Evaluation of Endoplasmic Reticulum Stress Mechanism and Unfold Protein Response Signaling in Cancer

Mokaram P[1*], Dastghaib S[2], Siri M[3], Rezayi S[3]

[1]PhD of clinical biochemistry, Department of biochemistry, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran
[2]PhD candidate in clinical biochemistry, Department of biochemistry, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran
[3]Master of clinical biochemistry, Department of biochemistry, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran

Abstract

Perturbation of endoplasmic reticulum (ER) homeostasis under a stressful situation leads to a stress condition termed "ER stress" which induces the activation of a finely regulated program defined as unfolded protein response (UPR), whose primary aim is to restore disorders or normal cell conditions. Under prolonged or sustained ER, stress conditions may result in activation-induced cell death. The UPR has three main arms; activation of each arm can lead to various effects on the expression of essential genes in cells.

In recent years, ER stress response regulator molecules have been considered by the researchers as a very strong and effective candidate for pharmaceutical and therapeutic purposes in many diseases, including cancer, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, diabetes, heart and liver diseases, and allergies.

Keywords: Endoplasmic reticulum, Stress, Cancer, UPR, Protein Folding, Cell death mechanisms

Sadra Med Sci J 2018; 6(4): 317-330.
Received: Aug. 7th, 2018
Accepted: Dec. 29th, 2018

[*]Corresponding Author: **Mokaram P.** PhD of clinical biochemistry, Department of biochemistry, Shiraz University of medical sciences, Shiraz, Iran, mokaram2@gmail.com

مقاله مروری
(Review Article)

مجـــــله علـــــوم پزشکی صدرا
دوره ۶، شماره ۴، پاییز ۱۳۹۷، صفحات ۳۱۷ تا ۳۳۰
تاریخ پذیرش: ۹۷/۹/۸ تاریخ دریافت: ۹۷/۵/۱۶

بررسی مکانیسم استرس شبکه آندوپلاسمی و مسیر پاسخ پروتئین های تا نخورده در سرطان

پونه مکرم[1*]، ساناز دستغیب[2]، مروارید سیری[3]، صدیقه رضایی[3]

[1]دکترای بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
[2]دانشجوی دکترا بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
[3]دانشجوی فوق لیسانس بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

تداخل در عملکرد طبیعی شبکه آندوپلاسمی تحت شرایط استرس منجر به راه اندازی مسیر کاملاً حفاظت شده ای تحت نام پاسخ استرس سلولی یا پاسخ پروتئینهای تا نخورده (UPR; Unfolded protein response) می گردد که هدف اولیه این مسیر جبران اختلالات ایجاد شده یا بازگرداندن شرایط نرمال سلولی است و درصورت طولانی و شدید بودن استرس شبکه آندوپلاسمی حتی قادر به راه اندازی مسیر مرگ سلولی(Apoptosis) نیز می باشد. مسیر پاسخ به استرس پروتئین های بد تا شده دارای سه بازوی اصلی است که هریک پس از فعال شدن منجر به اثرات متفاوتی بر تغییر بیان ژنهای ضروری درون سلول می شوند. در سالهای اخیر مولکولهای تنظیم کننده پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی بعنوان گزینه های بسیار قوی و موثر برای اهداف دارویی و درمانی در بسیاری از بیماری ها از جمله : سرطان، آلزایمر، پارکینسون، دیابت، بیماری های قلبی و کبدی و آلرژی مورد توجه محققین قرار گرفته اند.

واژگان کلیدی: استرس شیکه اندوپلاسمی، پاسخ پروتئین های تا نخورده، مرگ سلولی

[*]نویسنده مسئول: **پونه مکرم**، دکترای بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، mokaram2@gmail.com

مقدمه

شبکه آندوپلاسمی (Endoplasmic reticulum) یک اندامک درون سلولی حیاتی است که نقش های اساسی در پروسه های مختلف سلولی مانند: تا خوردگی (Folding)پروتئین ها، تغییرات پس از ترجمه و جابجایی پروتئین ها در داخل و خارج سلول دارد. که این ظرفیت تا خوردگی پروتئین ها در شبکه آندوپلاسمی به میزان بیان پروتئین های چاپرون مانند: خانواده پروتئین های تنظیم شونده با گلوکز (Glucose regulated proteins) 18,94,78 بستگی دارد.

وقتی که سلولهای بدن به هر دلیلی آسیب می بینند، برای بازگرداندن هوموستاز داخل سلولی و برای ایجاد سیستم دفاعی تطبیقی، همه مسیرهای سیگنالینگ ومکانیسم های جبرانی در تمام اندامک ها فعال می شوند. در اینجا، تمرکز ما روی اختلالاتی است که در شرایط مختلف در شبکه آندوپلاسمی رخ داده و منجر به ایجاد وضعیتی تحت عنوان استرس شبکه آندوپلاسمی میگردد. استرس در معنای عام به شرایطی اطلاق میگردد که فشاری خارج از حد توان یک سیستم به آن اعمال شده و باعث به هم خوردن تعادل و کارایی آن سیستم میگردد.استرس شبکه آندوپلاسمی هم وضعیتی است که طی ان میزان تقاضای سلولی برای تا خوردن پروتئین ها از میزان قدرت و ظرفیت این اندامک فراتر می رود(۱-۴).

