

## بررسی اثر و مکانیسم عمل IGF-1 و IGFBP-3 در بروز سرطان پستان انسان: مرور سیستماتیک

عماد خدادادی<sup>۱</sup>، نگار عطایی<sup>۲</sup>، دکتر محمدرضا مفید<sup>۳</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

**مقدمه:** سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان ایرانی است. مطالعات نشان داده‌اند که سطح بالای IGF-1 (Insulin like growth factor-) و غلظت پایین IGFBP-3 (Insulin like growth factor binding protein 3) در خون و یا نسبت بالای IGF-1 به IGFBP-3 می‌تواند به عنوان یک عامل پیش‌آگهی از سرطان پستان به کار رود.

**روش‌ها:** با بررسی کلیه‌ی اطلاعات موجود در Ncbi-Pubmed بین سال‌های ۱۹۸۷ تا ۲۰۱۳ ارتباط بین IGF و سرطان پستان تحت بررسی مروری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از مجموع ۱۱۸۸ مقاله که کلیدواژه‌های مورد جستجوی ما را در بر داشت و به بررسی IGF-1 در سرطان پستان پرداخته بودند، ۴۶ مقاله ارتباط آن را با سرطان پستان به طور مستقیم و در عنوان مقاله نشان داده بودند، ۹۲ مقاله ارتباط IGF-1 و IGFBP-3 را با سرطان پستان بررسی کرده بودند که ۹ مورد آن‌ها مقالات مروری بود. از این میان، ۳۰ مقاله به عنوان مرجع اصلی انتخاب و بررسی شدند.

**نتیجه‌گیری:** مطالعات نشان دادند که بیان ژن IGF-1 در افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد. IGF-1 دارای اثرات میتوژنیکی و آنتی‌آپوپتوتیکی باست و بدین ترتیب سبب افزایش خطر بروز سرطان پستان می‌شود. عمل رشد، تکثیر و تومورزایی IGF-1 به واسطه‌ی گیرنده‌ی IGF-1R صورت می‌گیرد و IGFBP-3 عمل IGF-1 را با جلوگیری از اتصال آن به گیرنده‌ی سطحی IGF-1 مهار می‌کند و از این طریق با عمل میتوژنیکی IGF-1 مقابله می‌نماید. همچنین IGFBP-3 در یک مکانیسم مستقل از IGF، با اتصال به پروتئین‌های خاص غشا، موجب آپوپتوز می‌شود و در نتیجه رشد سلولی را مهار می‌کند.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، IGF-1، IGFBP-3

**ارجاع:** خدادادی عماد، عطایی نگار، مفید محمدرضا. بررسی اثر و مکانیسم عمل IGF-1 و IGFBP-3 در بروز سرطان پستان

**انسان: مرور سیستماتیک.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۵۴): ۱۵۶۷-۱۵۶۰

#### مقدمه

با وجود پیشرفت‌هایی که در زمینه‌ی تشخیص و پیشگیری از بیماری‌ها در علم بهداشت صورت گرفته است، آمار انجمن سرطان آمریکا نشان می‌دهد که

۵۶۵۴۶۹ آمریکایی در سال ۲۰۰۸ جان خود را به دلیل سرطان از دست داده‌اند (۱) در سال ۲۰۱۲ سرطان پستان به تنهایی ۲۹ درصد (۲۲۶۸۷۰ مورد) علل ایجاد سرطان‌های جدید در زنان آمریکایی بود

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تکثیر، تمایز، آپتوز و ترانسفورماسیون دارد و به صورت آندوکراین، اتوکراین و پاراکراین عمل می‌کند (۴). مطالعه‌ی مروری حاضر به ارتباط بین سرطان پستان با IGF-1 و IGFBP-3 می‌پرداخت.

### روش‌ها

با دادن کلیدواژه‌های IGF-1, IGF Binding Protein-3, Breast cancer کلیه‌ی مقالات موجود در Ncbi-Pubmed بین سال‌های ۱۹۸۷-۲۰۱۳ مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات مورد-شاهدی، کوهورت و مشاهده‌ای و مروری، در این مرور سیستماتیک، در نظر گرفته شد. هدف اصلی، بررسی ارتباط IGF-1 و IGFBP-3 با سرطان پستان و مکانیسم عمل آن‌ها بود.

