بیومولکولی به نام سسترین

● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، عضو هیات علمی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● هلیا زمانی محمودی

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

● دکتر نگین داودی

دانشجوی دکترای تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

❑ چکیده

سسترین ها (Sesns)، پروتئین‌های متابولیک القاء کننده استرس بسیار حفاظت شده، برای محافظت از ارگانیسم‌ها در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) و هیپوکسی شناخته شده‌اند. سسترین ها متابولیسم را عمدتاً از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) و مهار کمپلکس راپامایسین ۱ (mTORC1) تنظیم می‌کند. سسترین ها همچنین نقش محوری در فعال سازی اتوفاژی و مهار آپوپتوز در سلول‌های طبیعی ایفا می‌کند، در حالی که برعکس آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی ترویج می‌کند. عملکرد سسترین ها در بیماری‌هایی مانند اختلالات متابولیک، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان به طور گسترده در دهه‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، تعداد محدودی از بررسی‌ها وجود دارد که عملکردهای سسترین ها را در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های انسانی، به‌ویژه بیماری‌های سیستم اسکلتی عضلانی خلاصه کرده‌اند. به همین دلیل برای بهبود کیفیت زندگی، اندازه گیری سطوح پلاسمایی Sesn1، Sesn2 و Sesn3 به روش ایمونولوژیک ضروری است. یکی از اهداف این بررسی، بحث در مورد عملکردهای بیولوژیکی سسترین ها در فرآیند پاتوفیزیولوژیک و فنوتیپ بیماری‌ها است.

کلمات کلیدی: سسترین، کبد، قلب، ماهیچه اسکلتی

مقدمه: سسترین ها[1]، پروتئین‌های متابولیکی القاء کننده استرس بسیار حفاظت شده، برای محافظت از ارگانیسم‌ها در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، گرسنگی، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER)[2] و هیپوکسی[3] شناخته شده‌اند. Sesns متابولیسم را عمدتاً از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به AMP[4] (AMPK) و مهار هدف مکانیکی کمپلکس راپامایسین ۱[5] (mTORC1) تنظیم می‌کند.

1- Sesns

2 -Endoplasmic reticulum

3- Hypoxia

4- AMP-activated protein kinase

5- Mechanistic target of rapamycin complex 1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

Sesns همچنین نقش محوری در فعال سازی اتوفاژی[6] و مهار آپوپتوز[7] در سلول‌های طبیعی ایفا می‌کند، در حالی که برعکس آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی ترویج می‌کند. عملکرد Sesns در بیماری‌هایی مانند اختلالات متابولیک، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان به طور گسترده در دهه‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، تعداد محدودی از بررسی‌ها وجود دارد که عملکردهای Sesns را در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک بیماری‌های انسانی، به‌ویژه بیماری‌های سیستم اسکلتی عضلانی خلاصه کرده‌اند.

Sesns شامل یک خانواده از پروتئین‌های حفاظت‌شده تکاملی هستند که به طور کلی در حیوانات یافت می‌شود. آن‌ها توسط ژن‌هایی کدگذاری می‌شوند که در سلول‌هایی که در معرض انواع استرس‌ها از جمله استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، هیپوکسی و گرسنگی قرار دارند بیان می‌شوند. مهره داران سه Sesns مجزا (SESN1،SESN2 و SESN3) را بیان می‌کنند (۳،۴). SESN1 عضوی از خانواده توقف رشد و ژن القاکننده آسیب DNA(GADD)[8] است و در همه جا در بافت‌های انسانی، بیشتر در ماهیچه‌های اسکلتی، قلب، کبد و مغز بیان می‌شود (۵). SESN2 که به عنوان ژن القایی هیپوکسی شناخته می‌شود، در شرایط هیپوکسی و همچنین استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، عوامل استرس‌زا شبکه آندوپلاسمی، گرسنگی و رژیم غذایی پرچرب در سلول‌ها تنظیم می‌شود. همچنین به عنوان یک حسگر کلیدی لوسین برای مسیر mTORC1 در سلول‌های پستانداران شناسایی شده است (۱،۲). SESN2 به شدت در کلیه، ریه‌ها، لکوسیت ها، کبد، دستگاه گوارش و مغز بیان می‌شود (۵). SESN1 و SESN2 توسط پروتئین p53 سرکوبگر تومور تنظیم می‌شوند، در حالی که SESN3، کمتر گزارش شده از خانواده و عمدتاً توسط فاکتورهای رونویسی FoxO[9] فعال می‌شود. SESN3 در مغز، کلیه، روده بزرگ، روده کوچک، کبد و ماهیچه‌های اسکلتی به شدت بیان می‌شود. در فیزیولوژی طبیعی و هموستاز اندام‌ها، Sesns فرآیندهای سلولی مهمی از جمله رشد بافت، پاسخ آنتی اکسیدانی، هومئوستاز متابولیک، سنجش مواد مغذی، اتوفاژی، سنتز پروتئین و آسیب شناسی های مرتبط با سن را کنترل می‌کنند. مسیرهای مختلفی در مکانیسم‌های این فرآیندها دخیل هستند، مانند مسیر AMPK/mTORC1، مسیر GATOR-Rags[10]، مسیر Keap1[11] -Nrf2 و مسیر mTORC2-AKT. ساختارها، تنظیم کننده‌ها و عملکردهای Sesns انسانی در جدول ۱ خلاصه شده است (۱).

Sestrins	Transcript variant	Crystal structure	Regulators	Functions
hSesn1	3 (~ 48,55,68 kDa)	Unknown (composed mostly of α-helical regions)	p53, FoXO	① Inhibition of ROS ② Nutrition sensing (amino acid, glucose, leucine) ③ Inhibition of mTORC1 ④ Induction of autophagy
hSesn2	1 (~ 60 kDa)	Two-fold pseudosymmetry with 3 subdomains	p53, Nrf2, ATF4, C/EBPβ, JNK/c-Jun, AP-1, HIF1	① Inhibition of ROS, DNA damage, and ER stress ② Nutrition sensing (amino acid, glucose, leucine) ③ Inhibition of cell growth and mTORC1 ④ Induction of autophagy ⑤ Maintaining homeostasis of glucose, insulin, fatty acid, and triglyceride
hSesn3	2 (44,53 kDa)	Unknown	AP-1, FoxO1, FoxO3	① Inhibition of ROS ② Nutrition sensing (amino acid, glucose, and leucine) ③ Regulation of mTORC1/mTORC2/PKB ④ Induction of autophagy ⑤ Maintaining homeostasis of glucose, insulin

جدول ۱ ساختارها، تنظیم کننده‌ها و عملکردهای سسترین های انسانی

Sesns که به‌عنوان ژن‌های مهم ضد پیری و تنظیم‌کننده‌های ذره‌های اکسیژن دار واکنش پذیر[12](ROS) و کمپلکس راپامایسین ۱[13] اهداف پستانداران

6- Autophagy
7- Apoptosis
8- Growth arrest and DNA damage-inducible genes
9- Forkhead box protein O
10- GTPase-activating protein (GAP) activity toward Rags
11- Kelch-like ECH-associated protein 1
12- Reactive oxygen species - chemically reactive molecules containing oxygen, natural byproducts of metabolism that can damage cellular macromolecules, depending on localization and quantity, but also important for cell signaling and homeostasis
13-Rapamycin 1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

(mTORC1) شناسایی شده‌اند، با بسیاری از بیماری‌های مرتبط با افزایش سن، از جمله بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs)[14]، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، بیماری‌های مزمن تنفسی، دژنراسیون دیسک بین مهره‌ای (IDD)[15]، سارکوپنی[16] و غیره مرتبط هستند (۱). Sesns همچنین به عنوان تنظیم کننده هومئوستاز سلولی، با بیماری‌هایی مانند دیابت، چاقی، آپنه انسدادی خواب (OSA)[17]، درد نوروپاتیک، صرع و آرتروز نیز مرتبط است (۱).