عوامل مختلف بیوشیمیایی، فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی ایجاد کننده استرس که به طور مستقیم و غیر مستقیم باعث نوسانات وتداخل در حالت پایدار محیط داخلی شبکه آندوپلاسمی میگردند شامل : هیپوکسی، محرومیت و کمبود گلوکز ،مهارکننده های متابولیسم وپمپهای کلسیمی ،مهارکننده های گلیکوزیلاسیون، عوامل احیا کننده مختلف وعفونتهای ویروسی میباشند. این عوامل اثرات متعددی را بر عملکرد شبکه آندوپلاسمی اعمال کرده و سبب تجمع پروتئین های بد تا خورده در لومن شبکه آندوپلاسمی و در نهایت منجر به راه اندازی چندین مکانیسم دفاعی می گردند. (۵-۷)یکی از مهمترین و اساسی ترین این مسیرهای سیگنالینگ, پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی یا پاسخ پروتئین تا نخورده می باشد. این مسیر سیگنالینگ توسط سه سنسور مولکولی که روی غشای شبکه آندوپلاسمی قرار دارند شامل:

آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی (PERK: Pancreatic endoplasmic reticulum kinase)، فاکتور فعال شده رونویسی6 (ATF-6: Activation transcription factor -6)، آنزیم نیازمند اینوزیتول (IRE-1 : Inositol –requiring enzyme)، واسطه گری می شود. این سه سنسور بعنوان سه بازوی اصلی در راه اندازی مسیر پاسخ پروتئینهای تا نخورده مطرح می باشند (۸-۱۰). فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ در پایین دست این سه سنسور مولکولی ، با سرکوب کردن سنتز از نو پروتئین ها در قسمت سیتوزولیک شبکه آندوپلاسمی و افزایش ظرفیت تا خوردگی پروتئین ها، باعث کاهش پروتئین های بد تاخورده می شوند. بازوهای مختلف در این مسیر نباید به عنوان سه مسیر سیگنالینگ مجزا دیده شود. بلکه شبکه ای است که یک ارتباط قوی با سایر مسیرهای مختلف درون سلولی مانند اتوفاژی، مرگ سلولی وغیره دارد. ارتباطی که بین این مسیر و سایر مسیر های دیگر پاسخ به استرس وجود دارد نهایتا میتواند سرنوشت سلول تحت استرس را تعیین کند.

پاسخ پروتئینهای تا نخورده یک پروسه کاملا حفاظت شده در طی تکامل است که با استرس ناشی از تا خوردن پروتئین ها تحت شرایط پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی ارتباط دارد. اجزای این مسیر سیگنالینگ که در زیر اشاره می گردد پروسه های متعددی ازجمله متابولیسم لیپید/کلسترول، هوموستاز انرژی ، التهاب و تمایز سلولی را تنظیم می کنند (۱۱, ۱۲).

پروتئین تنظیم شده با گلوکز۷۸ : (GRP78 Glucose regulated protein 78)

پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸ یاپروتئین باند شده با ایمونوگلوبولین ها (BIP :Binding immunoglobulin protein) به خانواده پروتئین های شوک حرارتی

(HSP:Heat shock proteins)تعلق داردکه درسال ۱۹۷۷ شناسایی شد و جایگاه آن درون شبکه آندوپلاسمی می باشد. از لحاظ تکاملی این پروتیین از مخمر تا انسان کاملاً حفظ شده است و مسئول چندین فرآیند مهم داخل سلولی، از جمله تسهیل انتقال، تکمیل و تجمع پروتئین های تازه تولید شده در سلول است و از طرفی از تا خوردگی به صورت اشتباه و تجمع پروتیینهای بدتا خورده (Miss-fold)در سلول جلوگیری می کند (۱۰, ۱۳).

این پروتئین به عنوان چاپرون اصلی شبکه آندوپلاسمی شناخته می شود و عامل اصلی در کنترل و راه اندازی سنسورهای مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده، از طریق اتصال فیزیکی با اجزاء این مسیر و سرکوب عملکرد آنها می باشد. به طور کلی، مهمترین نقشی که به عنوان یک سنسور و تنظیم کننده اصلی ایفا می کند، شناسایی استرس شبکه آندوپلاسمی می باشد. تجمع پروتئینهای بدتا خورده منجر به جداشدن پروتئین تنظیم شده با گلوکز۷۸ از سنسورهای موجود روی غشای شبکه آندوپلاسمی شامل آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی، فاکتور فعالسازی رونویسی ۶ و آنزیم نیازمند اینوزیتول شده و آغاز مسیر پاسخ پروتئین های تا نخورده را درون سلول موجب میگردد . بر اساس تحقیقات، فاکتورهای رونویسی و هسته ای فعال شده در پایین دست این مسیر بیان بیش از ۱۷۰۰ ژن را درون سلول تحت تاثیر قرار می دهند (۱۴, ۱۵).

در سالهای اخیر مطالعات متعددی حضور این سنسور را در بخش های دیگری از سلول مانند سیتوپلاسم، میتوکندری، هسته و غشای پلاسمایی تأیید می کنند. تحت شرایط استرس شبکه اندوپلاسمی میزان قرار گیری پروتئین تنظیم شده با گلوکز۷۸ درون میتوکندری افزایش می یابد و با توجه به نقشی که این پروتئین در حفظ یکپارچگی غشای میتوکندریایی دارد بنابراین این اندامک را از مرگ سلولی (Apoptosis)القا شده توسط استرس شبکه آندوپلاسمی محافظت می کند (۸, ۹, ۱۶).

آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی :PERK)
(Pancreatic endoplasmic reticulum kinase:

پروتئین کیناز ترانس ممبران از نوع سرین/ترئونین بر روی شبکه آندوپلاسمی، که تحت شرایط نرمال سلولی بصورت یک مونومر غیر فعال دراتصال فیزیکی با پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸ قرار دارد. به دنبال استرس شبکه آندوپلاسمی ، پروتئین تنظیم شده با گلوکز از آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی جداشده و به آن اجازه الیگومریزه شدن و فعال شدن را میدهد.به دنبال فعال شدن آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی مسیرهای سیگنالینگی به راه می افتد که در نهایت منجر به آغاز رونویسی برخی از ژنهای خاص در هسته سلولی می شود. مهمترین سوبستراهای این سنسور، فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی ۲ : (eIF2α Eukaryotic initiation factor 2α) و فاکتور هسته ای در ارتباط با فاکتور Nrf 2: Nuclear factor E- 2-۲ related factor 2) می باشند (۱۷, ۱۸).

