

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

Hourolein Arab¹,
 Mohammad Shokrzadeh^{2,3},
 Mahboubeh Rahmati⁴,
 Mohammad Reza Mofid⁵

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)

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

حورالعین عرب^۱

محمد شکرزاده^{۳،۲}

محبوبه رحمتی^۴

محمدرضا مفید^۵

چکیده

پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳ (IGFBP-3) از اعضای خانواده پروتئین های IGFBP نقش گسترده ای در تنظیم رشد سلول ها دارد. این پروتئین به طور خاص با اتصال به فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGFs)، دسترسی این فاکتورها به گیرنده های خاص را تنظیم می کند و با مهار IGFs، مانع رشد سلول های سرطانی می شود. IGFBP-3 عملکردهای مستقلی از IGFs مانند تنظیم فرآیند آپوپتوز، کنترل چرخه سلولی، اتوفازی، تنظیم بیان ژن و مهار فاکتور هسته ای کاپا-بی (NF-κB) دارد. از آنجا که التهاب مزمن به عنوان محرک پیشرفت سرطان شناخته می شود، نقش IGFBP-3 در سرکوب فاکتور رونویسی NF-κB و اثرات ضد التهابی آن، به ویژه 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 سلول ها است. ویژگی های دوگانه IGFBP-3 باعث شده که به عنوان یک هدف مهم در تحقیقات سرطان، التهاب و سرطان مرتبط با التهاب مطرح شود.

این مقاله یک مطالعه مروری نقلی است که به بررسی مکانیسم های وابسته و مستقل از IGFs پروتئین IGFBP-3، نقش آن در سرطان و بیماری های التهابی می پردازد. هم چنین ارتباط تغییرات بیان و عملکرد این پروتئین را با انواع بدخیمی ها و التهاب تحلیل می نماید. علاوه بر این، پتانسیل درمانی IGFBP-3 در انکولوژی و بیماری های التهابی را مورد ارزیابی قرار می دهد. درک عمیق تر عملکرد دوگانه IGFBP-3 و مسیرهای مرتبط با آن می تواند به توسعه استراتژی های درمانی هدفمند برای مقابله با سرطان و التهاب کمک کند. این مطالعه چشم اندازهای نوینی را برای کاربردهای بالینی IGFBP-3 به عنوان یک عامل درمانی مستقل، هدف دارویی در ترکیب با رژیم های استاندارد (مانند شیمی درمانی، پرتو درمانی یا ایمونوتراپی)، یا حتی پایه ای برای طراحی داروهای جدید ارائه می دهد.

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

مقدمه

سرطان یکی از پیچیده ترین بیماری هایی است که معمول مانند جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی درمان آن با چالش های فراوانی روبه رو است. روش های

E-mail: mofid@pharm.mui.ac.ir

E-mail: mslamuki@gmail.com

مؤلف مسئول: محمدرضا مفید - اصفهان: دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

محمد شکرزاده - ساری: دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. دانشجوی دکتری 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 دکتری 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

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 بیش‌تری داشته و عوارض کم‌تری 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- κ B، 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 (۲-۴).

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 کم‌تری دارند. پروتئین‌هایی نظیر TRAIL با القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی بدون آسیب به سلول‌های نرمال عمل می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ضد CTLA-4 و PDL1 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 کایمیریک امکان حمله مستقیم ایمنی به سلول‌های سرطانی را فراهم می‌سازند. آنتی‌بادی‌های ضد VEGF مانند Bevacizumab با مهار رگ‌زایی، اثربخشی شیمی درمانی را افزایش می‌دهند.

Trastuzumab نیز با مهار HER2 و تحریک ایمنی، رشد و تخریب سلول‌های HER2 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 زیست‌شناسی 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- κ B 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

دالتون است که پس از فعال سازی به فرم بالغ ۲۶۴ آمینو اسیدی تبدیل می شود. این پروتئین شامل سه دمین N- ترمینال، لینکر و ترمینال C- است. دمین های ترمینال N- و ترمینال C- حاوی سیستم های زیادی هستند که به پایداری پروتئین کمک می کنند، در حالی که ناحیه لینکر محل اصلی تغییرات پس از ترجمه ای 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 بیش تر می کند. این تغییرات هم چنین بر تعامل IGFBP-3 با IGF و زیر واحد حساس به اسید (ALS) تأثیر دارند (۱۳). فسفریلاسیون سرین و ترئونین توسط کینازهای مانند CK2، PKA، PKC و MAPKs می تواند فعالیت سایتوتوکسیک IGFBP-3 را تقویت کند. همچنین، پلی یوکیوتئینه شدن لایزین های C- ترمینال در هسته منجر به تخریب IGFBP-3 می شود. این تغییرات پس از ترجمه ای در تنظیم عملکرد آن نقش دارند (تصویر شماره ۱) (۱۴).