### یافته‌ها

از مجموع ۱۱۸۱ مقاله که به بررسی اثر IGF-1 در سرطان پستان پرداخته بودند، ۴۶ مقاله ارتباط آن را با سرطان پستان به طور مستقیم و در عنوان مقاله نشان داده بودند که ۳ مورد آن‌ها مقالات مروری بودند. ۹۲ مقاله ارتباط IGF-1 و IGFBP-3 را با سرطان پستان بررسی کرده بودند و ۹ مورد آن‌ها مقالات مروری بودند (جدول ۱). از این میان، با توجه به کلیدواژه‌های مورد نظر، ۳۰ مقاله به عنوان مرجع اصلی انتخاب شدند و بررسی گردیدند.

### بحث

هورمون رشد (GH) توسط هیپوفیز قدامی تولید می‌شود. این هورمون برای رشد در دوران پس از تولد و متابولیسم طبیعی بدن ضروری است (۶).

(۱). عوامل زیادی نظیر استروژن‌ها، نوع تغذیه، سیگار، فلزات سنگین نظیر کادمیوم و عوامل متعدد دیگری در بروز سرطان پستان دخیل هستند (۲).

از جمله عواملی که در سال‌های اخیر مورد بحث و مطالعه قرار گرفته‌اند، (Insulin growth factors) IGFs می‌باشند. مطالعات نشان می‌دهند که بیان ژن IGF-1 در افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد و همچنین خطر این سرطان در مقادیر بالای IGFBP-3 (Insulin like growth factor binding protein 3) کاهش می‌یابد (۳).

IGF-1 و IGFBP-3 اجزای سیستم IGF هستند. این سیستم از سه بخش هورمون‌های پلی‌پپتیدی (IGF-1, IGF-2)، پروتئین‌های اتصال (IGFBPs) و گیرنده‌ها (IGF-1R, IGF-2R) تشکیل شده است. GFs پروتئین‌هایی هستند که در پاسخ به هورمون رشد هیپوفیزی، توسط کبد تولید می‌شوند (۴) و برای انتقال از خون به بافت‌های هدف به پروتئین‌های خاصی به نام پروتئین‌های اتصال (IGFBPs) به IGF متصل می‌شوند. IGFBPs در تنظیم باز گردش IGF موجود در خون نقش دارند، می‌توانند به عنوان ممانعت‌کننده، تحریک‌کننده، حامل و یا ذخیره‌کننده‌ی IGF-1 عمل نمایند. ۶ نوع پروتئین اتصال به IGFs وجود دارد که IGFBP-3 اصلی‌ترین آن‌ها است و بیش از ۸۰ درصد پروتئین‌های اتصال را به خود اختصاص می‌دهد (۵). این پلی‌پپتیدها (IGF-1, IGF-2)، مسؤل رشد و توسعه‌ی بافت‌های سوماتیک مانند عضله‌ی اسکلتی و استخوان می‌باشند که این اثرات را از طریق گیرنده‌های سطحی IGF-1R اعمال می‌کنند. IGF نقش مهمی در تنظیم

جدول ۱. مربوط به استراتژی جستجو در Nebi-Pubmed

استراتژی جستجو	تعداد مقالات یافته شده
IGF-1 AND "Breast cancer"	۱۱۸۸
IGF-1 [ti] AND "Breast cancer" [ti]	۴۶ مقاله و ۳ مروری
IGF-1 [ti] OR IGF binding protein-3 AND "Breast cancer" [ti]	۹۲ مقاله و ۹ مروری

IGF-1: Insulin like growth factor-1

شده اند (۹). مطالعات نشان می دهند که سطح بالای IGF-1 و IGFBP-3 پایین و یا نسبت بالای IGF-1 به IGFBP-3 می تواند به عنوان یک شاخص پیش آگهی در برخی از سرطان ها باشد (۶). محققان دریافتند که بروز سرطان های پستان، پروستات، کولون، معده، کبد، پانکراس، تخمدان، تیروئید، مغز و رحم در افرادی که مبتلا به کمبود مادرزادی هورمون رشد و سطح پایین IGF-1 می باشند، در مقایسه با افراد سالم، پایین تر است (۱۱-۱۰). مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می دهند که بروز سرطان پستان در زنان مبتلا به آکرومگالی به علت داشتن IGF-1 بالا در مقایسه با زنان غیر مبتلا، بالاتر است (۱۲). برخی بررسی ها مشخص کردند افزایش غلظت های IGF-1 با افزایش خطر سرطان پستان در زنان بالای ۵۰ سال همراه است (۱۳). همچنین برخی آزمایشات بالینی نشان دادند که IGF-1 و انسولین، عوامل خطر آندوکرینی سرطان پستان هستند اما اثرات آنتی آپوپتیکی و میتوزنیکی IGF-1 قوی تر از انسولین می باشد (۱۴).