بهترین نتیجه ای که به دنبال فعال شدن این سنسور میتواند حاصل شود فسفریله شدن فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی ۲ می باشد. فرایند فسفریلاسیون این فاکتور، در نهایت منجر به کاهش آغاز ترجمه mRNA بسیاری از پروتئین ها می شود. فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی۲ فعال شده همچنین موجب افزایش ترجمه برخی از ژنهای مسیر سیگنالینگ پروتئینهای تا نخورده از جمله فاکتور فعال شده رونویسی ۴ (ATF-4 :Activating transcription factor 4)نیز می شود که با تحریک بیان پروتئین های پیش آپوپتوزی تحت شرایط استرس طولانی مرگ سلولی را القا می کند. بنابراین آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی علاوه بر نقشی که در بقای سلول ایفا میکند ،در شرایط حاد استرس شبکه آندوپلاسمی میتواند منجر به مرگ سلولی نیز شود. مطالعات اخیر نشان می دهد درحین استرس شبکه آندوپلاسمی ، آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی، سبب توقف رشد سلول از طریق تاثیر بر D1 سایکلین در مرحله G1 سیکل سلولی می گردد (۱۹-۲۱).

آنزیم نیازمند اینوزیتول– Inositol : IRE-1) requiring enzyme)

یک پروتئین ترانس ممبران نوع یک با فعالیت دوگانه آنزیمی درناحیه سیتوزولی شامل سرین/ترئونین کیناز و ریبواندونوکلئازی می باشد که در پاسخ به استرس شبکه آندوپلاسمی اتوفسفریله و الیگومریزه می شود. ژنوم پستانداران دو ژن نوع آلفا و بتا از این سنسور را کد می کند. نوع آلفا در سلولهای اکثر بافتها بیان می شود، درحالیکه نوع بتا تنها در سلول های اپیتلیال ریه و روده و همچنین بافت های اپیتلیال مخاطی دیده می شود. در میان مسیرهای سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده، نوع آلفا یک سنسور کلیدی است، که قادر به تنظیم مسیر سرنوشت سلول به سمت مرگ یا حیات می باشد (۱۵, ۲۲).

mRNA فاکتور رونویسی پروتئین متصل شونده به جعبه X (XBP1 : X-box-binding protein)، سوبسترای اصلی آنزیم نیازمند اینوزیتول است. آنزیم نیازمند اینوزیتول نوع آلفا با اسپلاسینگ mRNA مربوط به فاکتور پروتئین متصل شونده به جعبهX ، فرم فعال این فاکتور رونویسی را بوجود می آورد. نوع فعال و اسپلایس شده با تعدیل بیان ژنهای دخیل درتا خوردن صحیح پروتئین ها، ترشح و تخریب پروتئین های شبکه آندوپلاسمی، ظرفیت این اندامک را برای تا خوردگی پروتئین افزایش می دهد.

اگر تلاش در جهت برگرداندن هوموستاز شبکه آندوپلاسمی موفق نباشد، آنزیم نیازمند اینوزیتول، اسپلایسینگ پروتئین متصل شونده به جعبهX را متوقف کرده و از طرف دیگر با اثر برفاکتور هسته ای c-Jun NH2-termina kinase (JNK), NFkβ و همچنین پروسه ای تحت عنوان تخریب وابسته به آنزیم نیازمند اینوزیتول IRE1: RIDD (dependent decay)-که توانایی کاهش بیان برخی از mRNA ها , میکرو RNAها – سبب کاهش هر چه بیشتر پروتئینهای شبکه آندوپلاسمی می شود (۲۳, ۲۴).

به نظر می رسد در طی انتقال از پاسخ سازگاری وابسته به آنزیم نیازمند اینوزیتول به آغاز مسیر مرگ سلولی در شرایط استرس شبکه آندوپلاسمی طولانی مدت، پروسه تخریب وابسته به آنزیم نیازمند اینوزیتول با تخریب ژنهای هدف مسیر سیگنالینگ پروتئین های تا نخورده همچون پروتئین تنظیم شده با گلوکز ۷۸، سبب افزایش شدت استرس شبکه آندوپلاسمی می شود. بنابراین استرس شبکه آندوپلاسمی طولانی همچون نقطه عطفی است که سبب می شود که فاکتور رونویسی آنزیم نیازمند اینوزیتول به عنوان یک سویچ مولکولی عمل کرده که مرگ سلولی را به جای پاسخ سازگاری القا می کند (۲۵, ۲۶).

فاکتور فعالسازی رونویسی ۶ Activating : ATF6) transcription factor 6)

یک پروتئین ترانس ممبر ان نوع دو با دومین N ترمینال سیتوپلاسمی، حاوی یک موتیف اتصال به DNA و یک دومین -C ترمینال درون لومن شبکه آندوپلاسمی می باشد که به پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ متصل می باشد. فاکتور فعالسازی رونویسی۶ بیان ژنهای مسیر تخریب پروتئینها وابسته به شبکه آندوپلاسمی :ERAD) Endoplasmic reticulum associated protein degradation) را تنظیم می کند. در پستانداران دو همولوگ از فاکتور فعالسازی رونویسی۶ وجود دارد: نوع آلفا (90 KD) و نوع بتا(110KD) که هردو درون شبکه آندوپلاسمی سنتز شده ودر طی پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی توسط پروتئولیز درون غشایی فعال می شوند (۱۸, ۲۷).