❑ عملکردهای بیولوژیکی Sesns در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک انسان

استرس ژنوتوکسیک

استرس ژنوتوکسیک برای افزایش پیری و فعال کردن آسیب DNA از طریق جهش یابی ثباتی ژنومی پیشنهاد می‌شود. همچنین، این یک چالش رایج برای سلول‌هایی است که در معرض عوامل سمی، از جمله اشعه ماوراء بنفش، عوامل شیمی درمانی، پرتوهای یونیزه کننده و تولید بیش از حد مولکول‌های بسیار واکنش پذیر مانند ROS، محصولات پراکسیداسیون لیپیدی و عوامل آلکیله کننده DNA هستند. SESN1 و SESN2 هر دو می‌توانند به استرس ژنوتوکسیک به روشی وابسته به p53 پاسخ دهند (۱). توانایی SESN1/2 برای محافظت از سلول‌ها در برابر آسیب DNA ممکن است به فعالیت ردوکس و توانایی مستقل از اکسیداسیون و کاهش آن ها در مهار سیگنال دهی mTOR نسبت داده شود (۶). علاوه بر این، Sesn2 می‌تواند با فعال‌سازی AMPK و مهار سیگنال‌دهی mTOR[18]، انرژی حاصل از ترجمه پروتئین و سنتز غشایی را برای ترمیم DNA ذخیره کند (۱).

❑ سرطان زایی

سرطان‌زایی یا تومورزایی می‌تواند با عدم تعادل بین پاسخ‌های درونی سلولی سلول‌های هدف و تغییرات در ریزمحیط تومور ناشی از استرس ژنوتوکسیک شروع شود و گسترش یابد (۱). با توجه به توانایی Sesns در مهار آسیب ژنوتوکسیک و مسیر mTOR انکوژنیک، نقش Sesns در سرطان زایی روشن می‌شود (۶). مطالعات در مورد سرطان روده بزرگ، کارسینوم ریه و آدنوکارسینوم ریه، عملکردهای سرکوب کننده تومور Sesns را ثابت کرده‌اند. در عین حال،Sesns در حفظ زنده ماندن سرطان‌ها در شرایط خاص نیز حیاتی هستند. این سرطان‌ها شامل کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC)[19]، ملانوم و کارسینوم سلولی کبدی می‌باشند. عملکرد انکوژنی Sesns ممکن است به محافظت آن‌ها در برابر استرس انرژی از طریق سیگنالینگ Akt و mTOR نسبت داده شود.

❑ پرخوری

پرخوری باعث ایجاد چاقی و سندرم‌های متابولیک مانند دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و افزایش سطح گلوکز خون می‌شود (۴). گزارش شده است که در مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ و چاقی، تولید سسترین در اندام‌هایی مانند ماهیچه، بافت چربی و کبد القا می‌شود (۱). مطالعات نشان داده‌اند که SESN3 از موش‌های تغذیه شده با چربی بالا در برابر مقاومت به انسولین از طریق مسیر Akt/ mTORC2[20] محافظت می‌کند. بنابراین، شواهد

14- Cardio vascular diseases
15- Intervertebral disc degeneration
16- Sarcopenia
17- Obstructive sleep apnea
18- Mammalian target of rapamycin
19- Squamous cell carcinoma
20- Mechanistic target of rapamycin complex 2

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

نشـــان می‌دهد که Sesns در حفظ هومئوســـتاز متابولیک و محافظت در برابر تغذیه بیش از حد ضروری است (۱).

❑ هیپوکسی

هیپوکسی یکی از شدیدترین آسیب‌های متابولیک است که با انواع شرایط پاتولوژیک مانند فشار خون شریانی ریوی، آریتمی، انســفالوپاتی هیپوکسیک-ایســکمیک [۲۱](HIE)، آسیب ایسکمی میوکارد و سرطان همراه است (۱).SESN1 و SESN2 را می‌توان با هیپوکســی در بسیاری از رده‌های سلولی سرطان انسان القا کرد (۴). مسیرها در بین ایزوفرم ها متفاوت است. SESN1 کاملاً به روشی وابسته به p53 فعال می‌شــود، در حالی که SESN2 می‌تواند توسط هیپوکسی از طریق مســیر وابســته به HIF-1[۲۲] و مســیر مستقل از HIF-1 فعال شــود. مسیر PI3K [۲۳] /Akt نیز ممکن است در فرآیند رونویســی Sesn2 دخالت داشــته باشد.Sesns از بــدن در برابر شــرایط پاتولوژیک مرتبط با هیپوکســی محافظت می‌کند. مواد شــیمیایی مضر مانند ۲-دئوکســی گلوکز و متفورمین (یک بازدارنــده تنفس میتوکندریایی) بیــان SESN2 را تحریــک می‌کننــد. در مدل‌های موش هیپوکسیک-ایسکمیک، SESN2 تولید VEGF[۲۴] را مهار می‌کند و نفوذپذیری سد خونی مغزی را برای کاهش آسیب مغزی کاهش می‌دهد. مطالعات روی ســلول‌های ســرطان کولورکتــال و مدل‌های پیوند زنوگرافت موش نشــان داده کــه SESN2 با ترویج تخریــب HIF-1α از طریق تنظیم AMPK-PHD[۲۵]، تومورزایی را مهار می‌کند (۱).

❑ اختلال در تنظیم ایمنی

اختــلال در تنظیم ایمنی بــا انواع بیماری‌هــا از جمله عفونت‌ها و بدخیمی‌ها مرتبط است. اخیراً دخالت SESN2 در ســلول‌های ایمنــی شــامل ماکروفاژها، مونوســیت‌ها، سلول‌های T، سلول‌هایNK[۲۶] و سلول‌های B مورد مطالعه قرار گرفته اســت (۷). SESN2 ماکروفاژهــا را از آپوپتوز محافظت می‌کند و پاســخ التهابی بیش از حد ماکروفاژها را در بیماری‌هایــی مانند انفارکتوس میوکارد کاهش می‌دهد. مونوسیت ها همچنین می‌توانند توسط Sesn2 تنظیم شوند تا آسیب ناشــی از التهاب ناشــی از LPS[۲۷]، آترواسکلروز، وضعیــت گلوکز بالا، شــرایط با چربی بالا و سپســیس را کاهــش دهند. از نظر مکانیکــی، از بین رفتن SESN2 به طور قابل توجهی ترشــح ســیتوکین های پیش التهابی را افزایش می‌دهد، پلاریزاسیون مونوسیت ها را تنظیم می‌کند و جذب مونوســیت ها را به ســلول‌های اندوتلیال عروقی با کاهش ســیگنالینگ AMPK و مسیر استرس ER افزایش می‌دهد. علاوه بر این، SESN2 با فعال کردن میتوفاژی در مونوسیت ها برای مهار بیش فعال سازی التهابیNLRP3[۲۸]، هومئوستاز ایمنی را حفظ می‌کند (۱).

❑ نقش سسترین ها در بیماری‌های انسانی

Sesns، ســلول‌ها را در برابر عوامل استرس زای محیطی مختلف محافظت می‌کند و مسیر AMPK/mTORC1 را تنظیم می‌کند. علاوه بر این، Sesns متابولیســم سلولی و هومئوستاز سلولی را در هر دو حالت عادی و بیماری تنظیم می‌کند (۱).

❑ بیماری‌های قلبی عروقی

بیماری‌های عــروق کرونر، عامل اصلی مــرگ و میر در

21- Hypoxic-ischemic encephalopathy
22- Hypoxia-inducible factor 1
23- Phosphoinositide 3-kinase
24- Vascular endothelial growth factor
25- Prolyl hydroxylase
26- Natural killer
27- Lipopolysaccharide
28- Nod-like receptor family pyrin domain containing 3

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

سراسر جهان هستند. مطالعات نشان داده‌اند که Sesns نقش‌های محافظتی مهمی در قبال این بیماری‌ها از جمله تصلب شرایین[۲۹](AS)، انفارکتوس حاد میوکارد[۳۰](AMI)، نارسایی قلبی، فشار خون بالا، هیپرتروفی میوکارد، فیبریلاسیون دهلیزی و فیبروز میوکارد ایفا می‌کند (۱).

