicine for therapeutic benefits of cancer. ACS Nano 2021; 15(5): 8001-8038. PMID: 33900074.
7. Cleveland BM, Izutsu A, Ushizawa Y, Radler L, Shimizu M. Profiling growth performance, insulin-like growth factors, and IGF-binding proteins in rainbow trout lacking IGFBP-2b. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2025; 328(1): R34-R44. PMID: 39401484.
8. Cai Q, Dozmorov M, Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 receptor system as an anti-tumor and anti-metastatic signaling in cancer. Cells 2020; 9(5): 1261. PMID: 32443727.
9. Chen CH, Chen PY, Lin YY, Feng LY, Chen SH, Chen CY, et al. Suppression of tumor growth via IGFBP3 depletion as a potential treatment in glioma. J Neurosurg 2019; 132(1): 168-179. PMID: 30641835.
10. Agostini-Dreyer A, Jetzt AE, Skorupa J, Hanke J, Cohick WS. IGFBP-3 Induced by ribotoxic stress traffics from the endoplasmic reticulum to the nucleus in mammary epithelial cells. J Endocr Soc 2019; 3(3): 517-536. PMID: 30788454.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

11. Chan YX, Alfonso H, Paul Chubb SA, Ho KK, Gerard Fegan P, Hankey GJ, et al. Higher IGFBP3 is associated with increased incidence of colorectal cancer in older men independently of IGF1. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 88(2): 333-340. PMID: 29044573.
12. Jafari E, Gheysarzadeh A, Mahnam K, Shahmohammadi R, Ansari A, Bakhtyari H, et al. In silico interaction of insulin-like growth factor binding protein 3 with insulin-like growth factor 1. Res Pharm Sci 2018; 13(4): 332-342. PMID: 30065766.
13. Kim H, Fu Y, Hong HJ, Lee SG, Lee DS, Kim HM. Structural basis for assembly and disassembly of the IGF/IGFBP/ALS ternary complex. Nat Commun 2022; 13(1): 4434. PMID: 35907924.
14. Santer FR, Bacher N, Moser B, Morandell D, Ressler S, Firth SM, et al. Nuclear insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and is targeted to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis. Cancer Res 2006; 66(6): 3024-3033. PMID: 16540651.
15. Weinzimer SA, Gibson TB, Collett-Solberg PF, Khare A, Liu B, Cohen P. Transferrin is an insulin-like growth factor-binding protein-3 binding protein. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(4): 1806-1813. PMID: 11297622.
16. Lee KW, Ma L, Yan X, Liu B, Zhang XK, Cohen P. Rapid apoptosis induction by IGFBP-3 involves an insulin-like growth factor-independent nucleomitochondrial translocation of RXRα/Nur77. J Biol Chem 2005; 280(17): 16942-16948. PMID: 15731112.
17. Schedlich LJ, Graham LD, O'Han MK, Muthukaruppan A, Yan X, Firth SM, et al. Molecular basis of the interaction between IGFBP-3 and retinoid X receptor: role in modulation of RAR-signaling. Arch Biochem Biophys 2007; 465(2): 359-369. PMID: 17644060.
18. Lee KW, Liu B, Ma L, Li H, Bang P, Koeffler HP, et al. Cellular internalization of insulin-like growth factor binding protein-3: distinct endocytic pathways facilitate re-uptake and nuclear localization. J Biol Chem 2004; 279(1): 469-476. PMID: 14576164.
19. Micutkova L, Hermann M, Offterdinger M, Hess MW, Matscheski A, Pircher H, et al. Analysis of the cellular uptake and nuclear delivery of insulin-like growth factor binding protein-3 in human osteosarcoma cells. Int J Cancer 2012; 130(7): 1544-1557. PMID: 21520041.
20. Freitas N, Cunha C. Mechanisms and signals for the nuclear import of proteins. Probing Intracellular Regulation 2013: 77-100. PMID: 20514217.
21. Paharkova-Vatchkova V, Lee KW. Nuclear export and mitochondrial and endoplasmic reticulum localization of IGF-binding protein 3 regulate its apoptotic properties. Endocr Relat Cancer 2010; 17(2): 293-303. PMID: 20228135.
22. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76(6): 1610-1616. PMID: 7684744.
23. Rajah R, Valentinis B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-β1 on programmed cell death through a p53-and IGF-independent mechanism. J Biol Chem

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

1997; 272(18): 12181-12188. PMID: 9115291.