سلولی و ارتباط آن با مسیرهای التهابی، آن را به یک هدف مهم در تحقیقات سرطان و التهاب تبدیل کرده است. با توجه به ویژگی های منحصر به فرد IGFBP-3، این مقاله مروری به بررسی جامع نقش IGFBP-3 در سرطان و التهاب پرداخته و مکانیسم های وابسته و مستقل از IGFs را تحلیل کرده است. هم چنین، تغییرات بیان و عملکرد IGFBP-3 در انواع بدخیمی ها و بیماری های التهابی، به همراه پتانسیل آن به عنوان هدف درمانی، ارزیابی می شود. مسیرهای سلولی مرتبط با این پروتئین می توانند در توسعه درمان های نوین نقش داشته و درک دقیق تر از عملکرد آن، به طراحی استراتژی های هدفمند کمک کند.

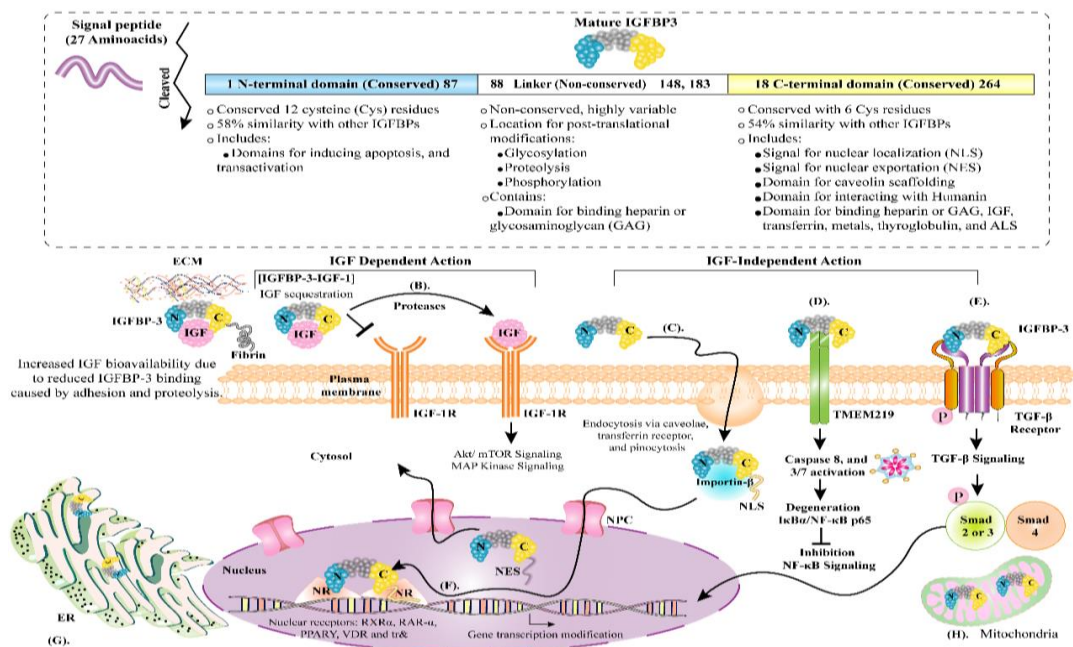
پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳:

ساختار، انتقال، تنظیم و عملکرد بیولوژیکی

ویژگی های ساختاری و تغییرات پس از ترجمه ای

پروتئین اتصال دهنده فاکتور رشد شبه انسولین-۳،

یک پروتئین با ۲۹۱ آمینو اسید و وزن مولکولی ۲۸/۷ کیلو



تصویر شماره ۱: این شکل ساختار شمایکی IGFBP-3، تغییرات پس از ترجمه ای، انتقال و توزیع آن در سلول و نقش های وابسته و مستقل از IGF در تنظیم مسیرهای سلولی را نشان می دهد.