❑ بیماری‌های متابولیک

اختلالات متابولیک، مانند بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با چاقی، دیابت و بیماری کبد چرب غیر الکلی، با تنظیم AMPK و mTOR مشخص می‌شوند. نشان داده شده است که Sesns با تنظیم AMPK/mTORC1 نقش مهمی در کنترل متابولیک و هومئوستاز گلوکز دارد. در مقابل، اثرات SESN3 بر حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز احتمالاً با سیگنال دهی mTORC2-Akt با دخالت کمی AMPK مرتبط است. ایزوفرم های مختلف Sesns پاسخ‌های متفاوتی به اختلالات متابولیک دارند. مطالعات نشان داد که SESN2 در عضله، کبد و بافت چربی در مدل موش دیابت نوع ۲ و چاقی انباشته شد، در حالی که SESN1 در عضله اسکلتی و SESN3 در کبد و بافت چربی در بیماران دارای رژیم غذایی پرچرب و دیابتی‌ها کاهش یافت. فقدان SESN2 باعث افزایش پیشرفت دیابت، مقاومت به انسولین ناشی از چاقی و شدت هپاتوستاتوز ناشی از چاقی می‌شود. علاوه بر این، یک گزارش اخیر نشان داده که ورزش می‌تواند باعث القای SESN2 و افزایش حساسیت به انسولین از طریق اتوفاژی شود (۱).

❑ بیماری‌های سیستم عصبی

بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی و اختلالات عصبی با افزایش استرس اکسیداتیو و تجمع پروتئین‌های با ساختار نادرست مرتبط هستند. با توجه به عملکردهای بیولوژیکی آن ها در برابر اکسیداسیون و ترویج اتوفاژی، نقش‌های محافظتی Sesns به تدریج در بیماری‌های عصبی و اختلالات عصبی مورد توجه قرار می‌گیرد. شواهد نشان می‌دهند SESN1 و SESN3 در تنظیم سیستم عصبی نسبتاکم پیداهستند زیرا اکثر مطالعات بر SESN2 متمرکز شده‌اند. این امر مستلزم تحقیقات بیشتر در مورد عملکردهای بالقوه منحصر به فرد این دو پروتئین است (۱).

❑ بیماری‌های کبدی

کبد یک عضو فعال متابولیکی است که مستعد آسیب اکسیداتیو است. از آنجایی که Sesns به عنوان بازدارنده‌های کلیدی استرس اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شوند، نقش Sesns در بیماری‌های کبدی به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. Sesns با بیماری‌های مختلف کبدی، از جمله آسیب سلول‌های کبدی، هپاتیت، بیماری کبد چرب غیر الکلی[۳۱](NAFLD) و سرطان‌های کبد مانند کارسینوم سلول‌های کبدی[۳۲](HCC) مرتبط است (۱).

❑ بیماری‌های سیستم تنفسی

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که Sesns در بسیاری از بیماری‌های تنفسی مرتبط با استرس اکسیداتیو، از جمله بیماری انسدادی مزمن ریه[۳۳](COPD)، آسم، سندرم زجر تنفسی حاد[۳۴](ARDS)، OSA و آمفیزم ناشی از CS(Cigarette Smoke) دخالت دارند (۸).

SESN2 در ریه‌های بیماران COPD تنظیم می‌شود.

29- Atherosclerosis
30- Acute myocardial infarction
31- Nonalcoholic fatty liver disease
32- Hepatocellular carcinoma
33- Chronic obstructive pulmonary disease
34- Acute respiratory distress syndrome

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

این نتایج نشان می‌دهد که بیماران COPD ممکن است از آنتاگونیست های عملکرد Sesns بهره مند شوند (۱).

بازسازی راه هوایی یک عامل مهم مرتبط با شدت کاهش عملکرد ریه در COPD است. ژانگ و همکاران دریافتند که سطح سرمی SESN2 رابطه مثبتی با بازسازی راه هوایی دارد. این نشان می‌دهد که SESN2 ممکن است یک بیومارکر جدید برای ارزیابی پیش آگهی بیماران COPD باشد (۱).

یک مطالعه بالینی اخیر، رابطه بین SESN2 و آسم را نشان داد. هم در حین و هم بعد از تشدید آسم، سطح SESN2 افزایش یافت (۸). عدم تعادل بین استرس اکسیداتیو و فعالیت آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به آسم شدید ممکن است تغییر سطح Sesn را توجیه نماید (۱).

OSA با آپنه مکرر در طول خواب و هیپوکسی متناوب مشخص می‌شود که می‌تواند منجر به عوارض جدی از جمله بیماری عروق کرونر قلب، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، حوادث عروقی مغز و سکته شود. هیپوکسی متناوب و استرس اکسیداتیو ممکن است باعث این عوارض شود که منجر به تحقیقات روی پروتئین‌های القاء کننده استرس مانند Sesns شد. سطوح SESN2 پلاسما و ادرار در بیماران OSA افزایش می‌یابد و با شدت OSA مرتبط است، به این معنی که SESN2 می‌تواند نشانگر مهمی برای شدت OSA و تأثیر درمان باشد (۱).

❑ بیماری‌های سیستم ادراری

فرض بر این است که Sesns نقش میانجی عوامل استرس زا مانند استرس اکسیداتیو، ERs[۳۵]، اختلال عملکرد میتوکندری و اتوفاژی و همچنین کاهش التهاب و فیبروز، نقش محافظتی حیاتی در کلیه‌ها ایفا می‌کنند. در واقع، مطالعات نشان داده‌اند که SESN2 در آسیب حاد کلیه (AKI)[۳۶]، آسیب سلول‌های اپیتلیال جداری گلومرولی (PECs)[۳۷]، آسیب سلول‌های مزانژیال گلومرولی (MCs)[۳۸] و بیماری کلیوی دیابتی (DKD)[۳۹] نقش دارد (۱).

SESN2 در سلول‌های توبولی پروگزیمال در طی AKI القا شده تنظیم مثبت می‌شود، در حالی که بیان بیش از حد SESN2 باعث اتوفاژی در سلول‌های توبولی کلیوی می‌شود. کاهش بیان SESN2 در لوله‌های پروگزیمال کلیه باعث تولید بیش از حد ROS، فشار خون عروق کلیوی بالا و کم کاری کلیه می‌شود. این مکانیسم ممکن است به اثرات ضد آپوپتوز Sesns، تنظیم mTOR، فعال سازی AMPK/Nox4 و غیره مربوط باشد (۱).

DKD، یک عارضه شایع دیابت است که باعث بیماری کلیوی در مرحله نهایی می‌شود و علت اصلی بیماری مزمن کلیوی در سراسر جهان است. در مدل رده سلولی لوله پروگزیمال انسانی (HK-2)، بیان بیش از حد SESN2 انتقال اپیتلیال-مزانشیمی ناشی از DKD و استرس ER را سرکوب کرد که عملکرد درمانی SESN2 را در DKD نشان می‌دهد. علاوه بر این، گزارش شده است که SESN2 باعث بهبود اختلال عملکرد میتوکندری در پودوسیت ها در شرایط گلوکز بالا می‌شود (۱).

نقرس یک نوع شایع آرتریت است که به دلیل افزایش سطح اسید اوریک سرم (SUA)[۴۰] ایجاد می‌شود. SESN2 یکی از ژن‌هایی است که به طور بالقوه بر SUA تأثیر می‌گذارد و بینش‌هایی را در مورد عملکرد Sesns در پاتوژنز، درمان و پیشگیری از هیپراوریسمی/نقرس ارائه می‌کند (۱).

