

بررسی نظام مند اثر لیتیم بر بیماریهای مرتبط با تیروئید

الناز حدادی^۱، زکیه گلشادی^۱، شمیم نونژاد^۱ - دکتر سید مهدی میرهاشمی^۲



۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماریهای متابولیک، پژوهشکده پیشگیری از بیماریهای غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

چکیده

مقدمه: داده های اپیدمیولوژیک نشان می دهد لیتیم که در درمان برخی از اختلالات روانپزشکی تجویز می گردد، میتواند با کاهش بروز و مرگ و میر در برخی از انواع سرطان ها، مانند ملانوما همراه باشد. بنابراین، درمان با لیتیم به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده در انکولوژی ظاهر شده است. هدف از این مطالعه بررسی نقش لیتیم در پاتوژنز و درمان تومورهای غده تیروئید می باشد.

روش کار: در بانکهای اطلاعاتی MEDLINE, EMBASE, PubMed با کلمات کلیدی "لیتیم" و "سرطان تیروئید"، "ندول تیروئید"، "آدنوم پاراتیروئید"، "سرطان پاراتیروئید" جستجو شد و مطالعات مربوطه برای تجزیه و تحلیل انتخاب شدند.

نتایج: درمان با لیتیم، با شیوع بالاتری در بزرگ شدن تیروئید، کم کاری تیروئید و افزایش سطح کلسیم به دلیل آدنوما پاراتیروئید یا هیپرپلازی همراه بوده است. درمان با غلظت های بالاتر از دوز درمانی لیتیم باعث کاهش فعالیت گلیکوژن سنتاز کیناز- β (GSK-3 β) می شود که منجر به توقف چرخه سلولی در مدل آزمایشگاهی از سرطان مدولاری تیروئید می شود. نشان داده شده است که لیتیم، زمان ماندگاری پد رادیواکتیو در سلولهای سرطان مدولاری تیروئید را افزایش می دهد.

نتیجه نهایی: بیمارانی که به طور مزمین با لیتیم تحت درمان قرار می گیرند، نیاز به غربالگری برای کم کاری تیروئید، گواتر و هیپرپاراتیروئیدسم دارند، زیرا شیوع این ناهنجاری های غدد درون ریز در بیماران تحت درمان با لیتیم بیشتر از جمعیت عمومی است. اطلاعات بالینی موجود در مورد تأثیر لیتیم در درمان بیماریهای مرتبط با تیروئید در انسان محدود و همراه با نتایج متناقض است.

کلمات کلیدی: لیتیم، تیروئید، بیماریهای تیروئید، مکانیسم عمل

* نویسنده مسئول:

دکتر سید مهدی میرهاشمی: مرکز تحقیقات بیماریهای متابولیک، پژوهشکده پیشگیری از بیماریهای غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
آدرس ایمیل: mirhashemism@gmail.com