استرس شبکه آندوپلاسمی باعث خروج فاکتور فعالسازی رونویسی۶ نوع آلفا از شبکه آندوپلاسمی به شبکه گلژی می شود . جایی که برش پروتئولیتیک فاکتور فعالسازی رونویسی۶ آلفا توسط پروتئازهای SP1 و SP2 (Specificity Protein) رخ می دهد و یک فرم فعال آزاد غشایی یعنی فاکتور فعالسازی رونویسی ۶ رها تولید می شود و به هسته انتقال می یابد که باعث رونویسی ژنهای اصلی دخیل در تا خوردگی پروتئین و مسیر تخریب پروتئین وابسته به شبکه آندوپلاسمی می شود. وقتی فرم های پیش ساز متصل به غشای شبکه آندوپلاسمی از فاکتور فعالسازی

رونویسی۶ آلفا و بتا طی استرس شبکه آندوپلاسمی جدا می شوند و نیمه های N ترمینالشان به فاکتورهای رونویسی محلول تبدیل می شوند، این فاکتورهای رونویسی فعال شده و در پروموتر ژنهای هدف، با اتصال مستقیم به عنصرپاسخ به استرس شبکه آندوپلاسمی ،بیان ژنهای مسیر پاسخ پروتئینهای تا نخورده را تنظیم می کند (۲۸-۳۰).

نقش دوگانه مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده در پیشرفت سرطان

درحین افزایش رشد وتکثیر سلولهای توموری افزایش فعالیت شبکه آندوپلاسمی به منظورسرعت بخشیدن به تا خوردن مناسب پروتئین ها و نقل وانتقال درون سلولی آنها دیده می شود. رشد بی رویه سلولها سبب هایپوکسی، قحطی، استرس اکسیداتیو، کاهش کلسیم سلولی ودرنهایت منجر به ایجاد استرس در شبکه آندوپلاسمی می گردد و باعث شروع مسیر جبرانی پاسخ پروتئین های تا نخورده (UPR : Unfold protein response) می گردد. این مسیرمانند یک تیغه دولبه عمل میکند به این صورت که:

۱. شرایط را به سمت نرمال پیش می برد و سبب توقف ترجمه و پروتئین سازی و افزایش تولید چاپرونها برای تصحیح تاخوردگی مناسب پروتیینهای تجمع یافته می شود

۲. راه اندازی مسیر مرگ سلولی از هر دومسیر وابسته وغیروابسته به میتوکندری و در نهایت فعال کردن کاسپازهای درون سلول (۳۱, ۳۲).

درکنار مسیر پاسخ پروتئینهای تا نخورده مسیر تخریب پروتئینها وابسته به شبکه آندوپلاسمی

ERAD: Endoplasmic reticulum associated protein degradation))نیز به راه می افتد که مسئول تخریب کامل پروتئین های تانخورده است که آنها را شناسایی و پلی یوبی کوئتینه می کند و باعث تخریب آنها در پروتئازوم می گردد. در تخریب پروتیینهای تجمع یافته دو مسیر به راه می افتد، پروتئازوم و اتوفاژی. که فعال شدن اتوفاژی پس از استرس شبکه آندوپلاسمی ۲ پیامد دارد: ۱. حفظ و محافظت از سلول و ۲.کشندگی سلول. هدف درمانی امروز بردن این مسیر به سمت مرگ سلولی است تا به

استرس شبکه آندوپلاسمی و مسیر پاسخ پروتئینهای تا نخورده در سرطان

دارو پاسخ بهینه داده شود. تحریک مداوم و استرس طولانی شبکه آندوپلاسمی مسیر اتوفاژی و مسیر پاسخ پروتئینهای تا نخورده را به سمت مرگ سلولی (Apoptosis)سوق می دهد (۱۲, ۳۳). زمانیکه پروتیین های تا نخورده تجمع می یابند سبب افزایش بیان و اتصال به چاپرون اصلی درشبکه آندوپلاسمی به نام پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ می گردد و باعث جدایی این پروتیین از سنسورهای غشایی روی شبکه آندوپلاسمی شامل ۳ پروتئین خاص می شود که بعنوان سه بازوی اصلی در راه اندازی مسیر پاسخ پروتئین های تا نخورده مطرح می باشند :

IRE-1	inositol requiring enzyme-1
ATF-6	activating transcription factor-6
PERK	pancreatic ER kinase (PKR-) like ER kinases

در ابتدا بعد از جدایی پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ ابتدا فاکتور آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی سپس به ترتیب فاکتور فعالسازی رونویسی ۶ و آنزیم نیازمند اینوزیتول فعال می شود. فاکتور آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی سبب فسفریلاسیون فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی۲ و توقف سنتز برخی پروتئین ها می شود، از طرف دیگر فاکتور فعالسازی رونویسی۶ بوسیله پروتئولیز (S1p, S2p) از دستگاه گلژی جدا می گردد و با ورود به هسته سبب رونویسی از ژن های مختلف از جمله فاکتور آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی و چاپرونهایی مانند فاکتور رونویسی پروتئین متصل شونده به جعبه X می گردد کهmRNA آن نیاز به

اسپلایسینگ خاص درون سیتوپلاسم دارد که توسط فعالیت دوگانه سرین ترئونین کینازو اندوریبونوکلئازی فاکتور رونویسی آنزیم نیازمند اینوزیتول صورت می گیرد. فاکتور رونویسی آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی دارای دو عملکرد خاص میباشد از طرفی با فعال کردن فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی۲ و توقف سنتز پروتئینها و از سوی دیگر فعال کردن پروتئین CHOP (C/EBP homologous protein) و متعاقب آن فعال شدن رسپتور مرگ سلولی ۵ (DR5:Death receptor 5) و متوقف کننده رشد و آسیب ماده ژنتیکی۱۵۳ (GADD153: Growth arrest and DNA damage 153)نقش دوگانه در تغییر وضعیت سلول از حالت پیش حفاظتی و مراقبتی به پیش مرگ سلولی و پیش آپوپتوتیک و راه اندازی آبشار آنزیمهای کاسپاز را دارد (۳۴-۳۶).