24. Rajah R, Lee KW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates tumor necrosis factor-α-induced apoptosis: role of Bcl-2 phosphorylation. J Cell Growth Differ 2002; 277(2): 163-171. PMID: 11971816.
25. Kassem M, Okazaki R, De Leon D, Harris S, Robinson J, Spelsberg T, et al. Potential mechanism of estrogen-mediated decrease in bone formation: estrogen increases production of inhibitory insulin-like growth factor-binding protein-4. Proc Assoc Am Physicians 1996; 108(2): 155-164. PMID: 8705735.
26. Wen SY, Ali A, Huang IC, Liu JS, Chen PY, Viswanadha VP, et al. Doxorubicin induced ROS-dependent HIF1α activation mediates blockage of IGF1R survival signaling by IGFBP3 promotes cardiac apoptosis. Aging (Albany NY) 2023; 15(1): 164-178. PMID: 36602546.
27. Marzec KA, Lin MZ, Martin JL, Baxter RC. Involvement of p53 in insulin-like growth factor binding protein-3 regulation in the breast cancer cell response to DNA damage. Oncotarget 2015; 6(29): 26583-26596. PMID: 26378048.
28. Fowlkes JL, Thrailkill KM, Serra DM, Suzuki K, Nagase H. Matrix metalloproteinases as insulin-like growth factor binding protein-degrading proteinases. Prog Growth Factor Res 1995; 6(2-4): 255-263. PMID: 8817668.
29. Naseri N, Mofid MR. Role of IGFBP-3 in Human Diseases Relying on Different Cell Signaling Pathways. Adv Biomed Res 2025; 14(1): 15. PMID: 40213590.
30. Allard JB, Duan C. IGF-binding proteins: why do they exist and why are there so many? Front Endocrinol 2018; 9: 117. PMID: 29686648.
31. Jerome L, Shiry L, Leyland-Jones B. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. Endocr Relat Cancer 2003; 10(4): 561-578. PMID: 14713267.
32. Martin JL, Jambazov S. Insulin-like growth factor binding protein-3 in extracellular matrix stimulates adhesion of breast epithelial cells and activation of p44/42 mitogen-activated protein kinase. Endocrinology 2006; 147(9): 4400-4409. PMID: 16763062.
33. Miljuš G, Malenković V, Nedić O. The importance of metal ions for the formation and isolation of insulin-like growth factor-binding protein 3-transferrin (IGFBP-3-Tf) complexes, and the analysis of their physiological involvement. Metallomics 2013; 5(3): 251-258. PMID: 23403918.
34. Fanayan S, Firth SM, Butt AJ, Baxter RC. Growth inhibition by insulin-like growth factor-binding protein-3 in T47D breast cancer cells requires transforming growth factor-β (TGF-β) and the type II TGF-β receptor. J Biol Chem 2000; 275(50): 39146-39151. PMID: 10993898.
35. Oh Y, Müller HL, Ng L, Rosenfeld RG. Transforming Growth Factor-β-induced Cell Growth Inhibition in Human Breast Cancer Cells Is Mediated through Insulin-like Growth Factor-binding Protein-3 Action. J Biol Chem 1995; 270(23): 13589-13592. PMID: 7539790.
36. Cohen P, Rajah R, Rosenbloom J, Herrick DJ. IGFBP-3 mediates TGF-β1-induced cell

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

growth in human airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 278(3): L545-L551. PMID: 10710527.