❑ بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی

سسترین ها در سلول‌های ایمنی متعدد مانند ماکروفاژها، مونوسیت ها، سلول‌های NK و لنفوسیت‌های T بیان

35- Estrogen receptors
36- Acute kidney injury
37- Glomerular parietal epithelial cells
38- Glomerular mesangial cells
39- Diabetic kidney disease
40- Elevated serum uric acid

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

می‌شوند. Sesns پاسخ التهابی را سرکوب می‌کند، ایمنی لنفوسیت T را مهار می‌کند و از بقای ماکروفاژها حمایت می‌کند. بیان Sesns ممکن است با فعال کردن AMPK، سرکوب سیگنال‌دهی mTORC1، مهار مسیر JNK، یا مهار NLRP3 از فعال‌سازی مداوم، بر عملکرد سلول‌های ایمنی تأثیر بگذارد (۱). سلول‌های NK-92 به دلیل قدرت تومورکشی بالا به طور گسترده‌ای برای ایمونوتراپی در سرطان استفاده می‌شوند. بیان بیش از حد SESN2 و SESN3 اثر تومورکشی سلول‌های NK-92 را مختل می‌کند، که نشان می‌دهد کاهش بیان Sesns ممکن است به درمان سرطان مبتنی بر سلول‌های NK-92 کمک کند (۱).

❑ سرطان

سرطان به شدت با استرس اکسیداتیو، جهش ژنی و اختلالات متابولیک مرتبط است. برخلاف سایر سلول‌ها، سلول‌های سرطانی شرایط استرس اکسیداتیو را ترجیح می‌دهند. گزارش شده است که بیش فعال سازی mTOR می‌تواند منجر به تومورزایی و پیشرفت تومور شود. بنابراین، به‌عنوان مهارکننده‌های ROS وmTOR، Sesns ممکن است فعالیت سرکوب کننده تومور را ایجاد کند و در تشخیص و درمان سرطان‌های متعدد استفاده شود. شواهد نشان می‌دهد که بیشتر انواع سرطان‌ها با تغییر قابل توجه بیان Sesn همراه هستند. Sesns می‌تواند رشد و تکثیر سلولی را در سرطان‌هایی مانند سرطان کولورکتال، کارسینوم ریه و سرطان آندومتر[41] سرکوب کند (۱).

❑ سسترین برای تشخیص بیماری

سطوح Sesns می‌تواند وضعیت بسیاری از بیماری‌ها را منعکس کند که می‌تواند به عنوان نشانگرهای زیستی ارزشمند برای تشخیص مورد استفاده قرار گیرد. به عنوان مثال، سطح SESN2 به عنوان نشانگر اولیه آتروژنز، CAD،OSA و سارکوپنی پیشنهاد شد. حساسیت و ویژگی SESN2 برای تشخیص OSA به ترتیب ۶۱/۹۰ درصد و ۹۰/۷۰ درصد بود که از نظر بالینی سطوح ارزشمندی هستند. علاوه بر این، SESN3 به عنوان یک نشانگر اختصاصی کولون ممکن است تشخیص بیماری حاد پیوند در مقابل میزبان (aGvHD)[42] را بهبود بخشد (۱). سطوح Sesns همچنین می‌تواند نشانگرهای پیش آگهی برای پیش بینی نتیجه درمان باشد. سطوح SESN2 پلاسما یا ادرار منعکس کننده شدت CAD،CHF، تنگی عروق کرونر، OSA و COPD گزارش شده است. سطوح SESN2 ممکن است نشانگرهای پیش آگهی مثبت در HCC،NSCLC و بیماری‌های عصبی مانند AD باشد. آن‌ها می‌توانند برای پیش بینی پیامدهای ضعیف برای بیماران مبتلا به CHF یا سرطان کولورکتال استفاده شوند. جدای از آن، SESN1 با حساسیت پرتوی فردی مرتبط است که می‌تواند برای پیش بینی سمیت پرتودرمانی برای سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرد (۱).

❑ سسترین برای درمان بیماری

مطالعات نشان داده‌اند که سسترین ها ممکن است اهداف دارویی جدید باشند. فعال‌کننده‌های Sesns با مولکول‌های کوچک ممکن است شرایط یا بیماری‌های پاتولوژیک مانند ایسکمی قلبی، اختلالات متابولیک، AD،PD، مشکلات عصبی ناشی از مواد شیمیایی، سرطان کولورکتال و آدنوکارسینوم ریه را معکوس کنند. آنتاگونیست‌ها و مهارکننده‌های Sesns یا داروهای siRNA که می‌توانند Sesns را از بین ببرند ممکن است برای بیماری‌هایی مانند آمفیزم ناشی از CS،COPD،SCC کارسینوم سلول‌های کبدی، سرطان تخمدان و ملانوم، مزایای درمانی داشته باشند. علاوه بر داروهای با اثرات مستقیم، Sesns می‌توانند برای طراحی درمان‌های کمکی نیز استفاده شوند. بر اساس یک مطالعه اخیر، SESN2 ممکن است یک هدف بالینی

41- EC - Endometrial cancer

42-Acute graft-versus-host disease

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

مؤثر برای سرطان کولورکتال در شیمی درمانی همراه با مکمل‌های غذایی باشند. داروهای پرواکسیدانی که اثر محافظتی SESN1 را در سلول‌های سرطانی گسترش می‌دهند، ممکن است فرصت‌های درمانی جدیدی را برای بیماران سرطانی دارای ژن جهش یافته TP53 فراهم کنند. داروهایی که اتوفاژی با واسطه Sesns را القا می‌کنند و رشد سلول‌های سرطانی را مهار می‌کنند، می‌توانند سلاح جدیدی در برابر سرطان‌هایی مانند سرطان مثانه انسان باشند (۱). مهم‌تر از آن، Sesns ممکن است هدف خوبی برای غلبه بر مقاومت داروهای ضد سرطان باشند، که یکی از موانع اصلی بر سر راه درمان سرطان است (۹).

صفحات سلولی اصلاح شده توسط Sesns ممکن است به عنوان یک داروی پیشگیرانه یا درمانی امیدوارکننده در برابر بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مانند سارکوپنی، سرطان‌ها، AD،PD و CAD عمل کنند. با این حال، مزایای تشخیصی و درمانی Sesns تنها زمانی به دست می‌آید که مسیرهای افزایش و کاهش آن که زیربنای اثرات بیولوژیکی آن‌ها هستند، به خوبی شناخته شوند (۱).

❑ سسترین برای پیشگیری از بیماری

Sesns از بیماری‌هایی مانند: بیماری ایسکمیک قلبی، دیابت، مقاومت به انسولین، چاقی و هیپراوریسمی/نقرس پیشگیری می‌کنند. سطوح Sesns در گردش خون بیماران مبتلا به فشار خون بالا نشان دادند که سسترین سرنخی برای پیشگیری از فشار خون بالینی فراهم می‌کند. SESN2 همچنین می‌تواند از عوارض مرتبط با بارداری جلوگیری کند، زیرا مشخص شده که تهاجم تروفوبلاست مختل، استرس ER و التهاب ناشی از پالمیتات را اصلاح می‌کند. بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی، کاهش سطح سرمی SESN2 را نشان دادند. بنابراین، اندازه گیری سطوح SESN2 ممکن است یک رویکرد مؤثر برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از نفروپاتی دیابتی باشد. دوکسوروبیسین، یک داروی شیمی درمانی بسیار کارآمد، با سمیت قلبی بالا همراه است که سسترین با اثرات مضر این دارو مقابله می‌کند (۱). محدودیت‌های غذایی می‌تواند طول عمر را افزایش دهد و سلامت را در گونه‌های مختلف بهبود بخشد. محدودیت اسیدهای آمینه ضروری خاص نقش کلیدی ایفا می‌کند، اما مکانیسم‌های مولکولی و سلولی آن هنوز مبهم هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Sesns ممکن است با تنظیم مسیر mTOR و اتوفاژی، پیوند بین اسیدهای آمینه رژیم غذایی، عملکرد سلول‌های بنیادی روده، سلامت روده و طول عمر مرتبط باشد که می‌تواند سرنخ دیگری را برای پیشگیری از بیماری‌های انسانی ارائه دهد (۱).