مسیر پاسخی پروتئین های تا نخورده اغلب در شرایط سرطانی افزایش پیدا می کند که در بقای سلولی اهمیت دارد و می تواند به عنوان یک هدف درمانی مورد استفاده قرار بگیرد. این مسیر می تواند هردو اثر محافظتی و تخریبی را روی بقای سلولی در سلول های سرطانی را اعمال کند. دراکثر سلول های نرمال برعکس سلولهای سرطانی مسیر پاسخ پروتئین های تا نخورده چندان فعال نیست و این موضوع یک مزیت در درمان به حساب می اید به طوری که با هدف قرار دادن این مسیر بتوان بطور اختصاصی تنها بر سلولهای سرطانی تاثیر بهینه داشت (۳۷).

نقش کلیدی مسیر سیگنالینگ استرس شبکه آندوپلاسمی در گسترش سرطان ابتدا در سال ۲۰۰۴ پیشنهاد شد و در حال حاضر بطور عمده توسط علم پزشکی پذیرفته شده است. مشخصه پیشرفت سرطان، رشد کنترل نشده و تکثیر سلول های تغییر شکل داده شده است که با کمبود اکسیژن و گلوکز محیط تومور همراه است. بنابراین تعجب آور نیست که فعال شدن مسیر پاسخ پروتئین های تا نخورده نشان دهنده یک مشخصه از سرطانهای مختلف انسانی باشد. در واقع فعالسازی مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده، سلول های سرطانی را قادر می سازد که در شرایط نامساعد محیطی زنده بمانند و بدین صورت منجر به مقاومت به داروهای شیمی درمانی می شود. مسیر پاسخ پروتئینهای تانخورده همچنین در رگ زایی تحریک شده توسط تومور دخالت دارد. به ویژه در تکثیر اولیه سلولی، زمانی که کمبود گلوکز و هایپوکسی می تواند رشد تومور را به خطر اندازد. سه بازوی مختلف مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده در انواع مختلف تومور و همچنین در مراحل مختلف تومور مانند رشد، تکثیر و مقاومت به درمان، اثرات متفاوتی دارند. به طور مثال مسیر سیگنالینگ فاکتور رونویسی آنزیم نیازمند اینوزیتول در طی شروع هپاتوسلولار کارسینوما ضروری است در حالی که فعالسازی فاکتور رونویسی آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی هنگامی که تومور ایجاد شده است مورد نیاز می باشد. استرس شبکه آندوپلاسمی مزمن در بسیاری از تومور ها دیده می شود و برای حفظ بقای سلولی و مقاومت درمانی مورد استفاده قرار می گیرد (۳۸, ۳۹).

سهم مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده در پاسخ به استرس شبکه آندوپلاسمی در تومور زایی مربوط به ویژگی سازگاری تطبیقی آن است . که به سلول های سرطانی توانایی مقابله با استرس را می دهد و باعث رشد ، تکثیر و مقاومت دارویی در انها می شود (۴۰). نقش اساسی استرس شبکه آندوپلاسمی در مقاومت به درمان سلولهای بنیادین سرطانی (Cancer stem cells) نشان داده است که مسیر های سیگنالینگ مختلف پاسخ پروتئینهای تا نخورده در این رده های سلولی فعال شده و مسئول بقای سلول به محرک استرس اعمال شده می باشند. مهار سه سنسور همراه با عوامل پیش مرگ سلول (Pro-death) می تواند حساسیت این سلولها به درمان را افزایش دهد.

مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده و هایپوکسی می توانند بطور مستقل از طریق تحریک بیان ژن VEGEF (Vascular endothelial growth factor) به واسطه مسیر های PERK/ATF4 و HIF1/2 باعث رگزایی شوند (۴۱). مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده با

افزایش ظرفیت تا خوردن پروتئین ها وافزایش مقاومت به داروهای ضد سرطانی می تواند حتی به عنوان یک عامل پیش سرطانی(Pro-tumorogenic) مورد استفاده قرار بگیرد.

به دو روش میتوان از مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده به عنوان یک استراتژی درمانی ضد سرطان استفاده کرد :

۱. بلاک کردن مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده که به دنبال استرس شبکه آندوپلاسمی به عنوان یک پاسخ بقا فعال شده است.

۲. بالا بردن استرس شبکه آندوپلاسمی بالاتر از حد آستانه در سلول های وابسته به مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده به طوری که سلول ها به سمت مرگ سوق داده شوند.

مکانیسم های مقاومت به درمان می تواند شامل کاهش جذب دارو، تغییر هدف دارو، القای مکانیسم های سم زدایی دارو، ترمیم اسیب های ناشی از دارو و عدم حساسیت به مرگ سلولی ناشی از دارو باشد (۱۲, ۳۱, ۳۲, ۴۲). همچنین مشاهده شده است که هیپوکسی، فاکتور رونویسی آنزیم نیازمند اینوزیتول را به عنوان سیگنال بقا در سلول های سرطانی فعال می کند. شاخه فاکتور رونویسی آنزیم نیازمند اینوزیتول / پروتئین باند شونده با جعبه 1X مربوط به مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده می تواند در ایجاد مقاومت به شیمی درمانی مهم باشد. مسیر سیگنالینگ فاکتور رونویسی آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی در بقای سلول سرطانی در پاسخ به شرایط هیپوکسی و گونه های فعال اکسیژن (ROS: Reactive oxygen species)نقش دارد (۴۳-۴۵). تعداد زیادی از مطالعات نشان می دهد که تاثیر پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ بر مقاومت دارویی عمدتاً شامل کاهش اثر آپوپتوز ناشی از دارو است. با این حال مکانیسم های دقیق مولکولی آن هنوز مشخص نشده است (۴۶-۵۰).