37. de Silva HC, Firth SM, Twigg SM, Baxter RC. Interaction between IGF binding protein-3 and TGFβ in the regulation of adipocyte differentiation. Endocrinology 2012; 153(10): 4799-4807. PMID: 22910030.
38. Kim HS, Ingermann AR, Tsubaki J, Twigg SM, Walker GE, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein 3 induces caspase-dependent apoptosis through a death receptor-mediated pathway in MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res 2004; 64(6): 2229-2237. PMID: 15026367.
39. Han J, Jogie-Brahim S, Harada A, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein-3 suppresses tumor growth via activation of caspase-dependent apoptosis and cross-talk with NF-κB signaling. Cancer Lett 2011; 307(2): 200-210. PMID: 21536375.
40. D'Addio F, Maestroni A, Assi E, Ben Nasr M, Amabile G, Usuelli V, et al. The IGFBP3/TMEM219 pathway regulates beta cell homeostasis. Nat Commun 2022; 13(1): 684. PMID: 35115561.
41. D'Addio F, La Rosa S, Maestroni A, Jung P, Orsenigo E, Nasr MB, et al. Circulating IGF-I and IGFBP3 levels control human colonic stem cell function and are disrupted in diabetic enteropathy. Cell Stem Cell 2015; 17(4): 486-498. PMID: 26431183.
42. Lee YC, Jogie-Brahim S, Lee DY, Han J, Harada A, Murphy LJ, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) blocks the effects of asthma by negatively regulating NF-κB signaling through IGFBP-3R-mediated activation of caspases. J Biol Chem 2011; 286(20): 17898-17909. PMID: 21383009.
43. Grkovic S, O'Reilly V, Han S, Hong M, Baxter R, Firth S. IGFBP-3 binds GRP78, stimulates autophagy and promotes the survival of breast cancer cells exposed to adverse microenvironments. Oncogene 2013; 32(19): 2412-2420. PMID: 22751133.
44. Li C, Harada A, Oh Y. IGFBP-3 sensitizes antiestrogen-resistant breast cancer cells through interaction with GRP78. Cancer Lett 2012; 325(2): 200-206. PMID: 22801219.
45. Lue Y, Swerdloff R, Liu Q, Mehta H, Sinha Hikim A, Lee KW, et al. Opposing roles of insulin-like growth factor binding protein 3 and humanin in the regulation of testicular germ cell apoptosis. Endocrinology 2010; 151(1): 350-357. PMID: 19952275.
46. Guo B, Zhai D, Cabezas E, Welsh K, Nouraini S, Satterthwait AC, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. Nature 2003; 423(6938): 456-461. PMID: 12732850.
47. Ikonen M, Liu B, Hashimoto Y, Ma L, Lee KW, Niikura T, et al. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(22): 13042-13047. PMID: 14561895.
48. Oufattole M, Lin SWJ, Liu B, Mascarenhas D, Cohen P, Rodgers BD. Ribonucleic acid polymerase II binding subunit 3 (Rpb3), a potential nuclear target of insulin-like growth factor binding protein-3. Endocrinology 2006; 147(5): 2138-2146. PMID: 28924044.
49. de Silva HC, Lin MZ, Phillips L, Martin JL, Baxter RC. IGFBP-3 interacts with NONO and SFPQ in PARP-dependent DNA damage repair in triple-negative breast cancer. Cell Mol Life Sci 2019; 76(10): 2015-2030. PMID: 30725116.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

50. Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A, Varma Shrivastav S. Insulin-like growth factor binding protein-3 binds to histone 3. Int J Mol Sci 2021; 22(1): 407. PMID: 33401705.
51. Schedlich LJ, O'Han MK, Leong GM, Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3 prevents retinoid receptor heterodimerization: implications for retinoic acid-sensitivity in human breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2004; 314(1): 83-88. PMID: 14715249.
52. Liu B, Lee HY, Weinzimer SA, Powell DR, Clifford JL, Kurie JM, et al. Direct functional interactions between insulin-like growth factor-binding protein-3 and retinoid X receptor-alpha regulate transcriptional signaling and apoptosis. J Biol Chem 2000; 275(43): 33607-33613. PMID: 10874028.
53. Liu B, Lee KW, Li H, Ma L, Lin GL, Chandraratna RA, et al. Combination therapy of insulin-like growth factor binding protein-3 and retinoid X receptor ligands synergize on prostate cancer cell apoptosis in vitro and in vivo. Clin Cancer Res 2005; 11(13): 4851-4856. PMID: 16000583.
54. Chan SS, Schedlich LJ, Twigg SM, Baxter RC. Inhibition of adipocyte differentiation by insulin-like growth factor-binding protein-3. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296(4): E654-E663. PMID: 19141684.
55. Pon CK, Firth SM, Baxter RC. Involvement of insulin-like growth factor binding protein-3 in peroxisome proliferator-activated receptor gamma-mediated inhibition of breast cancer cell growth. Mol Cell Endocrinol 2015; 399: 354-361. PMID: 25449421.
56. Ikezoe T, Tanosaki S, Krug U, Liu B, Cohen P, Taguchi H, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 antagonizes the effects of retinoids in myeloid leukemia cells. Blood 2004; 104(1): 237-242. PMID: 15026318.
57. Li J, Jin D, Fu S, Mei G, Zhou J, Lei L, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates osteoblast differentiation via interaction with vitamin D receptor. Biochem Biophys Res Commun 2013; 436(4): 632-637. PMID: 23770368.
58. Moreno-Santos I, Castellano-Castillo D, Lara MF, Fernandez-Garcia JC, Tinahones FJ, Macias-Gonzalez M. IGFBP-3 Interacts with the Vitamin D Receptor in Insulin Signaling Associated with Obesity in Visceral Adipose Tissue. Int J Mol Sci 2017; 18(11): 2349. PMID: 29112142.
59. Jia Q, Xiao-li M, Xin W, Hong C, Bing-ren H. Insulin-like growth factor binding protein-3 interacts with the thyroid hormone receptor α1 and modulates transcription of thyroid hormone responsive gene. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2011; 33(2): 156-161. PMID: 21529443.
60. Agostini-Dreyer A, Jetzt AE, Stires H, Cohick WS. Endogenous IGFBP-3 Mediates Intrinsic Apoptosis Through Modulation of Nur77 Phosphorylation and Nuclear Export. Endocrinology 2015; 156(11): 4141-4151. PMID: 26340041.
61. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. Front Cell Dev Biol 2020; 8: 286. PMID: 32478064.
62. Mofid MR, Gheysarzadeh A, Bakhtyari S. Insulin-like growth factor binding protein 3 chemosensitizes pancreatic ductal adenocarcinoma through its death receptor.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