❑ نقش پروتئین سسترین ۲ در سرکوب تومور و تومورزایی

سرطان دسته‌ای از بیماری‌های بدخیم است که در آن تکثیر سلولی و بقای آن کنترل نشده است. سرطان دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان پس از بیماری‌های قلبی عروقی است. شواهد در حال ظهور نشان داده‌اند که مکانیسم‌های مولکولی پیشرفت و سرکوب سرطان بسیار پیچیده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فرآیندهای توسعه و پیشرفت تومور شامل فاکتورهای رونویسی، microRNA ها، RNA های طولانی غیر کدکننده، RNهای حلقوی، سیتوکین ها، اگزوزوم ها، التهاب، ریزمحیط ایمنی، هورمون‌ها و سایر اهداف پروتئین درمانی بالقوه هستند (۳،۱۶). درمان‌های هدفمند مولکولی مختلفی برای درمان بدخیمی‌ها به دلیل ویژگی، اثربخشی، بهبود تحمل بیمار و سمیت کمتر توسعه یافته‌اند. بنابراین، اکتشاف و کشف اهداف مولکولی بالقوه مؤثر برای بهبود قابل توجه درمان سرطان، مهم هستند (۳).

پروتئین‌های سسترین شامل سه زیرگروه است: سسترین ۱، سسترین ۲ و سسترین ۳ (۱۶). سسترین ۲، همولوگ ژن ۲۶ فعال شده با p53، توسط ژن ۹۵ القایی هیپوکسی کدگذاری می‌شود (۳). سسترین ۲، یک پروتئین بسیار حفاظت شده ناشی از استرس، عمدتاً در پستانداران بیان می‌شود و توسط سلول‌های ایمنی و غیر ایمنی مختلف مانند ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و سلول‌های اپیتلیال ترشح می‌شود (۱۷). sestrin 2 انسانی دارای سه زیر گروه است: sestrin-A،sestrin-B و sestrin-C. عملکرد فیزیولوژیکی سسترین ۲ عمدتاً به ساختارهای متقارن حوزه‌های

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

sestrin-A و sestrin-C وابسته است که ساختارهای کروی مشابهی دارند اما عملکردهای متفاوتی دارند که توسط تنظیم‌کننده‌های رونویسی مختلف تنظیم می‌شوند. حوزه sestrin-A به عنوان یک آلکیل هیدروپراکسید ردوکتاز در نظر گرفته می‌شود که مسئول فعالیت آنتی اکسیدانی است. Sestrin-B لیگاندی است که A و C را به هم متصل می‌کند. Sestrin-C یک محل اتصال لوسین است که به عنوان یک حسگر لوسین در هدف پستانداران مسیر راپامایسین (mTOR)[43] کمپلکس ۱ (mTORC1)[44] عمل می‌کند (۳). تعامل بین sestrin-C و مجموعه پروتئین RAG فعال شده با GTPase برای تنظیم پروتئین کیناز فعال شده با ۵'-آدنوزین مونوفسفات (AMPK)[45] و سیگنال دهی mTORC1 توسط sestrin2 ضروری است (۱۷). تحت شرایط آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، هیپوکسی و کمبود تغذیه، sestrin2 می‌تواند با فعال کردن AMPK و مهار مسیرهای سیگنالینگ mTOR، هموستاز سلولی را حفظ کند. علاوه بر این، سسترین ۲ در حفظ فعالیت سلولی، آنتی اکسیداسیون، هموستاز میتوکندری و در تنظیم اتوفاژی نقش دارد. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که سسترین ۲ با بیماری‌های سیستم ایمنی، بیماری‌های کبدی، ضایعات خون‌رسانی مجدد ایسکمیک، بیماری‌های نورودژنراتیو، اختلالات قلبی عروقی، پیری و سرطان مرتبط است (۳،۱۶).

مطالعات اخیر نشان داده است که سسترین ۲ یک نشانگر زیستی سرطان و هدف درمانی بالقوه است که برای بروز و توسعه سرطان حیاتی است (۱۶،۱۷). سسترین ۲ در بسیاری از فرآیندها مانند تکثیر سلول‌های تومور؛ آپوپتوز؛ فاگوسیتوز؛ مقاومت آنویکیس؛ مقاومت دارویی؛ حساسیت به رادیوتراپی؛ تمایز تومور؛ مرحله بندی تومور، گره و متاستاز (TNM)[46]؛ متاستاز لنفاوی و بقای بیمار نقش دارد. تغییرات در بیان سسترین ۲ در اکثر سرطان‌ها مشاهده شده است. علاوه بر این، عملکرد سسترین ۲ در چندین سرطان متفاوت است. در برخی از مطالعات سسترین ۲ به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور تأیید شد، در حالی که گزارش‌های دیگر سسترین ۲ را به عنوان یک انکوژن در نظر گرفتند. به عنوان یک هدف جدید تشخیصی و درمانی، نقش متناقض سسترین ۲ در سرطان ممکن است مانع از کاربرد بالینی در آینده شود. بنابراین، بررسی دلایل احتمالی پشت این تضادها از اهمیت بالایی برخوردار است. در این بررسی، وضعیت تحقیقات بر روی سسترین ۲ در انواع مختلف سرطان را بررسی می‌کنیم و نقش آن را در مهار و ترویج سرطان با تمرکز بر مکانیسم‌های مرتبط نشان می‌دهیم (۳).

❑ سسترین ۲ و پیری و بیماری ایسکمیک قلبی

سسترین ها (Sesns)، از جمله Sesn1، Sesn2 و Sesn3، سیستئین سولفینیل ردوکتاز[47] هستند که نقش مهمی در تنظیم سیگنال دهی پراکسید[48] و دفاع آنتی اکسیدانی دارند. تصور می‌شود که Sesn2 رشد سلولی، متابولیسم و پاسخ بقا به استرس‌های مختلف را تنظیم می‌کند و به عنوان یک تنظیم کننده مثبت اتوفاژی عمل می‌کند. نقش آنتی اکسیدانی و ضد پیری Sesn2 کانون بسیاری از مطالعات اخیر بوده است. نقش Sesn2 در متابولیسم سلولی و بیماری‌های قلبی عروقی و مرتبط با

43- Mammalian target of rapamycin
44- Mammalian target of rapamycin complex 1
45- 5′-Adenosine monophosphate-activated protein kinase
46- Tumor, node, and metastasis
47- cysteine sulfinyl reductases
48- peroxide

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

سن باید مورد تجزیه و تحلیل و بحث قرار گیرد.Sesn2 همچنین سرطان، دیابت و بیماری ایسکمیک قلب نقش دارد. تصور می‌شود که Sesns اختلالات متابولیکی مرتبط با افزایش سن، از جمله مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز، اختلال عملکرد میتوکندری، تحلیل عضلانی و اختلال عملکرد قلبی را تعدیل می‌کنند (۴۰).

❑ سسترین ۲ و ایسکمی

نقش Sesns در CVD[۴۹] با عملکردهای همه کاره آن‌ها در قلب و عروق همراه است. عملکرد آن‌ها شامل کاهش سطح ROS، کاهش التهاب و کاهش پیری است. Sesns همچنین می‌تواند اتوفاژی را تقویت کند، از تکثیر فیبروبلاست‌ها جلوگیری کند، متابولیسم سوبسترا را تعدیل کند و هومئوستاز ردوکس را حفظ کند (۱).

بیماری‌های قلبی عروقی مانند نارسایی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، فشار خون بالا و آترواسکلروز به شدت با ROS مازاد مرتبط هستند. Sesns می‌توانند تولید ROS را از طریق مکانیسم‌های مستقل از mTORC1 کاهش دهند و از سلول‌ها در برابر تجمع ROS با ترویج جذب حلقوی پراکسیداز بیش از حد اکسید شده محافظت کنند. این موضوع، نشان دهنده پتانسیل مهیجی برای کاربردهای درمانی و تشخیصی در CVD ها است. در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب (CAD)[۵۰] [۵۱] و نارسایی مزمن قلبی (CHF)[۵۲]، سطح SESN2 افزایش یافته و به نظر می‌رسد که با شدت بیماری مرتبط باشد (۱).