در شرایط هایپوکسی شدید و شیمی درمانی، فعال شدن مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده در سرطان بالای مری (Hypopharyngeal carcinoma) باعث افزایش بیان پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ همراه مقاومت به شیمی درمانی ناشی از هایپوکسی می شود (۵۱). از کار انداختن (knockdown) پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ در سلول های اندوتلیال آنها را به درمان دارویی حساس می کند که پنجره های فراوانی از نقش سنسورهای مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده در اثربخشی هر چه بیشتر داروهای درمانی سرطان باز می گشاید (۵۲, ۵۳). درمطالعه دیگری در سال ۲۰۰۷ سلولهای گلیوما تحت تیمار با مهارکننده مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئینهای تا نخورده یعنی اپی گالوکاتکین گالات (EGCG: Epigallocatechin gallate) که ناحیه اتصالی ATP به پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ را بلاک میکند در واقع مسیر حفاظتی وسازگاری را مهار و سلولها را به داروی خط اول درمانی یعنی تموزولومايد (TMZ : Temozolomide)حساس می کند(54).

کاهش پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ تکثیر سلولی را مهار می کند و اپوپتوز را تحت درمان با سیس پلاتین (cisplatin)با شرایط هایپوکسی شدید افزایش می دهد.این نشان می دهد که پروتئین تنظیم شونده با گلوکز ۷۸ مقاومت سلول های سرطانی به سیس پلاتین (cisplatin) در پاسخ به هایپوکسی شدید را تنظیم می کند (۵۱, ۵۵). درمان های مختلف ضد سرطان از جمله انهایی که استرس شبکه آندوپلاسمی را تحریک می کند و اتوفاژی را در سلولهای توموری فعال می کند، پیشنهاد شده که باعث مرگ سلول های سرطانی می شود یا به عنوان مکانیسم مقاومت به شیمی درمانی مطرح می شود (۴۴, ۵۶).

نتیجه گیری

استرس شبکه آندوپلاسمی و به دنبال آن پاسخ پروتئین های تا نخورده نقش بسیار چشمگیری در حفظ هموستاز درون سلولی ایفا می کند. این مسیرهای سیگنالینگ مانند یک تیغه دولبه عمل می کنند به طوریکه استرس

کوتاه مدت با شدت کم سبب مقاومت سلولی در برابر استرس از طریق بازوهای مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین های تا نخورده شامل آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی، فاکتور فعالسازی رونویسی ۶ و آنزیم نیازمند اینوزیتول می شود که نقش در راه اندازی بازوهای انطباقی و حفاظتی و نجات سلولی دارد. درحالیکه استرس طولانی مدت و با شدت گسترده موجب راه اندازی مسیر های منجر به مرگ سلولی می گردد. اخیراً تلاشهای بسیار گسترده ای در دستکاریهای مسیر استرس شبکه آندوپلاسمی و پاسخ پروتئین های تا نخورده در بیماری های متفاوت بالاخص سرطان در حال انجام است. هدف قراردادن این مسیر در کنترل بیماریهایی مانند سرطان از دو طریق حاصل می گردد ۱) مهار مسیر پاسخ پروتئینهای تا نخورده به طور کامل به منظور جلوگیری از رشد و تکثیر سلولهای سرطانی که از این مسیر برای بقای خود در شرایط استرس زا استفاده می کنند ۲) هدف قرار دادن این مسیر به منظور انباشته شدن هر چه بیشتر پروتئین های بد تاشده و تا نخورده درون سلول و فعال بودن مداوم بازوهای عملکردی مسیر پاسخی پروتئینهای تا نخورده به منظور سوق دادن سلولهای سرطانی به سمت مرگ برنامه ریزی شده سلولها. از آنجائیکه درسلولهای نرمال برعکس سلولهای سرطانی مسیر پاسخ پروتئین های تا نخورده چندان فعال نیست و این موضوع یک مزیت در درمان سرطان است که با هدف قرار دادن ملکولهای تنظیمی این مسیر بتوان بطور اختصاصی تنها بر سلولهای سرطانی تاثیر بهینه گذاشته شود و از رشد افسارگسیخته سلولهای سرطانی جلوگیری کرد.

legend- این تصویر مسیر سیگنالینگ پاسخ پروتئین تانخورده با جزئیات شرح داده شده است (۵۷). پاسخ پروتئین تا نخورده توسط سه سنسور استرس که روی غشای شبکه آندوپلاسمی قرار دارند، تحت عنوان آنزیم نیازمند اینوزیتول IRE-1 : Inositol –requiring enzyme) آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی (PERK: Pancreatic endoplasmic reticulum kinase)و فاکتور فعال شده رونویسی۶ (ATF-6: Activation transcription factor -6) ، کنترل می شود. آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی، فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی ۲ را فسفریله می کند که منجر به سرکوب ترجمه پروتئین می شود. فاکتور آغازین ترجمه یوکاریوتی۲ فسفریله شده، فاکتور فعال شده رونویسی ۴ (ATF-4 :Activating transcription factor 4) را فعال می کند ، به عنوان سرکوب کننده و فعال کننده رونویسی ژن های متعدد عمل می کند و در فرآیندهای بیولوژیکی شرکت می نماید.