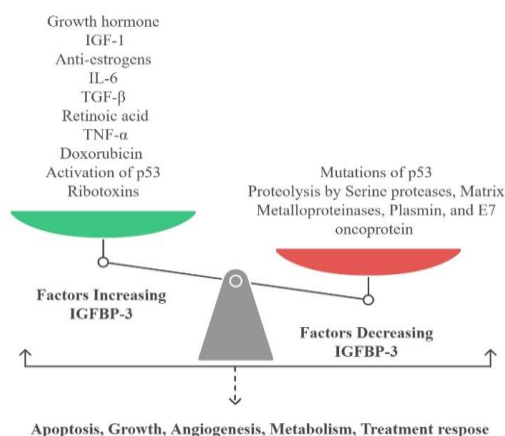
انتقال و توزیع

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 این هسته و سیتوپلاسم نقشی کلیدی در تنظیم بقای سلولی دارد و می‌تواند به عنوان 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، درحالی‌که 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، ۲۸-۲۹).



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 به طور وابسته یا مستقل از IGFs عمل کند (۲۹).

تنظیم سیگنال دهی IGFs

پروتئین IGFBP-3 با اتصال به IGFs و تشکیل کمپلکس با ALS، 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). بالعکس، تعامل IGFBP-3 با ماتریکس خارج سلولی (ECM) و

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).

تأثیرات دوگانه IGFBP-3 در سرطان

پروتئین IGFBP-3 نقش دوگانه‌ای در تنظیم مرگ و بقا سلولی دارد. از یک سو، به عنوان القاگر آپوپتوز و از سوی دیگر، در تکثیر سلول‌ها عمل می‌کند (۶۱).

مطالعات نشان داده‌اند که افزایش بیان IGFBP-3 به عنوان 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 تلومرها همراه است. IGFBP-3 با کاهش بیان RNA کمپونت‌های تلومرها (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 به عنوان تنظیم کننده منفی در تکثیر سلول‌های MCF-7 عمل می‌کند (۶۴).

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

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

مکانیزم تعامل	اثرات زیستی	منبع
مولکول تعامل کننده با IGFBP-3	پروتئین‌های سرم و ECM	
II فاکتور رشد بتا (TGF-βRII)	تنظیم سطح آهن و ساختار ECM، و بقای سلول‌های سالم و سرطانی	(۳۳ - ۳۴)
V فاکتور رشد بتا (TGF-βRV)	آپوپتوز سلول‌های T47D سرطان سینه	(۳۴)
	اثرات وابسته به نوع سلول:	(۳۷ - ۳۵)
	مهار رشد سلول‌های Hs578T سرطان سینه، تحریک رشد سلول‌های عضلات صاف مجاری هوایی و مهار تمایز آدیپوسیت‌ها	
پروتئین گذرنده غشایی ۲۱۹ (TMEM219)	فعال سازی کاسپاز ۸ و ۷، رانداندازی آپوپتوز و تخریب مولکول‌های تنظیم کننده NF-κB و IKβα و p65: مرگ سلول‌های بای پانکراس، مهار بیان ژن‌های مرتبط با انسولین و ایجاد دیابت نوع ۱ و ۲، آپوپتوز سلول‌های بنیادی روده و از دست رفتن توانایی‌های بازسازی مخاط روده و ایجاد اتروپاتی دیابتی و اثرات ضد التهابی در بیماری آسم	(۴۲ - ۳۸)
پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸ (GRP78)	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۴۳ - ۴۴)
پپتید هومائین		(۴۷ - ۴۵)
پروتئین زیر واحد ۳ RNA پلمراز (Rpb3) II	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۴۸)
گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، DNA پروتئین کپاز، پروتئین متصل به اکتانر بدون دامنه و فاکتور برش غنی از پرولین/گلو تائین	تشکیل کمپلکس پروتئینی	(۴۹)
کمپلکس هیستون-DNA	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۵۰)
گیرنده های هسته ای ریتونید (RXRα/RARα)	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۵۳ - ۵۱)
گیرنده های هسته ای فعال کننده ی تکثیر پراکسی زوم گاما	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۵۴ - ۵۵)
گیرنده هسته ای ویتامین D	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۵۸ - ۵۶)
گیرنده هسته ای هورمون تیروئید آلفا	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۵۹)
گیرنده هسته ای یتیم Nur77	اثرات وابسته به نوع سلول: سازگاری سلول‌های سرطانی Hs578T و MDA-MB-23 با محیط‌های استرس‌زا مانند کمبود گلوکز و هیپوکسی، تحریک اتوفژی و بقا، القای آپوپتوز در سلول‌های مقاوم به ضد استروژن LCC9 پستان با اختلال در کمپلکس 7-GRP78-caspase	(۶۰)