پاسخ التهابی با واسطه ماکروفاژها همچنین نقش مهمی در CVD مانند AMI [۵۳] و نارسایی قلبی دارد. ماکروفاژهای M1 ترشح متالوپروتئینازهای ماتریکس[۵۴] و فاکتورهای پیش التهابی را برای ارتقاء توسعه CVDs گسترش می‌دهند؛ در حالی که ماکروفاژهای M2 تمایل به ترشح عوامل ضد التهابی دارند. Sesns بر سطح عوامل التهابی تأثیر می‌گذارد و تعادل ماکروفاژ M1/M2 را از طریق مسیر AMPK-mTOR تنظیم می‌کند و در نهایت منجر به یک پاسخ ضد التهابی می‌شود (۱).

ایسکمی میوکارد زمانی رخ می‌دهد که قلب در معرض هیپوکسی قرار گیرد. ایسکمی میوکارد و خونرسانی مجدد باعث انفجار تولید ROS می‌شود که منجر به آریتمی قلبی و نارسایی قلبی می‌شود (۴۲). علاوه بر این، اتوفاژی در آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد قلب[۵۵] مختل می‌شود و بازیابی کلیرانس اتوفاگوزوم[۵۶] مرگ سلولی ناشی از اکسیژن رسانی مجدد را کاهش می‌دهد. Sesn2 همچنین فعال سازی AMPK با واسطه LKB1 را در قلب ایسکمیک افزایش می‌دهد. با فعال کردن اتوفاژی، Sesn2 ممکن است محافظت قلبی در برابر ایسکمی ایجاد کند. از آنجایی که اتوفاژی نقش کلیدی در پیشگیری از شرایط ایسکمیک در برابر ایسکمی دارد؛Sesn2 ممکن است از این طریق محافظت قلبی را ایجاد کند. بنابراین، Sesn2 یک هدف درمانی جدید برای کاهش تجمع ROS و افزایش اتوفاژی در پاسخ به ایسکمی قلب است (۱۰).

❑ اندازگیری غلظت بیومولکول سسترین

اصل سنجش تست سسترین

کیت مبتنی بر فناوری سنجش جاذب ایمنی متصل به کیت مبتنی بر فناوری سنجش جاذب ایمنی متصل به آنزیم ساندویچی

49- Cardiovascular disease
50- Coronary heart disease
51- Aortic dissection
52- Chronic heart failure
53- Acute myocardial infarction
54- matrix metalloproteinases
55- cardiac ischemia-reperfusion
56- autophagosome clearance

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

(Enzyme-Linked Immunesorbent Assay) است (۵۴). میکروپلیت[۵۷] ارائه شده در این کیت با آنتی بادی مخصوص SESN1 از قبل پوشش داده شده است. سپس استانداردها یا نمونه ها به چاه های میکروپلیت[۵۸] مناسب با آنتی‌بادی کونژوگه بیوتین[۵۹] مخصوص SESN1 اضافه می‌شوند. در مرحله بعد آویدین متصل[۶۰] به پراکسیداز ترب کوهی[۶۱] (HRP) به هر چاه میکروپلیت اضافه شده و انکوبه می شود. پس از افزودن محلول سوبسترای TMB[۶۲]، تنها چاه هایی که حاوی SESN1، آنتی بادی کونژوگه با بیوتین و آویدین کونژوگه با آنزیم هستند، تغییر رنگ نشان می دهند (۵۳)؛ چون TMB توسط HRP کاتالیز می‌شود تا یک محصول رنگ آبی تولید کند که پس از افزودن محلول متوقف کننده اسیدی به زرد تبدیل می شود (۵۴). واکنش آنزیم-سوبسترا با افزودن محلول اسید سولفوریک خاتمه می یابد و تغییر رنگ به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۱۰±۴۵۰ نانومتر اندازه گیری می شود. سپس غلظت SESN1 در نمونه ها در مقایسه با جذب نوری نمونه‌ها در منحنی استاندارد تعیین می شود (۵۳).

❑ بحث

سسترین ها، پروتئین‌های متابولیکی بسیار حفاظت شده القاء کننده استرس، برای محافظت از ارگانیسم‌ها در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله آسیب DNA، استرس اکسیداتیو، گرسنگی، استرس شبکه آندوپلاسمی و هیپوکسی شناخته شده اند و سطوح پلاسمایی Sesn1، Sesn2 و Sesn3 با کیت‌های الایزا (ELISA) اندازه گیری می شود که محدوده تشخیصی ۰,۳۱۲-۲۰ ng/ml می‌باشد.

با توجه به عملکردهای پلیوتروپیک آن‌ها از جمله حذف استرس سلولی، ارتقاء AMPK/ سرکوب mTORC1، القای اتوفاژی، اثرات جانبی بقا بر روی سلول‌های طبیعی و همچنین اثرات ضد تکثیر بر سلول‌های سرطانی، Sesns تنظیم کننده‌های کلیدی متابولیسم سلولی هستند و به هموستاز سلولی در فیزیولوژیک کمک می‌کنند و در شرایط پاتولوژیک Sesns به دلیل عملکرد آنتی اکسیدانی خود از بافت‌ها در اختلالات عصبی مانند PD و AD محافظت می‌کند. به‌عنوان یک فعال کننده AMPK و یک مهارکننده mTORC1، Sesns به انسان کمک می‌کند تا در برابر اختلالات متابولیک مختلف مانند دیابت، چاقی، سرطان، تصلب شرایین و هیپرتروفی قلبی مبارزه کنند. بنابراین، Sesns می‌توانند به عنوان شاخص‌های پیش آگهی و اهداف درمانی بالقوه در بسیاری از اختلالات عمل کنند.

Sestrin یک پروتئین همه کاره است که می‌تواند به تنهایی انواع مختلفی از عملکردهای ضد پیری را کنترل کند که تقریباً می‌توان آن‌ها را به عملکردهای کاهش دهنده ROS و تنظیم mTOR طبقه بندی کرد. ساختار کریستالی اخیراً تعیین‌شده hSesn2 با آشکار کردن دو زیر دومن مسئول هر یک از این عملکردها، از این نقش دوگانه پشتیبانی می‌کند. مکانیسم‌های استفاده شده توسط سسترین ۲ برای مهار رشد تومور عمدتاً با مسیرهای سیگنالینگ mTOR، iNOS، XIAP[۶۳] و HIF-1α مرتبط است. هنگامی که تومورها تحت استرس هستند، مانند کمبود اکسیژن یا کمبود مواد مغذی، می‌توانند از طریق یک سری مکانیسم‌های محافظتی، از جمله کاهش مصرف انرژی متابولیک، تأخیر در رشد سلولی و مهار آپوپتوز، با بحران مقابله کنند. سسترین ۲ را می‌توان به عنوان یک عامل محافظ برای بقای سلول در شرایط استرس زا در نظر گرفت. ما مکانیسم‌های احتمالی عملکرد سسترین ۲

57- microplate
58- microplate wells
59- biotin-conjugated antibody
60- Avidin conjugated
61- Horseradish Peroxidase
62- Tetramethylbenzidine
63- X-linked inhibitor of apoptosis protein

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

را مورد بحث قرار دادیم و در نظر گرفتیم که تفاوت در وضعیت متابولیک و انواع تومور ممکن است دلایلی برای نقش‌های متناقض سسترین ۲ باشد. شواهد تجربی و نقش سسترین ۲ در سرطان نیاز به اعتبار سنجی بیشتری دارد.

Sestrin 2 نقش اساسی در تومورهای مختلف دارد و یک هدف تشخیصی و درمانی امیدوارکننده است. برای تشخیص، پروتئین سسترین ۲ ممکن است به عنوان یک مشخصه کمکی برای تعیین طبقه بندی و پیش آگهی تومور، مفید باشد. برای درمان، سسترین ۲ می‌تواند به عنوان یک هدف مؤثر برای عملکردداروهای ضد سرطان استفاده شود. با این حال، عملکرد سسترین ۲ در تنظیم سرطان دو طرفه است و مکانیسم‌های اساسی نیاز به کاوش و تأیید بیشتر دارند.