آنزیم نیازمند اینوزیتول – IRE-1 : Inositol (requiring enzyme) باعث تغییر و فعال شدن فاکتور رونویسی پروتئین متصل شونده به جعبه X XBP1 : (X-box-binding protein) می شود تا بتواند برای تنظیم بیان ژن های دخیل در فرآیند تخریب پروتئینها وابسته به شبکه آندوپلاسمی ERAD: Endoplasmic (reticulum associated protein degradation) و سایر ژنهای مسئول تاخوردگی پروتئین و مسیرهای ترشحی، در هسته قرار گیرد. فاکتور فعالسازی رونویسی۶ باید به گلژی انتقال یابد تا توسط پروتئاز های SP1 و SP2 فعال شود. سپس قطعات فاکتور فعالسازی رونویسی۶ (50KD) به عنوان یک فاکتور رونویسی به هسته منتقل می شوند. تمامی این سه مسیر منجر به تنظیم چاپرون ها و اهداف اختصاصی مربوطه (همانطور که در شکل نشان داده شده) برای مقابله با استرس شبکه آندوپلاسمی و حفظ هموستاز می گردد.

منابع

1. Ozgur R, Uzilday B, Iwata Y, Koizumi N, Turkan I. Interplay between unfolded protein response and reactive oxygen species: a dynamic duo. Journal of experimental botany. 2018:ery040.

2. Manalo RVM, Medina PMB. The endoplasmic reticulum stress response in disease pathogenesis and pathophysiology. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2017.

3. Schröder M. Endoplasmic reticulum stress responses. Cellular and molecular life sciences. 2008;65(6):862-94.

4. Kapoor A, Sanyal AJ. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response. Clinics in liver disease. 2009;13(4):581-90.

5. Salminen A, Kaarniranta K. ER stress and hormetic regulation of the aging process. Ageing research reviews. 2010;9(3):211-7.

6. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. Nature reviews Drug discovery. 2008;7(12):1013.

7. Kim SR, Lee YC. Endoplasmic reticulum stress and the related signaling networks in severe asthma. Allergy, asthma & immunology research. 2015;7(2):106-17.

8. Kelsen SG. The unfolded protein response in chronic obstructive pulmonary disease. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(Supplement 2):S138-S45.

9. Wang M, Wey S, Zhang Y, Ye R, Lee AS. Role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in development, cancer, and neurological disorders. Antioxidants & redox signaling. 2009;11(9):2307-16.

10. Regulation H. The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to. science. 2011;1209038(1081):334.

11. Lindholm D, Korhonen L, Eriksson O, Kõks S. Recent insights into the role of unfolded protein response in ER stress in health and disease. Frontiers in cell and developmental biology. 2017;5:48.

12. Senft D, Ze'ev AR. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response. Trends in biochemical sciences. 2015;40(3):141-8.

13. Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. Nature Reviews Nephrology. 2017;13(11):681.

14. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. Nature reviews Molecular cell biology. 2007;8(7):519.

15. Doultsinos D, Avril T, Lhomond S, Dejeans N, Guédat P, Chevet E. Control of the unfolded protein response in health and disease. SLAS DISCOVERY: Advancing Life Sciences R&D. 2017;22(7):787-800.

16. Gopal U, Pizzo SV. The Endoplasmic Reticulum Chaperone GRP78 Also Functions as a Cell Surface Signaling Receptor. Cell Surface GRP78, a New Paradigm in Signal Transduction Biology: Elsevier; 2018. p. 9-40.

17. Corazzari M, Gagliardi M, Fimia GM, Piacentini M. Endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response, and

18. Chevet E, Hetz C, Samali A. Endoplasmic reticulum stress–activated cell reprogramming in oncogenesis. Cancer discovery. 2015;5(6):586-97.

19. Raven JF, Baltzis D, Wang S, Mounir Z, Papadakis AI, Gao HQ, et al. PKR and PKR-like endoplasmic reticulum kinase induce the proteasome-dependent degradation of cyclin D1 via a mechanism requiring eukaryotic initiation factor 2α phosphorylation. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(6):3097-108.

20. Molina-Ruiz FJ, González R, Rodríguez-Hernández MA, Navarro-Villarán E, Padillo FJ, Muntané J. Antitumoral activity of Sorafenib in hepatocellular Carcinoma: effects on cell survival and death pathways, cell metabolism reprogramming, and on nitrosative and oxidative str. Critical Reviews™ in Oncogenesis.

21. McQuiston A, Diehl JA. Recent insights into PERK-dependent signaling from the stressed endoplasmic reticulum. F1000Research. 2017;6.

22. Lin JH, Li H, Yasumura D, Cohen HR, Zhang C, Panning B, et al. IRE1 signaling affects cell fate during the unfolded protein response. science. 2007;318(5852):944-9.

23. Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P. Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. PloS one. 2009;4(1):e4170.

24. Rahmati M, Amanpour S, Kharman-Biz A, Moosavi MA. Endoplasmic Reticulum Stress as a Therapeutic Target in Cancer: A mini review. Basic & Clinical Cancer Research. 2017;9(2):38-48.

25. Drogat B, Auguste P, Nguyen DT, Bouchecareilh M, Pineau R, Nalbantoglu J, et al. IRE1 signaling is essential for ischemia-induced vascular endothelial growth factor-A expression and contributes to angiogenesis and tumor growth in vivo. Cancer research. 2007;67(14):6700-7.

26. Maurel M, Chevet E, Tavernier J, Gerlo S. Getting RIDD of RNA: IRE1 in cell fate regulation. Trends in biochemical sciences. 2014;39(5):245-54.

27. Agostinis P, Afshin S. Endoplasmic reticulum stress in health and disease: Springer Science & Business Media; 2012.

28. Nadanaka S, Okada T, Yoshida H, Mori K. Role of disulfide bridges formed in the luminal domain of ATF6 in sensing endoplasmic reticulum stress. Molecular and cellular biology. 2007;27(3):1027-43.