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 به عنوان مهارکننده آن را برجسته می کند (۶۵). در مطالعه ای که به بررسی سطح بیان IGFBP3 در بیماران مبتلا به سرطان معده پرداخته شد، کاهش معنی دار این پروتئین با متاستاز غدد لنفاوی و مراحل پیشرفته بیماری مرتبط بود. این نتایج نقش بالقوه IGFBP3 را در پیشرفت تومور و پیش آگهی منفی در سرطان معده نمایان می سازد (۶۶). در سلول های Hs578T سرطان پستان فاقد گیرنده IGF، تیمار با rhIGFBP3 تأثیر اندکی بر مهار رشد داشت، اما همزمانی با آنالوگ سرامید موجب افزایش آپوپتوز به طور مستقل از IGF شد. دامنه اتصال کاوئولین IGFBP3 به کاوئولین و PKA متصل شده و با غیر فعال کردن PKA، آپوپتوز را تحریک می کند. هم چنین، IGFBP3 در چسبندگی به فیرونکتین در سلول های Hs578T نقش داشته و در حضور فیرونکتین، بقا سلولی را افزایش می دهد (۶۷). در سلول های T47D سرطان پستان ترانسفکت شده با IGFBP-3، تابش پرتو یونیزه باعث کاهش معنادار بقا در مقایسه با سلول های ترانسفکت شده با وکتور خالی طی ۱۴ روز شد. اگر چه توزیع چرخه سلولی مشابه بود، سلول های حاوی IGFBP-3 افزایش چشمگیری در نسبت Bax/Bcl-2 و آپوپتوز نشان دادند، که نقش IGFBP-3 را در حساس سازی سلول ها به پرتو یونیزه و القای مرگ برنامه ریزی شده تأکید می کند (۶۸). مطالعات مشابه نیز نشان داده اند که بیان IGFBP-3 در سلول های حساس به تابش بالاتر از سلول های 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 می شود. این یافته ها نقش IGFBP-3

به عنوان تعدیل کننده حساسیت به پرتو درمانی را نشان می دهند (۶۹). IGFBP-3 نقش کلیدی در حساسیت سلول ها به شیمی درمانی ایفا می کند. مطالعات نشان می دهند که این پروتئین در پاسخ به Doxorubicin در کاردیومیوسیت ها افزایش یافته و با مهار سیگنالینگ بقای وابسته به IGF-I، آسیب DNA را تشدید می کند (۷۰). تجویز rhIGFBP-3 حساسیت رده های سلولی مقاوم-AsPC و MIA PaCa-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 سلول های مقاوم و کاهش اثر IGFBP-3 پس از خاموش سازی آن، نقش محور IGFBP-3/TMEM219 در کاهش مقاومت دارویی را نشان می دهد (۶۲). هم چنین، افزایش بیان IGFBP-3 با آسیب DNA در میکروگلیا مرتبط است، اما در شرایط ایسکمیک، این پروتئین نقش محافظتی در برابر آسیب های نورونی دارد (۷۱). شواهد علمی نشان می دهند که IGFBP-3 با القای توقف چرخه سلولی و آپوپتوز، نقش مهمی در مهار سرطان ها دارد. در سلول های LNCaP، IGFBP-3 با مهار رشد سلولی در حضور دوزهای بالای آندروژن، موجب توقف چرخه سلولی در مرحله G1 می شود (۷۲). از سوی دیگر، کاهش بیان IGFBP-3 در سلول های Hs578T منجر به تسریع گذار از G0/G1 به S و افزایش رشد سلولی می شود و افزایش بیان آن در سلول های TE-1 کارسینوم مری توقف G1/S و افزایش حساسیت به پرتو درمانی را به دنبال دارد (۷۳، ۷۴). در سلول های OEC-M1 با جهش در p53، پرتو درمانی در حضور IGFBP-3 موجب تجمع سلولی در G2/M می شود، که نشان دهنده نقش تنظیمی آن در کنترل چرخه سلولی و پاسخ به درمان است (۶۹).