Pancreatology 2020; 20(7): 1442-1450. PMID: 32830034.

63. Luo LL, Zhao L, Xi M, He LR, Shen JX, Li QQ, et al. Association of insulin-like growth factor-binding protein-3 with radiotherapy response and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. Chin J Cancer 2015; 34(11): 514-521. PMID: 26370590.
64. Kwon A, Chae HW, Lee WJ, Kim J, Kim YJ, Ahn J, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 induces senescence by inhibiting telomerase activity in MCF-7 breast cancer cells. Sci Rep 2023; 13(1): 8739. PMID: 37253773.
65. Naguib R, Abouegylah M, Sharkawy S, Fayed AA, Naguib H, Elsharkawi S. Evaluation of serum levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in patients with colorectal cancer: A case-control study. Cureus 2021; 13(11): e19768.
66. Ansari A, Gheysarzadeh A, Sharifi A, Mofid MR. Clinicopathological correlation of insulin-like growth factor binding protein 3 and their death receptor in patients with gastric cancer. Res Pharm Sci 2024; 19(1): 42-52. PMID: 39006978.
67. McCaig C, Perks CM, Holly JM. Intrinsic actions of IGFBP-3 and IGFBP-5 on Hs578T breast cancer epithelial cells: inhibition or accentuation of attachment and survival is dependent upon the presence of fibronectin. J Cell Sci 2002; 115(22): 4293-4303. PMID: 12376561.
68. Butt AJ, Firth SM, King MA, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-3 modulates expression of Bax and Bcl-2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in human breast cancer cells. J Biol Chem 2000; 275(50): 39174-39181. PMID: 10998426.
69. Wang SH, Chen YL, Hsiao JR, Tsai FY, Jiang SS, Lee AY, et al. Insulin-like growth factor binding protein 3 promotes radiosensitivity of oral squamous cell carcinoma cells via positive feedback on NF-κB/IL-6/ROS signaling. J Exp Clin Cancer Res 2021; 40(1): 95. PMID: 33712045.
70. Wen SY, Ali A, Huang IC, Liu JS, Chen PY, Padma Viswanadha V, et al. Doxorubicin induced ROS-dependent HIF1α activation mediates blockage of IGF1R survival signaling by IGFBP3 promotes cardiac apoptosis. Aging (Albany NY) 2023; 15(1): 164-178. PMID: 36602546.
71. Kielczewski JL, Hu P, Shaw LC, Li Calzi S, Mames RN, Gardiner TA, et al. Novel protective properties of IGFBP-3 result in enhanced pericyte ensheathment, reduced microglial activation, increased microglial apoptosis, and neuronal protection after ischemic retinal injury. Am J Pathol 2011; 178(4): 1517-1528. PMID: 21435441.
72. Peng L, Malloy PJ, Wang J, Feldman D. Growth inhibitory concentrations of androgens up-regulate insulin-like growth factor binding protein-3 expression via an androgen response element in LNCaP human prostate cancer cells. Endocrinology 2006; 147(10): 4599-4607. PMID: 16825320.
73. O'Han MK, Baxter RC, Schedlich LJ. Effects of endogenous insulin-like growth factor binding protein-3 on cell cycle regulation in breast cancer cells. Growth Factors 2009; 27(6): 394-408. PMID: 19919528.
74. Luo LL, Zhao L, Wang YX, Tian XP, Xi M, Shen JX, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 is a new predictor of radiosensitivity on esophageal squamous cell