عمل رشد، تکثیر و تومورزایی IGF-1 به واسطه ی IGF-1R صورت می گیرد. این گیرنده در همه ی سلول ها به استثنای هپاتوسیت و لنفوسیت های T بیان می شود و یک فاکتور ضروری برای رشد است. سلول هایی که IGF-1R جهش یافته را بیان می کنند

اثرات مربوط به رشد این هورمون به طور عمده از طریق فاکتورهای رشد شبه انسولینی (IGF-1 و IGF-2) که جزء گروه ژنی ترکیبات مشابه انسولین هستند، اعمال می شود. IGF-1 یک پپتید تک زنجیر با ۷۰ اسید آمینه است. غلظت IGF-1 در گردش خون تقریباً ۱ میکروگرم در میلی لیتر است و کبد محل اصلی تولید آن می باشد اما در بافت های دیگر مانند بافت پستان هم تولید می شود. تنظیم کبدی تولید IGF-1 توسط هورمون رشد و انسولین صورت می گیرد (۴).

انتقال IGF-1 در خون و رسیدن آن به بافت هدف توسط IGFBP صورت می گیرد که به طور اختصاصی به IGF-1 متصل می شود. ۶ نوع IGFBP در بدن انسان شناخته شده است و IGFBP-3 ۸۰ درصد آن ها را به خود اختصاص می دهد، این پروتئین نقش حامل IGF-1 را در بدن ایفا می کند (۷). بیش از ۹۰ درصد IGF-1 موجود در بدن به IGFBP-3 (نسبت ۱ به ۱) متصل می شود. IGFBP-3 توسط IGFBP-3 Protease تجزیه می گردد (۶).

### IGFs و سرطان

سیستم IGF در شرایط پاتوفیزیولوژیکی مختلفی دخیل است و نقش مهمی در تومورزایی دارد (۸). اولین مطالعات اپیدمیولوژیکی بررسی ارتباط بین IGF-1 و IGFBP-3 با سرطان، در سال ۱۹۹۰ منتشر

قدرت تومورزایی ندارند (۱۸-۱۵).

IGF-1 با اتصال به IGF-1R، فعالیت تیروزین کینازی آن را فعال می‌کند و این عمل باعث تشکیل آبشارهای سیگنالی داخل سلولی می‌شود. دو مسیر سیگنالی (Ras/Raf/mitogen activated protein kinase) MAPK و (Phosphoinositide 3-kinase) PI3K/Akt بیشترین نقش را در خاصیت میتوز و تومورزایی IGF-1 دارند (۲۰-۱۹). IGF-1 طی این مسیرهای سیگنالی با تحریک بیان سیکلین D1 باعث افزایش سنتز DNA می‌شود و به دنبال آن، پیشرفت چرخه‌ی سلولی از فاز G1 به S تسریع می‌گردد (۱۴). همچنین IGF-1 بیان پروتئین‌های دخیل در آپوپتوز را تغییر می‌دهد و سبب افزایش بیان Bcl و کاهش بیان Bax در مسیر آپتوز می‌شود. بدین ترتیب مقدار Bcl/Bax افزایش می‌یابد و مسیر آپوپتوز مهار می‌شود. به این ترتیب اثرات میتوزنیکی و آنتی‌آپوپتیکی، IGF-1 سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان خواهد شد (۷).

در مقابل اثر IGF، IGFBP تولیدشده توسط سلول‌های سرطان پستان، می‌تواند سنتز DNA در فیبروبلاست‌های کشت داده‌شده را مهار کند و با اثرات IGF در سلول‌های ترانسفورم‌شده تداخل نمایند (۲۱). Ibrahim و همکاران نشان دادند که IGFBP-3 اگزوزن خصوصیات ضد توموری تاکسول را افزایش می‌دهد (۲۲). تاکسول را می‌توان مهم‌ترین داروی ضد سرطانی دانست که تاکنون شناسایی شده است و یکی از مهم‌ترین داروهای ضد سرطان حال حاضر جهان می‌باشد که از گیاه سرخ‌دار به دست می‌آید (۲۳-۲۴).