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

۲ و فعال سازی کاسپازهای ۸ و ۳، آپوپتوز درونی را القا می کند (۶۲). در سلول های MCF-7 سرطان پستان نیز IGFBP-3 با فعال سازی کاسپاز ۸- و ۷- به کمک این گیرنده مرگ، آپوپتوز را القا کرده و رشد سلولی را مستقل از محور IGF مهار می کند (۷۶). پژوهش ها 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 مدل های آزمایشگاهی و حیوانی نشان داد. بنابراین بازیابی یا تقویت این مسیر می تواند یک استراتژی درمانی موثر در این سرطان ها باشد (۷۷). IGFBP-3 علاوه بر نقش آپوپتوتیک، در بقای سلول های نرمال و سرطانی نیز نقش دارد (۷۷). در مدل های موشی ترانس ژنیک، بیان IGFBP-3 در ارگان هایی مانند روده بزرگ، کلیه و روده کوچک مشاهده شد. موش های ترانس ژنیک با بیان IGFBP-3 در مقایسه با موش های طبیعی افزایش اندازه در قلب، کبد و طحال داشتند، در حالی که وزن کلیه و مغز تغییر نکرد. این یافته ها نشان می دهند که IGFBP-3 می تواند بسته به نوع ارگان، اثرات مختلفی بر رشد و تکثیر سلولی داشته باشد (۷۸). هم چنین، این پروتئین در سلول های چشمی نقش ویژه ای دارد؛ چرا که با افزایش تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول های پیش ساز عروقی، از بافت های عروقی در محل های آسیب محافظت می کند. مشاهدات نشان داده اند که سلول های پیش ساز اندوتلیال $CD34^+$ (EPC) با افزودن rhIGFBP-3، رفتار مهاجرتی وابسته به دوز بیش تری از خود نشان می دهند. هم چنین تولید نیتریک اکساید را در EPC ها تحریک می کند، که برای توانایی مهاجرت و ترمیم عروقی آن ها بسیار مهم است (۷۹، ۸۰). در سلول های اپی تلیال پستانی MCF-10A، IGFBP-3 از طریق فعال سازی EGFR و مسیرهای سیگنالینگ MAP کیناز و p44/42 موجب افزایش رشد سلولی می شود (۸۱).

در سلول های سرطانی نیز، IGFBP-3 اثرات مستقل از IGFs بر رشد سلولی دارد. در سلول های MCF-