29. Yuan K, He H-H, Zhang C-Z, Li X-Y, Weng S-P, He J-G, et al. Litopenaeus vannamei activating transcription factor 6 alpha gene involvement in ER-stress response and white spot symptom virus infection. Fish & shellfish immunology. 2017;70:129-39.

30. Forouhan M, Mori K, Boot-Handford R. Paradoxical roles of ATF6α and ATF6β in modulating disease severity

caused by mutations in collagen X. Matrix Biology. 2018.

31. Li X, Zhang K, Li Z. Unfolded protein response in cancer: the physician's perspective. Journal of hematology & oncology. 2011;4(1):8.

32. Yorimitsu T, Nair U, Yang Z, Klionsky DJ. ER stress triggers autophagy. Journal of Biological Chemistry. 2006.

33. Gaist D, Andersen L, Hallas J, Sørensen HT, Schrøder H, Friis S. Use of statins and risk of glioma: a nationwide case–control study in Denmark. British journal of cancer. 2013;108(3):715.

34. Yan Y, Xu Z, Dai S, Qian L, Sun L, Gong Z. Targeting autophagy to sensitive glioma to temozolomide treatment. Journal of experimental & clinical cancer research. 2016;35(1):23.

35. Clarke R, Cook KL, Hu R, Facey CO, Tavassoly I, Schwartz JL, et al. Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response, autophagy, and the integrated regulation of breast cancer cell fate. Cancer research. 2012;72(6):1321-31.

36. Bertolotti A, Zhang Y, Hendershot LM, Harding HP, Ron D. Dynamic interaction of BiP and ER stress transducers in the unfolded-protein response. Nature cell biology. 2000;2(6):326.

37. Verfaillie T, Garg AD, Agostinis P. Targeting ER stress induced apoptosis and inflammation in cancer. Cancer letters. 2013;332(2):249-64.

38. Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2015;10:173-94.

39. Wang Y, Wang JH, Zhang XL, Wang XL, Yang L. Endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 78 in gastric cancer: An emerging biomarker. Oncology Letters.

40. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. science. 2011;334(6059):1081-6.

41. 41. Corazzari M, Rapino F, Ciccosanti F, Giglio P, Antonioli M, Conti B, et al. Oncogenic BRAF induces chronic ER stress condition resulting in increased basal autophagy and apoptotic resistance of cutaneous melanoma. Cell death and differentiation. 2015;22(6):946.

42. Hill DS, Lovat PE, Haass NK. Induction of endoplasmic reticulum stress as a strategy for melanoma therapy: is there a future? Melanoma Management. 2014;1(2):127-37.

43. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Annual review of medicine. 2002;53(1):615-27.

44. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. Nature Reviews Cancer. 2013;13(10):714.

45. Longley D, Johnston P. Molecular mechanisms of drug resistance. The Journal of Pathology: A Journal of the

of hypopharyngeal carcinoma cells to cisplatin induced by unfolded protein in response to severe hypoxia. Oncology Letters. 2014;7(3):685-92.

52. Lee AS. GRP78 induction in cancer: therapeutic and prognostic implications. Cancer research. 2007;67(8):3496-9.

53. Visioli F, Wang Y, Alam GN, Ning Y, Rados PV, Nör JE, et al. Glucose-regulated protein 78 (Grp78) confers chemoresistance to tumor endothelial cells under acidic stress. PloS one. 2014;9(6):e101053.

54. Pyrko P, Schönthal AH, Hofman FM, Chen TC, Lee AS. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP as a novel target for increasing chemosensitivity in malignant gliomas. Cancer research. 2007;67(20):9809-16.

55. Piton N, Wason J, Colasse É, Cornic M, Lemoine F, Le Pessot F, et al. Endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response and development of colon adenocarcinoma. Virchows Archiv. 2016;469(2):145-54.

56. Salazar M, Hernández-Tiedra S, Torres S, Lorente M, Guzmán M, Velasco G. Detecting autophagy in response to ER stress signals in cancer. Methods in enzymology: Elsevier; 2011. p. 297-317.

57. Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. Nature Reviews Neurology. 2017;13(8):477.

Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2005;205(2):275-92.

46. Fu Y, Li J, Lee AS. GRP78/BiP inhibits endoplasmic reticulum BIK and protects human breast cancer cells against estrogen starvation–induced apoptosis. Cancer research. 2007;67(8):3734-40.

47. Hu R, Warri A, Jin L, Zwart A, Riggins RB, Clarke R. NFκB Signaling is required for XBP1 (U and S) Mediated Effects on Antiestrogen Responsiveness and Cell Fate Decisions in Breast Cancer. Molecular and cellular biology. 2014:MCB. 00847-14.

48. Yeung B, Kwan B, He Q, Lee A, Liu J, Wong A. Glucose-regulated protein 78 as a novel effector of BRCA1 for inhibiting stress-induced apoptosis. Oncogene. 2008;27(53):6782.

49. Fujimoto A, Kawana K, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Nakamura H, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis. Oncotarget. 2016;7(32):51854.

50. Ranganathan AC, Adam AP, Zhang L, Aguirre-Ghiso JA. Tumor cell dormancy induced by p38SAPK and ER-stress signaling: an adaptive advantage for metastatic cells? Cancer biology & therapy. 2006;5(7):729-35.

51. Pi L, Li X, Song Q, Shen Y, Lu X, Di B. Knockdown of glucose-regulated protein 78 abrogates chemoresistance

Cite this article as:
Mokaram P, Dastghaib S, Siri M, Rezayi S. Evaluation of Endoplasmic Reticulum Stress Mechanism and Unfold Protein Response Signaling in Cancer. Sadra Med Sci J 2018; 6(4): 317-330.