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

carcinoma. Sci Rep 2015; 5: 17336. PMID: 26670461.

75. Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): Novel ligands mediate unexpected functions. J Cell Commun Signal 2013; 7(3): 179-189. PMID: 23700234.
76. Kim HS, Ingermann AR, Tsubaki J, Twigg SM, Walker GE, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein 3 induces caspase-dependent apoptosis through a death receptor-mediated pathway in MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res 2004; 64(6): 2229-2237. PMID: 15026367.
77. Ingermann AR, Yang YF, Han J, Mikami A, Garza AE, Mohanraj L, et al. Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer. J Biol Chem 2010; 285(39): 30233-30246. PMID: 20353938.
78. Murphy L, Molnar P, Lu X, Huang H. Expression of human insulin-like growth factor-binding protein-3 in transgenic mice. **J** Mol Endocrinol 1995; 15(3): 293-303. PMID: 8748136.
79. Chang KH, Chan-Ling T, McFarland EL, Afzal A, Pan H, Baxter LC, et al. IGF binding protein-3 regulates hematopoietic stem cell and endothelial precursor cell function during vascular development. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(25): 10595-10600. PMID: 17567755.
80. Kielczewski JL, Jarajapu YP, McFarland EL, Cai J, Afzal A, Li Calzi S, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates vascular repair by enhancing nitric oxide generation. Circ Res 2009; 105(9): 897-905. PMID: 19762684.
81. Martin JL, Weenink SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-3 potentiates epidermal growth factor action in MCF-10A mammary epithelial cells. Involvement of p44/42 and p38 mitogen-activated protein kinases. J Biol Chem 2003; 278(5): 2969-2976. PMID: 12433918.
82. Butt AJ, Martin JL, Dickson KA, McDougall F, Firth SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3 expression is associated with growth stimulation of T47D human breast cancer cells: the role of altered epidermal growth factor signaling. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(4): 1950-1956. PMID: 15070968.
83. Baxter RC. Signaling pathways of the insulin-like growth factor binding proteins. Endocr Rev 2023; 44(5): 753-778. PMID: 36974712.
84. Liu J, Guo Y, Huang Y, Xue H, Bai S, Zhu J, et al. Effects of insulin-like growth factor binding protein 3 on apoptosis of cutaneous squamous cell carcinoma cells. Onco Targets Ther 2018; 11: 6569-6577. PMID: 30323629.
85. Ng EFY, Kaida A, Nojima H, Miura M. Roles of IGFBP-3 in cell migration and growth in an endophytic tongue squamous cell carcinoma cell line. Sci Rep 2022; 12(1): 11503. PMID: 35798794.
86. Cai Q, Harrell JC, Koblinski J, Oh Y. OR05-02 The IGFBP-3/IGFBP-3 Receptor Axis Is a New Therapeutic Target for Triple Negative Breast Cancer. Am J Cancer Res 2020; 4(Suppl 1): OR05-2. PMCID: PMC7208346.
87. Tsai CW, Chang WS, Xu Y, Huang M, Tamboli P, Wood CG, et al. Prognostic significance of circulating insulin growth-like factor 1 and insulin growth-like factor binding protein 3 in renal cell carcinoma patients. Am J Cancer Res 2022; 12(2): 852-863. PMID: 35261807.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

88. Luo Y, Hong CQ, Huang BL, Ding TY, Chu LY, Zhang B, et al. Serum insulin-like growth factor binding protein-3 as a potential biomarker for diagnosis and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. Ann Med 2022; 54(1): 2153-2166. PMID: 35930383.

89. Zhao L, Wang Y, Mu P, Zhang X, Qi R, Zhang Y, et al. IGFBP3 induces PD-L1 expression to promote glioblastoma immune evasion. Cancer Cell Int 2024; 24(1): 60. PMID: 38326861.