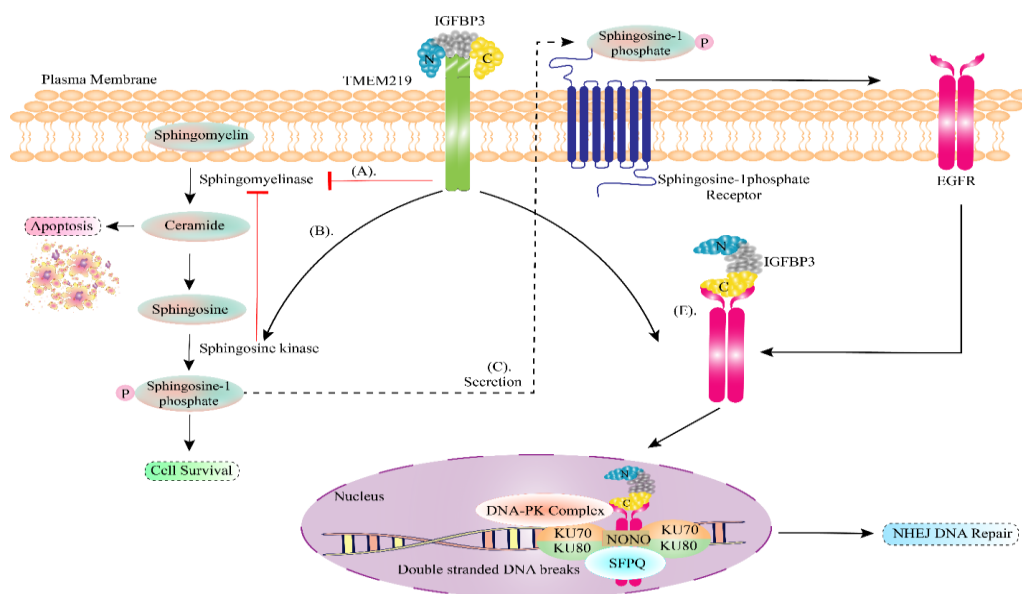
10A، IGFBP-3 از طریق فعال سازی EGFR و مسیرهای سیگنالینگ MAP کیناز و p44/42 موجب افزایش رشد سلولی می شود (۸۱). در سلول های T47D که با IGFBP-3 ترانسفکت شده اند، کشت طولانی مدت رشد سلولی را افزایش می دهد، در حالی که در کشت کوتاه مدت چنین اثری مشاهده نمی شود. هم چنین، پاسخ سلول ها به IGFBP-3 با افزایش تعداد پاساژ سلولی تغییر می کند که نشان دهنده وابستگی این پاسخ به مراحل مختلف تومورزایی و شرایط محیطی است (۸۲). این یافته ها تأکید می کنند که IGFBP-3 مولکول پیچیده ای است و بسته به شرایط مختلف محیطی، می تواند اثرات متفاوتی بر رشد سلول ها داشته باشد (۸۳). افزایش سطح IGFBP-3 و نسبت IGF-3/IGFBP-1 به عنوان یک بیومارکر قابل اعتماد برای پیش آگهی نامطلوب، کاهش بقای بیماران و کاهش پاسخ به درمان های ضد سرطانی در انواع مختلف سرطان ها مانند کلیه، مری، کارسینوم سلول سنگفرشی پوست و زبان، گلیوبلاستوما و TNBC گزارش شده است که نشان دهنده توانایی IGFBP-3 در بقای سلول های سرطانی و مقاومت به درمان است (۸۹-۸۴). تاکنون دو مکانیسم اصلی برای توضیح نقش در بقا سلول های سرطانی شناسایی شده است. نخست، فعال سازی اسفنگوزین کیناز ۱ (SphK1) است که با افزودن فسفات به اسفنگوزین، فعالیت آنزیم اسفنگومیلیناز را مهار می کند. این فرآیند منجر به کاهش سرامید (مهار کننده رشد) و افزایش اسفنگوزین-۱-فسفات (محرک رشد) می شود. IGFBP-3 در این زمینه نقش دوگانه ای ایفا می کند؛ به طور مثال، در سلول های اندوتلیالی رگ های ناف انسان، هم آپوپتوز ناشی از Doxorubicin را تقویت می کند و هم بقای سلولی را در شرایط گرسنگی سرمی افزایش می دهد (۹۰، ۹۱). به علاوه، فعال سازی EGFR توسط IGFBP-3 در سلول های طبیعی و سرطانی پستان نیز گزارش شده است. مطالعات نشان می دهند که کاهش SphK1 با

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- κ B، که نقش اصلی در التهاب دارد، اعمال می‌شود. مکانیسم دقیقی این مهار هنوز به‌طور کامل مشخص نیست (۹۵). تحقیقات نشان داده‌اند که کاهش سطح IGFBP-3 با 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- κ B را مهار کند و تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند COX-2، IL-1 β 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).

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 DNA از طریق مسیر NHEJ ضروری است. در سرطان TNBC، درمان با Etoposide، تعامل میان IGFBP-3 و 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-PK منجر به کاهش کارایی ترمیم DNA و کاهش بقا سلولی می‌شود. این ویژگی‌ها



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

در مدل‌های حیوانی بیماری آسم، IGFBP-3 با فعال‌سازی TMEM219 و کاسپازهای ۸ و ۷/۳، مولکول‌های کلیدی مسیر NF- κ B مانند I κ B α 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 به عنوان 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- κ B القا شده توسط TNF- α را مهار کرده و سیگنال دهی انسولین را بازیابی نمود. هم‌چنین IGFBP-3، TNF- α ، CRP و فعالیت NF- κ B ناشی از گلوکز بالا را در سلول‌های اندوتلیال آنورت انسانی (HAECs) مهار کرده و چسبندگی مونوسیت‌ها به HAECs را سرکوب نمود. ناک‌داون ژن TMEM219 در سلول‌های قلب اثرات زیستی-IGFBP-3 را 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 به عنوان درمانی بالقوه برای چاقی و مقاومت به انسولین مطرح شود (۹۸). در یک مدل موشی آسیب حاد ریوی (ALI) ناشی از لیوپلی ساکارید، افزایش IGF و کاهش IGFBP-3 ریه‌ها مشاهده شد. تجویز rhIGFBP-3 موجب بهبود بقا، کاهش آسیب ریوی، مهار سیتوکین‌های التهابی