نشان داده شد که سسترین ها عملکردهای محافظتی قلبی در برابر انواع آسیب های استرس، از جمله ایسکمی، آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد، افزایش بار فشاری[۶۴]، فیبریلاسیون دهلیزی، سمیت قلبی دوکسوروبیسین و آسیب سپتیک را انجام می دهند. به طور کلی، بیان سسترین در این شرایط استرس القا شده و با تعدیل شبکه AMPK-mTORC1، ترویج اتوفاژی و میتوفاژی و کاهش آسیب اکسیداتیو، اقدامات محافظتی انجام می دهد. با این حال، عملکردهای سسترین در فیزیولوژی قلب طبیعی به طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است. از آنجایی که حیوانات دارای کمبود سسترین به خوبی رشد می کنند و قلب آن ها در شرایط پایه، ناهنجاری‌های فاحش را نشان نمی دهد، ممکن است سسترین ها به طور خاص برای پاسخ به استرس و حفظ هموستاز قلبی پس از رشد، مهم باشند.

مطالعات نشان داده اند که سسترین ها برای کاهش تحلیل عضلانی در طول عدم استفاده از عضله و بهبود استقامت و متابولیسم در طول تمرین ورزشی بسیار مهم هستند. از آنجایی که سسترین ها در انواع پاسخ های استرس نقش دارند، ممکن است برای جلوگیری یا کاهش تحلیل عضلانی در زمینه های پاتوفیزیولوژیکی اضافی مهم باشند. از آنجایی که سسترین AMPK و AKT را فعال می کند، ممکن است القای سسترین برای حفظ عملکرد عضلات اسکلتی در اختلالات ژنتیکی دیستروفی عضلانی عمل کند.

همچنین مهم است که بدانیم سسترین چگونه تاثیر ورودی های متابولیک مختلف را بر فیزیولوژی عضله میانجی‌گری می کند. اسید آمینه لوسین برای تقویت رشد عضلات و عملکرد هم افزایی با مزایای ورزش شناخته شده است. بنابراین، به عنوان یک پروتئین متصل به لوسین، Sestrin می تواند مزایای لوسین را منتقل کند. با این حال، در مدل پیشنهادی برای سنجش لوسین با واسطه سسترین، لوسین برای مخالفت با فعالیت سسترین پیشنهاد شد، حتی اگر لوسین و سسترین هر دو برای هومئوستاز عضلانی مفید بودند. بنابراین، رابطه بین لوسین، سسترین و ورزش در فیزیولوژی عضلانی باید در مطالعات آتی روشن شود.

مطالعات گسترده‌ای، مکانیسم‌های هومئوستاتیک سسترین ها را در پاتوفیزیولوژی کبد بررسی کرده‌اند و متعاقباً عملکردهای مهم محافظت کبدی این خانواده پروتئین را در زمینه‌های مختلف نشان داده‌اند. این آسیب‌شناسی‌هاشامل پرخوری و سمیت چربی، استرس شیمیایی ER، آسیب تتراکلرید کربن، آسیب کبدی مرتبط با اضافه بار آهن، مصرف بیش از حد استامینوفن، آسیب ناشی از تغذیه ناشتا، بستن مجرای صفراوی و آسیب LPS هستند.

بیان بیش از حد سسترین در سلول‌های کبدی از کبد در برابر بسیاری از آسیب‌های مختلف، از جمله مقاومت به انسولین، تجمع چربی، آسیب استامینوفن، استرس شیمیایی ER و آسیب ناشی از بار آهن محافظت می‌کند. بنابراین، سسترین یا مسیرهای اثرگذار سسترین می‌توانند، درمان‌های محافظ کبدی جدید و مرتبط بالینی را ارائه دهند.

❑ نگرش به آینده

برای درک واضح‌تر اثر سسترین ها بر عملکرد کبدی، لازم است کارهایی انجام شوند:۱- اگرچه مسیرهای هدف

64- Pressure overload refers to the pathological state of cardiac muscle in which it has to contract while experiencing an excessive afterload.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

سســـترین ها و همچنین آسیب شناسی های کبدی تنظیم کننده آن‌ها مانند التهاب و فیبروز، به شـــدت در ســـرطان کبد نقـــش دارند، هنوز این نقش در ســـرطان کبد به طور جامعی مورد مطالعه قرار نگرفته است. ۲-اسیدآمینه لوسین با زنجیره شـــاخه دار برای تنظیم متابولیسم کبد مهم است. ازآنجایی که گزارش شـــده است که سســـترین به لوسین متصل می‌شود و خواص سیگنال دهی آن را تنظیم می‌کند؛ باید بررسی شود که چگونه این پروتئین در پاسخ‌های اسید آمینه متابولیســـم کبد نقش دارد. در نهایت، باید روش‌های دارویی بـــرای تنظیم مثبت بیان یا فعالیت‌های سســـترین بررسی شوند (۲۵).

References:

1- Chen Y, T, Yu Z, et al. The functions and roles of sestrins in regulating human diseases. Cell Mol Biol Lett. 2022;27(1):2. Published 2022 Jan 3. doi:10.1186/s11658-021-00302-8

2 -Ho A, Cho CS, Namkoong S, Cho US, Lee JH. Biochemical Basis of Sestrin Physiological Activities. Trends Biochem Sci. 2016;41(7):621-632. doi:10.1016/j.tibs.2016.04.005

3- Qu J, Luo M, Zhang J, et al. A paradoxical role for sestrin 2 protein in tumor suppression and tumorigenesis. Cancer Cell Int. 2021;21(1):606. Published 2021 Nov 16. doi:10.1186/s12935-021-02317-9

4- Lee JH, Budanov AV, Karin M. Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging. Cell Metab. 2013;18(6):792-801. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.018

5- Kumar A, Dhiman D, Shaha C. Sestrins: Darkhorse in the regulation of mitochondrial health and metabolism. Mol Biol Rep. 2020;47(10):8049-8060. doi:10.1007/s11033-020-05769-w

6- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [published correction appears in Cell. 2009 Jan 23;136(2):378]. Cell. 2008;134(3):451-460. doi:10.1016/j.cell.2008.06.028

7- Shim YS, Lee S, Park HW, Park SR. Sestrin2 Mediates IL-4-induced IgE Class Switching by Enhancing Germline ε Transcription in B Cells. Immune Netw. 2020;20(2):e19. Published 2020 Jan 20. doi:10.4110/in.2020.20.e19

8- Kang Y, Chen C, Hu X, et al. Sestrin2 is involved in asthma: a case-control study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:46. Published 2019 Aug 14. doi:10.1186/s13223-019-0360-3

9- Choi SH, Hong HK, Cho YB, Lee WY, Yoo HY. Identification of Sestrin3 Involved in the In vitro Resistance of Colorectal Cancer Cells to Irinotecan. PLoS One. 2015;10(5):e0126830. Published 2015 May 14. doi:10.1371/journal.pone.0126830

10- Budanov AV, Sablina AA, Feinstein E, Koonin EV, Chumakov PM. Regeneration of peroxiredoxins by p53-regulated sestrins, homologs of bacterial AhpD. Science. 2004;304(5670):596-600. doi:10.1126/science.1095569

11- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [published correction appears in Cell. 2009 Jan 23;136(2):378]. Cell. 2008;134(3):451-460. doi:10.1016/j.cell.2008.06.028

12- Kim H, An S, Ro SH, et al. Janus-faced Sestrin2 controls ROS and mTOR signalling through two separate functional domains. Nat Commun. 2015;6:10025. Published 2015 Nov 27. doi:10.1038/ncomms10025

13- Dokudovskaya S, Rout MP. SEA you later alli-GATOR--a dynamic regulator of the TORC1 stress response pathway. J Cell Sci. 2015;128(12):2219-2228. doi:10.1242/jcs.168922

14- Kimball SR, Gordon BS, Moyer JE, Dennis MD, Jefferson LS. Leucine induced dephosphorylation of Sestrin2 promotes mTORC1 activation. Cell Signal. 2016;28(8):896-906. doi:10.1016/j.cellsig.2016.03.008

15- Huang J, Dibble CC, Matsuzaki M, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2. Mol Cell Biol. 2008;28(12):4104-4115. doi:10.1128/MCB.00289-08

16- Pasha M, Eid AH, Eid AA, Gorin Y, Munusamy S. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:3296294. doi:10.1155/2017/3296294

17- Wang LX, Zhu XM, Yao YM. Sestrin2: Its Potential Role and Regulatory Mechanism in Host Immune Response in Diseases. Front Immunol. 2019;10:2797. Published 2019 Dec 4. doi:10.3389/fimmu.2019.02797

18- Zhu G, Xu P, Guo S, et al. Metastatic Melanoma Cells Rely on Sestrin2 to Acquire Anoikis Resistance via Detoxifying Intracellular ROS. J Invest Dermatol. 2020;140(3):666-675.e2. doi:10.1016/j.jid.2019.07.720

19- Chen KB, Xuan Y, Shi WJ, Chi F, Xing R, Zeng YC. Sestrin2 expression is a favorable prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. Am J Transl Res. 2016;8(4):1903-1909. Published 2016 Apr 15.