90. Perks C, McCaig C, Clarke J, Clemmons D, Holly J. A non-IGF binding mutant of IGFBP-3 modulates cell function in breast epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun 2002; 294(5): 988-994. PMID: 12074574.

91. Granata R, Trovato L, Garbarino G, Taliano M, Ponti R, Sala G, et al. Dual effects of IGFBP-3 on endothelial cell apoptosis and survival: involvement of the sphingolipid signaling pathways. FASEB J 2004; 18(12): 1456-1458. PMID: 15247143.

92. Martin JL, Lin MZ, McGowan EM, Baxter RC. Potentiation of growth factor signaling by insulin-like growth factor-binding protein-3 in breast epithelial cells requires sphingosine kinase activity. J Biol Chem 2009; 284(38): 25542-25552. PMID: 19633297.

93. Martin JL, de Silva HC, Lin MZ, Scott CD, Baxter RC. Inhibition of insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling through sphingosine kinase-1 sensitizes triple-negative breast cancer cells to EGF receptor blockade. Mol Cancer Ther 2014; 13(2): 316-328. PMID: 24337110.

94. Lin M, Marzec K, Martin J, Baxter R. The role of insulin-like growth factor binding protein-3 in the breast cancer cell response to DNA-damaging agents. Oncogene 2014; 33(1): 85-96. PMID: 23178489.

95. Kang L, Li X, Liu J, Li Y, Li S, Zhao C. Recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. Int J Clin Exp Pathol 2020; 13(7): 1924-1931. PMID: 32782724.

96. Kim SC, Hwang PH. Up-regulation of IGF Binding Protein-3 Inhibits Colonic Inflammatory Response. J Korean Med Sci 2018; 33(13): e110. PMID: 29573252.

97. Lee YC, Jogie-Brahim S, Lee DY, Han J, Harada A, Murphy LJ, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) blocks the effects of asthma by negatively regulating NF-κB signaling through IGFBP-3R-mediated activation of caspases. J Biol Chem 2011; 286(20): 17898-17909. PMID: 21383009.

98. Mohanraj L, Kim HS, Li W, Cai Q, Kim KE, Shin HJ, et al. IGFBP-3 inhibits cytokine-induced insulin resistance and early manifestations of atherosclerosis. PLoS One 2013; 8(1): e55084. PMID: 23383064.

99. Kang L, Li X, Liu J, Li Y, Li S, Zhao C. Recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. Int J Clin Exp Pathol 2020; 13(7): 1924-1931. PMID: 32782724.

100. Min HK, Maruyama H, Jang BK, Shimada M, Mirshahi F, Ren S, et al. Suppression of IGF binding protein-3 by palmitate promotes hepatic inflammatory responses. FASEB J 2016; 30(12): 4071-4082. PMID: 27553225.

101. Zhang X, Li H, Cao Y, Peng F, Li J. Insulin-like growth factor binding protein 3

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]

inhibits inflammatory response and promotes apoptosis in fibroblast-like synoviocytes of osteoarthritis. Int J Clin Exp Pathol 2017; 10(3): 3024-3032.

102. Bogdan ED, Stuard WL, Titone R, Robertson DM. IGFBP-3 Mediates Metabolic Homeostasis During Hyperosmolar Stress in the Corneal Epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2021; 62(7): 11. PMID: 34100890.

103. Han J, Jogie-Brahim S, Harada A, Oh Y. Insulin-like growth factor-binding protein-3 suppresses tumor growth via activation of caspase-dependent apoptosis and cross-talk with NF-κB signaling. Cancer Lett 2011; 307(2): 200-210. PMID: 21536375.

104. Williams AC, Smartt H, AM HZ, Macfarlane M, Paraskeva C, Collard TJ. Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) potentiates TRAIL-induced apoptosis of human colorectal carcinoma cells through inhibition of NF-kappaB. Cell Death Differ 2007; 14(1): 137-145. PMID: 16645643.

105. Price D, Muterspaugh R, Clegg B, Williams A, Stephens A, Guthrie J, et al. IGFBP-3 blocks hyaluronan-CD44 signaling, leading to increased acetylcholinesterase levels in A549 cell media and apoptosis in a p53-dependent manner. Sci Rep 2020; 10(1): 5083. PMID: 32193421.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-23]