IL-6، TNF- α و IL-1 β و سرکوب VEGF شد. این یافته‌ها نقش محافظتی IGFBP-3 در ALI و پتانسیل آن به عنوان 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 NAFLD سطح پایین‌تری از IGFBP-3 و سطح بالاتری از IL-8 دارند. پالِمیتات ترشح IGFBP-3 را در ماکروفاژها مهار و بیان IL-8 را افزایش می‌دهد. کاهش IGFBP-3 با فعال‌سازی مسیرهای JNK و NF- κ B در هپاتوسیت‌ها همراه است. در سلول‌های Huh7، افزایش IGFBP-3 با مهار NF- κ B، 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 فیروبلست‌های سینیویال انسانی (FLS) نشان داد که این پروتئین فعالیت NF- κ B و ترشح کموکاین‌های القا شده توسط TNF- α را سرکوب کرده و حساسیت FLS آرتروز به آپوپتوز را افزایش می‌دهد. با این حال، علیرغم مهار سینیوت، اثر درمانی آن بر آرتروز محدود است (۱۰۱). نقش IGFBP-3 در تنظیم التهاب ناشی از استرس هیپراسمولار در سلول‌های اپی تلیال 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 ماندی 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 به عنوان سرکوبگر تومور با مهار NF- κ B، 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

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- κ B 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 مهاري یا تقويتي 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 نه تنها درک عملکردهای پیچیده‌ی آن را تسهیل می‌کند، بلکه امکان طراحی درمان‌های نوین مبتنی بر تنظیم IGFBP-3 را نیز فراهم کرده است. مطالعات

IGFBP-3 رشد تومور را مهار و حساسیت به Doxorubicin را 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، به گونه‌ای که بسته به شرایط، این پروتئین می‌تواند سرکوب‌گر تومور یا حامی بقای سلول‌های سرطانی باشد. شناسایی عوامل تنظیم‌کننده این نقش‌ها و بررسی تعامل IGFBP-3 با مسیرهای سیگنالینگ مانند NF- κ B، 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 به عنوان تقویت‌کننده درمانی عمل می‌کند، نیازمند تحقیقات بیش‌تر است. در مقابل، کاربردهای بالینی IGFBP-3، علی‌رغم شواهد امیدوارکننده در کاهش التهاب و مهار رشد سرطان، هنوز در مدل‌های بالینی و کارآزمایی‌های انسانی به طور 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 به عنوان یک شاخص پیش‌آگهی و تشخیصی مفید باشد. تحقیقات آتی در این زمینه‌ها می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند سرطان و بیماری‌های التهابی کمک کند.

شناسایی ترکیبات تنظیم کننده اثرات آن و بررسی تأثیر آن در پاسخ به درمان‌های سرطان و بیماری‌های التهابی متمرکز شود. این دستاوردها می‌توانند به پیشرفت درمان‌های شخصی‌سازی شده و هدفمند منجر شوند.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه PhD حورالعین عرب (شماره ثبت ۱۶۸۸۰۳۴۰) 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.

نشان داده‌اند که پپتیدهای مشتق شده از IGFBP-3 می‌توانند به‌عنوان حامل‌های دارویی هوشمند عمل کرده و به‌طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهند (۱۰۵). این قابلیت، IGFBP-3 را به یک هدف بالقوه برای درمان‌های هدفمند در سرطان و بیماری‌های التهابی تبدیل کرده است.

در مجموع، IGFBP-3 به‌عنوان یک هدف تحقیقاتی مهم در سرطان شناسی و بیماری‌های التهابی شناخته می‌شود. درک بهتر عملکرد آن می‌تواند به توسعه درمان‌های نوین و بهینه‌سازی استراتژی‌های موجود کمک کند. تحقیقات آینده باید بر کاربردهای بالینی IGFBP-3،

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- κ B 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.

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 RXR α /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- β 1 on programmed cell death through a p53-and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem*

- 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 HIF1 α 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- β 1-induced cell

- 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 TGF β 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- κ B 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- κ B 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.

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 $\alpha 1$ 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.

- 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- κ B/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 HIF1 α 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

- 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, Koblinkski 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.

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

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- κ B 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.