IGFBP-3 نقش خود در سرطان پستان را با دو

مکانیسم وابسته به IGF و مستقل از IGF اعمال می‌کند (۲۵، ۱۹)، IGFBP-3 عمل IGF-1 را با جلوگیری از اتصال آن به گیرنده‌ی سطحی IGF-1R مهار می‌کند و در نتیجه با عمل میتوزنی IGF-1 مقابله می‌نماید (۲۰).

همچنین در مطالعه‌ی صورت‌گرفته توسط Yu و همکاران مشاهده شد که IGFBP-3 آزاد هم می‌تواند رشد سلولی سرطان پستان را مهار کند، زیرا دارای گیرنده‌ی غشایی ویژه‌ای است که سبب بروز اثرات مستقل از IGF می‌شود (۲۶، ۳).

IGFBP-3 به عنوان لیگاند برای گیرنده‌های X رتینوئید (RXR) و اسید رتینوئیک (RAR) عمل می‌کند، این پروتئین از طریق انتهای کربوکسیل خود به RAR/RXR اتصال می‌یابد (۴). در سلول‌های سرطان پستان انسانی MCF7، IGFBP-3 فسفوتیروزین فسفاتاز را فعال می‌کند و باعث دفسفریله کردن IGF-1R می‌شود و از این طریق می‌تواند مسیر سیگنالینگ را قطع کند (شکل ۱) (۲۷).

برخی مطالعات نشان می‌دهد که در مکانیسم مستقل از IGF، اتصال IGFBP-3 به پروتئین‌های غشای ویژه از طریق P53 موجب آپوپتوز می‌شود (۲۱). همچنین Yamanaka و همکاران مشاهده کردند که IGFBP-3 به وسیله‌ی تومور ساپرسور ژن P53 تحریک می‌گردد و IGFBP-3 در مسیر سیگنالینگ P53، یک مدیاتور است (۲۱). به علاوه اثر ضد تکثیری (Transforming growth factor- $\beta$ ) TGF- $\beta$  به واسطه‌ی IGFBP-3 اعمال می‌شود (۲۵).

با توجه به تومورزایی سیستم IGF، تداخل‌های دارویی برای این سیستم در حال بررسی است و استراتژی‌های گوناگونی مانند کاهش تولید لیگاند

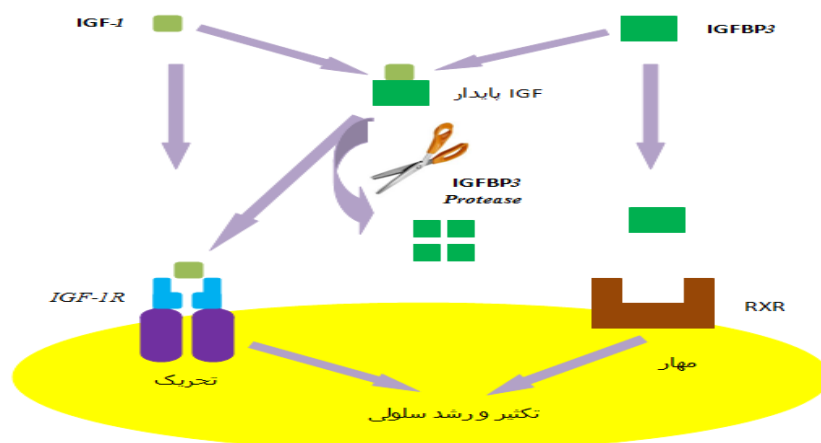
توجه در سرطان پستان می‌باشد تلاش‌هایی برای تولید مؤثر آن در پلاسمیدهای باکتریایی انجام گردیده است (۲۸).

آنالوگ IGFBP کاندیداتور مناسبی برای درمان سرطان می‌باشد (۲۹). فاکتورهای مهارکننده‌ی رشد سلول‌های سرطانی مانند TGF-B (Transforming growth factor-B)، اسید رتینویک و آنتی‌استروژن‌ها اثر خود را به وسیله‌ی IGFBP-3 اعمال می‌کنند (۱۹). همچنین اندازه‌گیری سطح IGF-1 و IGFBP-3 در سرم و بافت پستان می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی برای تشخیص این سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۳۰).

### نتیجه‌گیری

مطالعات نشان می‌دهند که بیان ژن IGF-1 در افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد و سطح بالای IGF-1 و غلظت پایین IGFBP-3 در خون و یا نسبت بالای IGF-1 به IGFBP-3 می‌تواند به عنوان یک شاخص پیش‌آگهی از سرطان سینه به کار رود.