بحث و نتیجه گیری

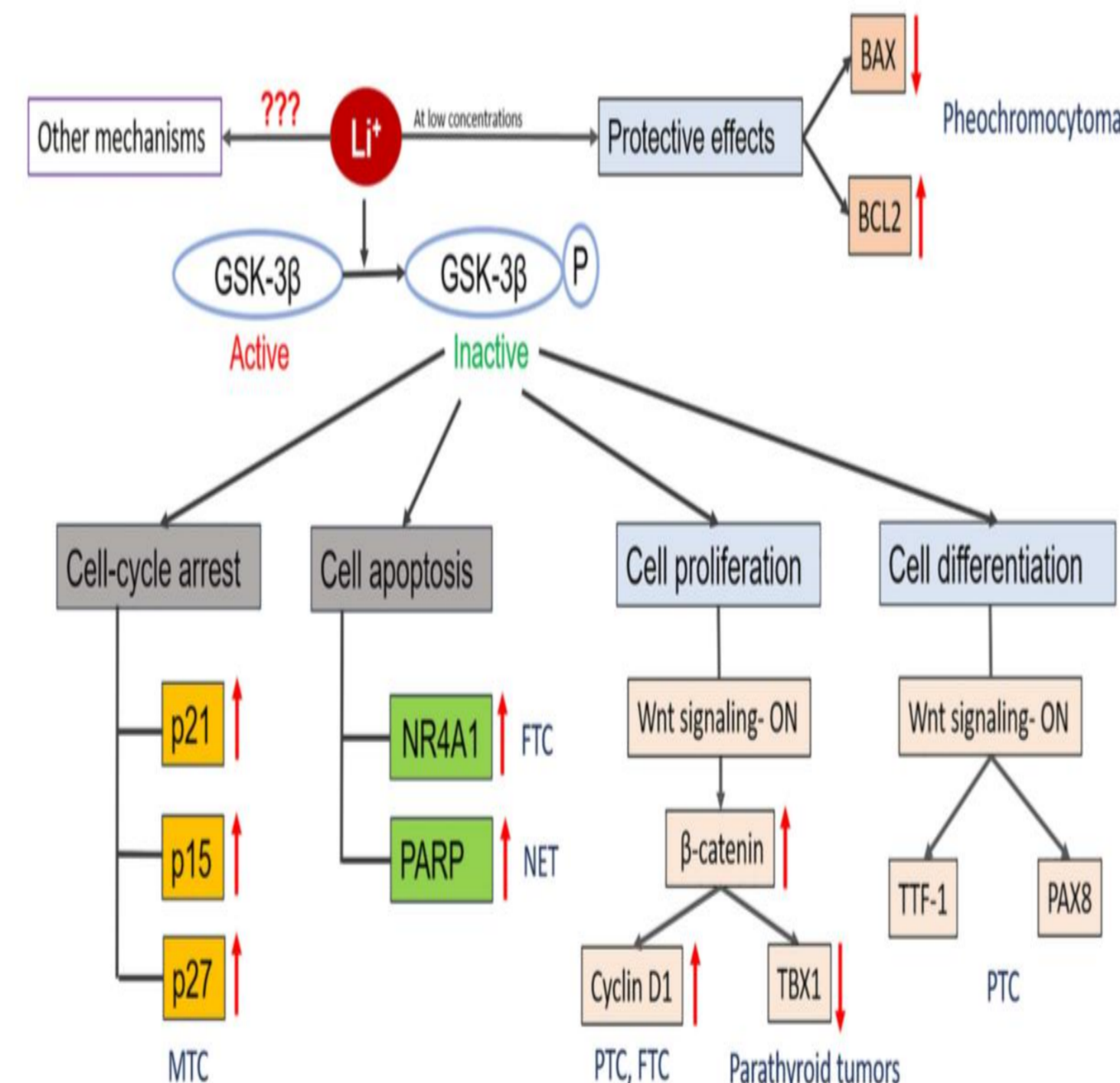
بیمارانی که بطور مزمین با لیتیم تحت درمان قرار می گیرند، باید به دلیل کم کاری تیروئید، گواتر و هیپرپاراتیروئیدسم مورد بررسی قرار گیرند، زیرا شیوع این ناهنجاری های غدد درون ریز در بیماران تحت درمان با لیتیم بیشتر از جمعیت عمومی است. اثرات مهارشده رشد لیتیم در سرطان تیروئید (TC) غیر مدولاری و کارسینوئید با غلظت بالای درمانی لیتیم در شرایط آزمایشگاهی بدست آمده، بنابراین دیدگاه تفسیر آن را محدود می کند. اگرچه مدل های بالینی داخل بدن از موارد مهار رشد لیتیم در سرطان تیروئید مدولاری (MTC) نوید بخش بودند، تنها کارآزمایی بالینی متمرکز بر لیتیم درمانی، فقط ۵ بیمار را ثبت کرد و قبل از برآورده شدن نتایج به پایان رسید، بنابراین هرگونه نتیجه گیری در مورد لیتیم درمانی در MTC محدود شد. در حال حاضر داده های بالینی در دسترس در مورد لیتیم در درمان تومورهای غدد درون ریز در انسان محدود است و با نتایج مفیدی همراه است. قوی ترین داده ها از آزمایشات بالینی با استفاده از ترکیب لیتیم و ید رادیواکتیو (RAI) درمانی در بیماران مبتلا به گواتر و سرطان تیروئید بدست آمد.