20- Lin LT, Liu SY, Leu JD, et al. Arsenic trioxide-mediated suppression of miR-182-5p is associated with potent anti-oxidant effects through up-regulation of SESN2. Oncotarget. 2018;9(22):16028-16042. Published 2018 Mar 23. doi:10.18632/oncotarget.24678

21- Xia J, Zeng W, Xia Y, et al. Cold atmospheric plasma induces apoptosis of melanoma cells via Sestrin2-mediated nitric oxide synthase signaling. J Biophotonics. 2019;12(1):e201800046. doi:10.1002/jbio.201800046

22- Guo Y, Zhu H, Weng M, Zhang H, Wang C, Sun L. CC-223, NSC781406, and BGT226 Exerts a Cytotoxic Effect Against Pancreatic Cancer Cells via mTOR Signaling. Front Pharmacol. 2020;11:580407. Published 2020 Nov 11. doi:10.3389/fphar.2020.580407

23- Ben-Sahra I, Dirat B, Laurent K, et al. Sestrin2 integrates Akt and mTOR signaling to protect cells against energetic stress-induced death. Cell Death Differ. 2013;20(4):611-619. doi:10.1038/cdd.2012.157

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]

24- Byun JK, Choi YK, Kim JH, et al. A Positive Feedback Loop between Sestrin2 and mTORC2 Is Required for the Survival of Glutamine-Depleted Lung Cancer Cells. Cell Rep. 2017;20(3):586-599. doi:10.1016/j.celrep.2017.06.066

25- Kim M, Kowalsky AH, Lee JH. Sestrins in Physiological Stress Responses. Annu Rev Physiol. 2021;83:381-403. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092317

26- Sujkowski A, Wessells R. Exercise and Sestrin Mediate Speed and Lysosomal Activity in Drosophila by Partially Overlapping Mechanisms. Cells. 2021;10(9):2479. Published 2021 Sep 19. doi:10.3390/cells10092479

27- Kim M, Sujkowski A, Namkoong S, et al. Sestrins are evolutionarily conserved mediators of exercise benefits. Nat Commun. 2020;11(1):190. Published 2020 Jan 13. doi:10.1038/s41467-019-13442-5

28- Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev. 2004;18(16):1926-1945. doi:10.1101/gad.1212704

29- Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. Cell. 2006;124(3):471-484. doi:10.1016/j.cell.2006.01.016

30- Kapahi P, Zid B. TOR pathway: linking nutrient sensing to life span. Sci Aging Knowledge Environ. 2004;2004(36):PE34. Published 2004 Sep 8. doi:10.1126/sageke.2004.36.pe34

31- Lee JH, Budanov AV, Park EJ, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. Science. 2010;327(5970):1223-1228. doi:10.1126/science.1182228

32- Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. Oncogene. 2005;24(50):7410-7425. doi:10.1038/sj.onc.1209086

33- Yen WL, Klionsky DJ. How to live long and prosper: autophagy, mitochondria, and aging. Physiology (Bethesda). 2008;23:248-262. doi:10.1152/physiol.00013.2008

34- Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. Nature. 2009;458(7242):1131-1135. doi:10.1038/nature07976

35- Segalés J, Perdiguero E, Serrano AL, et al. Sestrin prevents atrophy of disused and aging muscles by integrating anabolic and catabolic signals. Nat Commun. 2020;11(1):189. Published 2020 Jan 13. doi:10.1038/s41467-019-13832-9

36- Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2014;49(1):59-68. doi:10.3109/10409238.2013.857291

37- Lee JH, Budanov AV, Karin M. Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging. Cell Metab. 2013;18(6):792-801. doi:10.1016/j.cmet.2013.08.018

38- Peeters H, Debeer P, Bairoch A, et al. PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse. Hum Genet. 2003;112(5-6):573-580. doi:10.1007/s00439-003-0917-5

39- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling [published correction appears in Cell. 2009 Jan 23;136(2):378]. Cell. 2008;134(3):451-460. doi:10.1016/j.cell.2008.06.028

40- Sun W, Wang Y, Zheng Y, Quan N. The Emerging Role of Sestrin2 in Cell Metabolism, and Cardiovascular and Age-Related Diseases. Aging Dis. 2020;11(1):154-163. Published 2020 Feb 1. doi:10.14336/AD.2019.0320

41- Lee JH, Budanov AV, Park EJ, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. Science. 2010;327(5970):1223-1228. doi:10.1126/science.1182228

42- Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. Circ Res. 2014;114(3):524-537. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.300559

43- Quan N, Sun W, Wang L, et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to ischemia and reperfusion injury by modulating substrate metabolism. FASEB J. 2017;31(9):4153-4167. doi:10.1096/fj.201700063R

44- Li R, Huang Y, Semple I, Kim M, Zhang Z, Lee JH. Cardioprotective roles of sestrin 1 and sestrin 2 against doxorubicin cardiotoxicity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317(1):H39-H48. doi:10.1152/ajpheart.00008.2019

45- Ghigo A, Li M, Hirsch E. New signal transduction paradigms in anthracycline-induced cardiotoxicity. Biochim Biophys Acta. 2016;1863(7 Pt B):1916-1925. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.01.021

46- Morrison A, Chen L, Wang J, et al. Sestrin2 promotes LKB1-mediated AMPK activation in the ischemic heart. FASEB J. 2015;29(2):408-417. doi:10.1096/fj.14-258814

47- Wang S, Song P, Zou MH. Inhibition of AMP-activated protein kinase α (AMPKα) by doxorubicin accentuates genotoxic stress and cell death in mouse embryonic fibroblasts and cardiomyocytes: role of p53 and SIRT1. J Biol Chem. 2012;287(11):8001-8012. doi:10.1074/jbc.M111.315812

48- Budanov AV, Shoshani T, Faerman A, et al. Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability. Oncogene. 2002;21(39):6017-6031. doi:10.1038/sj.onc.1205877

49- Fang Z, Kim HG, Huang M, et al. Sestrin Proteins Protect Against Lipotoxicity-Induced Oxidative Stress in the Liver via Suppression of C-Jun N-Terminal Kinases. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;12(3):921-942. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.04.015

50- Fang Z, Kim HG, Huang M, et al. Sestrin Proteins Protect Against Lipotoxicity-Induced Oxidative Stress in the Liver via Suppression of C-Jun N-Terminal Kinases. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;12(3):921-942. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.04.015

51- Fang C, Yang Z, Shi L, et al. Circulating Sestrin Levels Are Increased in Hypertension Patients. Dis Markers. 2020;2020:3787295. Published 2020 Jun 12. doi:10.1155/2020/3787295

52- Sanz B, Rezola-Pardo C, Arrieta H, et al. Serum Sestrin-1 Concentration Is Higher in Frail than Non-Frail Older People Living in Nursing Homes. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(3):1079. Published 2022 Jan 19. doi:10.3390/ijerph19031079

53- ELISA Kit for Sestrin 1 (SESN1) | SEF877Hu | Homo sapiens (Human) CLOUD-CLONE CORP. (CCC). www.cloud-clone.com. Accessed May 31, 2022. http://www.cloud-clone.com/products/SEF877Hu.html

54- SESN2 elisa kit | Human Sestrin-2 ELISA Kit-NP_113647.1. www.mybiosource.com. Accessed May 31, 2022. https://www.mybiosource.com/sesn2-human-elisa-kits/sestrin-2/760249

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-10]