(IGFs)، تداخل در اتصال لیگاندی و یا در فعالیت گیرنده می‌تواند مؤثر باشد. همچنین استفاده از مهارکننده‌های IGFs سبب کاهش سطح آزاد آن‌ها می‌شود و در نتیجه، اثرات میتوزنیکی IGF کاهش می‌یابد. در همین راستا Sciacca و همکاران تلاش کردند با کاهش سطح IGF-1 سبب افزایش اثر تاموکسیفن در سرطان پستان شوند. برای این کار از آنالوگ سوماتواستاتین (Octreotide) استفاده کردند. اگر چه این کارآزمای بالینی نتیجه نداد اما احتمال دادند که Octreotide سطح آزاد IGF-1 را کاهش نمی‌دهد (۲۲). استراتژی دیگر، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشد که می‌تواند با شناسایی IGF-1R و خنثی کردن IGF-1 و IGF-2 مسیر سیگنالینگ انتقالی را بلوکه کند (۱۱-۱۰، ۴). در سال‌های اخیر، استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نو ترکیب و مشتقات آن‌ها به عنوان اهداف درمانی مهمی در سرطان مورد توجه و استفاده قرار گرفته‌اند و با وجود هزینه‌های بالای تولید آن‌ها، امروزه روش‌هایی برای تولید به صرفه‌ی آن‌ها ابداع شده‌اند. به طور مثال در مورد داروی هرسپتین که یکی از داروهای مورد



شکل ۱. اثرات متقابل IGF-1 (Insulin like growth factor-1) و IGFBP-3 در رشد سلولی

مورد استفاده قرار گیرد. همچنین با توجه به تومورزایی سیستم IGF و اثرات ضد توموری IGFBP-3، تداخل های دارویی برای این سیستم در حال بررسی است و استراتژی های گوناگون در این زمینه، می تواند در درمان سرطان پستان مؤثر باشد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق تحت حمایت مالی ستاد توسعه ی فناوری راهبردی سلول های بنیادی و دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت، نویسندگان کمال تشکر خود را از حمایت ها و مساعدت های انجام شده اعلام می دارند.

IGF-1 دارای اثرات میتوزنیکی و آنتی آپوپتیکی است و بدین ترتیب سبب افزایش خطر سرطان پستان می شود، اما IGFBP-3 عمل IGF-1 را با جلوگیری از اتصال آن به گیرنده ی سطح سلول، مهار می کند و در نتیجه با عمل میتوزنی IGF-1 مقابله می نماید، همچنین با اتصال به یک گیرنده ی غشایی خاص، می تواند سبب بروز اثرات مستقل از IGF می شود و رشد سلولی سرطان پستان را مهار کند. در همین رابطه، اندازه گیری سطح IGF-1 و IGFBP-3 در سرم و بافت پستان می تواند به عنوان یک شاخص پیش آگهی برای تشخیص این سرطان

### References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29.
2. Panjehpour M, Taher MA, Bayesteh M. The growth inhibitory effects of cadmium and copper on the MDA-MB468 human breast cancer cells. *J Res Med Sci* 2010; 15(5): 279-86.
3. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18): 1472-89.
4. Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(33): 4985-95.
5. Fletcher O, Gibson L, Johnson N, Altmann DR, Holly JM, Ashworth A, et al. Polymorphisms and circulating levels in the insulin-like growth factor system and risk of breast cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 2-19.
6. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363(9418): 1346-53.
7. Gennigens C, Menetrier-Caux C, Droz JP. Insulin-Like Growth Factor (IGF) family and prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58(2): 124-45.
8. LeRoith D, Roberts CT, Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; 195(2): 127-37.
9. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 3-34.
10. Orciari S, Di NS, Lazzarini R, Caprari P, Procopio A, Catalano A. The effects of insulin and insulin-like growth factors on tumor vascularization: new insights of insulin-like growth factor family in cancer. *Curr Med Chem* 2009; 16(30): 3931-42.
11. Yee D. Insulin-like growth factor receptor inhibitors: baby or the bathwater? *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(13): 975-81.
12. Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, Insulin, and Cancer. *Endocrinology*. 2011; 152(7): 2546-51.
13. Rinaldi S, Peeters PH, Berrino F, Dossus L, Biessy C, Olsen A, et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2): 593-605.
14. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(1): 48-60.
15. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled

- individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 530-42.
16. Sciacca L, Costantino A, Pandini G, Mineo R, Frasca F, Scalia P, et al. Insulin receptor activation by IGF-II in breast cancers: evidence for a new autocrine/paracrine mechanism. *Oncogene* 1999; 18(15): 2471-9.
  17. Davison Z, de Blacquiere GE, Westley BR, May FE. Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy. *Neoplasia* 2011; 13(6): 504-15.
  18. Zhu C, Qi X, Chen Y, Sun B, Dai Y, Gu Y. PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-1-induced VEGF-C upregulation in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137(11): 1587-94.
  19. 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): 33607-13.
  20. Dar AA, Majid S, Nosrati M, de SD, Federman S, Kashani-Sabet M. Functional modulation of IGF-binding protein-3 expression in melanoma. *J Invest Dermatol* 2010; 130(8): 2071-9.
  21. Yamanaka Y, Fowlkes JL, Wilson EM, Rosenfeld RG, Oh Y. Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) binding to human breast cancer cells: kinetics of IGFBP-3 binding and identification of receptor binding domain on the IGFBP-3 molecule. *Endocrinology* 1999; 140(3): 1319-28.
  22. Ibrahim YH, Yee D. Insulin-like growth factor-I and breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 Pt 2): 944s-50s.
  23. Abbasi Kajani A, Mofid MR, Abolfazli K, Tafreshi SA. Encapsulated activated charcoal as a potent agent for improving taxane synthesis and recovery from cultures. *Biotechnol Appl Biochem* 2010; 56(2): 71-6.
  24. Abbasi Kejani A, Hosseini Tafreshi SA, Khayyam Nekouei SM, Mofid MR. Efficient isolation of high quality nucleic acids from different tissues of *Taxus baccata* L. *Mol Biol Rep* 2010; 37(2): 797-800.
  25. Giles ED, Singh G. Role of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) in breast cancer proliferation and metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20(6): 481-7.
  26. Yu H, Levesque MA, Khosravi MJ, Papanastasiou-Diamandi A, Clark GM, Diamandis EP. Insulin-like growth factor-binding protein-3 and breast cancer survival. *Int J Cancer* 1998; 79(6): 624-8.
  27. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007; 28(1): 20-47.
  28. Farahmand L, Majidzadeh A, Sepehrizadeh Z, Mofid MR, Esmaeili R, Yazdi MT. Ligation Independent Cloning of Polycistronic, Genetically Modified, HuMab4D5-8 F (ab')<sub>2</sub>, in Bacterial Plasmid. *Avicenna J Med Biotechnol* 2012; 4(1): 15-22.
  29. Helle SI. The insulin-like growth factor system in advanced breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18(1): 67-79.
  30. Lönning PE, Helle SI. IGF-1 and breast cancer. In: *Biology of IGF-1: Its interaction with insulin in health and malignant states*. Novartis Foundation Symposium 262. Chichester, UK: Wiley; 2008.

## The Effect and Mechanism of Action of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Human Breast Cancer; A Systematic Review

Emad Khodadadi<sup>1</sup>, Negar Ataei MSc<sup>2</sup>, Mohammad-Reza Mofid PhD<sup>3</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Breast cancer is the most common malignancy in women. Many factors such as estrogens, nutrition, etc. play role in the incidence of this cancer. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) are the factors recently considered as components of insulin-like growth factor (IGF) system.

**Methods:** Studies in this field from 1987 to 2012 by using the databases of NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) were analyzed and reviewed.

**Findings:** 1181 article had examined the effect of IGF-1 in breast cancer. 46 showed a direct association with breast cancer. 92 articles were studied relation of IGF-1 and IGFBP-3 with breast cancer, 9 of them were review articles. Of these, 30 articles were selected as the main references.

**Conclusion:** Studies have shown that IGF-1 gene expression increases in breast cancer. IGF-1 effects in growth, proliferation and tumor genesis is mediated by IGF-1R. IGFBP3 inhibit IGF-1 effects by preventing its binding to a surface receptor (IGF-1R) and interferes with IGF-1 mitoses action. Also, in a mechanism independent on IGF, IGFBP-3 binds to specific membrane proteins and induces apoptosis and inhibits cell growth.

**Keywords:** Breast cancer, IGFBP3, IGF-1

**Citation:** Khodadadi E, Ataei N, Mofid MR. **The Effect and Mechanism of Action of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Human Breast Cancer; A Systematic Review.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(254): 1560-7

1- MSc Student, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Student, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad-Reza Mofid PhD, Email: mofid@pharm.mui.ac.ir