دوز لیتیم مورد استفاده در این مطالعات با دوزهای مورد استفاده برای اختلالات دو قطبی و افسردگی قابل مقایسه است، که بین ۰.۴-۰.۶g در روز است. حتی اگر درمان با لیتیم با طولانی نگه داشتن RAI در بافت همراه باشد، هیچ فواید بالینی طولانی مدت از لیتیم درمانی در سرطان تیروئید وجود ندارد. مطالعات آینده ممکن است بر نقش هم افزایی بالقوه درمان ترکیبی با عوامل القا کننده سدیم و ید (NIS) مانند مهار کننده های MEK یا BRAF برای تقویت جذب RAI و لیتیم به عنوان یک عامل تمديد زمان احتباس RAI در مدیریت سرطان متاستاتیک تیروئید متمرکز شود.

منابع

1. Mota de Freitas D, Levenson BD, Goossens JL. Lithium in medicine: mechanisms of action. *Met Ions Life Sci.* (2016) 16:557-84. doi: 10.1007/978-3-319-21756-7_15
2. Kessing LV, Sondergard L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry.* (2008) 65:1331-5. doi: 10.1001/archpsyc.65.11.1331
3. Cole AR. Glycogen synthase kinase 3 substrates in mood disorders and schizophrenia. *FEBS J.* (2013) 280:5213-27. doi: 10.1111/febs.12407
4. Amar S, Belmaker RH, Agam G. The possible involvement of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in diabetes, cancer and central nervous system diseases. *Curr Pharm Des.* (2011) 17:2264-77. doi: 10.2174/138161211797052484
5. McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, Davis NM, Sokolovsky M, Abrams SL, et al. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oncotarget.* (2014) 5:2881-911. doi: 10.18632/oncotarget.2037
6. Maurer U, Preiss F, Brauns-Schubert P, Schlicher L, Charvet C. GSK-3 at the crossroads of cell death and survival. *J Cell Sci.* (2014) 127:1369-78. doi: 10.1242/jcs.138057

نتایج



نمایش دیاگرام مکانیسم شناخته شده عمل لیتیم در سرطانهای غدد درون ریز. درمان با لیتیم باعث فسفوریلاسیون GSK-3 β و غیر فعال شدن آن می شود. غیرفعال سازی GSK-3 β می تواند با افزایش بیان مهار کننده های وابسته به سیکلین (p21, p15, p27) شود و باعث جلوگیری از چرخه سلولی و یا افزایش بیان فاکتورهای رونویسی (NR4A1) شده که منجر به مرگ سلول می شود. ژن های آپوپتوز بسته به نوع سلول و غلظت لیتیم می توانند با فعال کردن مسیر سیگنالینگ Wnt / β -catenin و واسطه های پایین دست آن که توانایی تنظیم بیان ژن های مختلف را دارند و نقش مهمی در رشد و زنده ماندن سلول ها دارند، تکثیر سلولی را تقویت کنند مانند سیکلین (D1, TBX1). درمان لیتیم همچنین می تواند با افزایش بیان فاکتورهای رونویسی خاص بافت (TTF-1, PAX8) باعث تمایز سلول شود. همچنین، درمان لیتیم در غلظت کم با مهار بیان BAX (ژن طرفدار آپوپتوز) و ترویج بیان BCL2 (ژن ضد آپوپتوز) اثرات محافظتی سلولها در برابر ترکیبات سمی ایجاد می کند. علاوه بر این ممکن است مکانیسم های دیگری در این زمینه وجود داشته باشند که در حال حاضر ناشناخته هستند.

مواد و روش ها

پایگاه داده های MEDLINE, EMBASE, PubMed با کلید واژه های "لیتیم" و "سرطان تیروئید"، "ندول تیروئید"، "آدنوم پاراتیروئید"، "سرطان پاراتیروئید" آدنوم هیپوفیز، "تومور عصبی غده هیپوفیز"، "تومور عصبی و غدد درون ریز"، "کارسینوئید"، "آدنوم آدرنال"، "کارسینوما آدرنال". مطالعات و کارآزمایی های آینده نگر برای تجزیه و تحلیل انتخاب شدند.