مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و یکم، شماره‌ی ۶، صفحه‌های ۳۹۹ ـ ۳۸۵ (بهمن ـ اسفند ۱۳۹۸)

مقاله‌ی مروری

نقش التهاب و تغییرات سلول‌های ایمنی مقیم در بافت چربی سفید افراد چاق در افزایش خطر ابتلا به سرطان: یک مرور نقلی

وحید خاکی بختیاروند[۱،۲]، خدیجه رمضانی علی اکبری[۱،۲]، دکتر مهدی شعبانی[۲]

۱) کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده مسئول:** گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. دکتر مهدی شعبانی، e-mail: msshabani@yahoo.com

چکیده

مقدمه: چاقی یک معضل بزرگ در حوزه‌ی سلامت است، که شیوع آن در چند دهه اخیر افزایش قابل توجهی داشته است. با افزایش شیوع چاقی، خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی-عروقی افزایش یافته است. هدف از این مطالعه بررسی اثرات التهاب و تغییرات سلول‌های ایمنی در بافت چربی سفید افراد چاق، بر افزایش خطر ابتلا به سرطان است. در چاقی افزایش بافت چربی سفید باعث تغییر فنوتیپ ماکروفاژهای مقیم بافت به **M1** و در نتیجه بروز التهاب مزمن می‌شود. در این شرایط تعداد سلول‌های سرکوب‌گر ایمنی نظیر سلول‌های **T** تنظیمی و سلول‌های سرکوب‌گر میلوئیدی در بافت چربی سفید افزایش می‌یابد، ولی عملکرد ضد توموری سلول‌های کشنده طبیعی مهار می‌شود. علاوه براین، تغییرات هورمونی و متابولیکی در چاقی باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان می‌شود: افزایش سطح هورمون‌هایی نظیر انسولین و لپتین منجر به فعال‌سازی مسیرمیتوژنیک **Ras/MAPK** و ارسال پیام‌های مهارکننده مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) در سلول‌های سرطانی می‌گردد. هم‌چنین بافت چربی سفید به عنوان منبع تامین انرژی برای سلول‌های سرطانی عمل می‌کند و با تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی، آدیپوکاین‌ها و فاکتورهای پروآنژیوژنیک به رشد و متاستاز تومور کمک می‌کند. در مجموع چاقی با افزایش توده‌ی چربی سفید، بستری مناسب برای تومورزایی و مهار مسیرهای ضدتوموری فراهم می‌کند که خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: التهاب، چاقی، بافت چربی، سرطان، سلول‌های ایمنی، هورمون‌ها

دریافت مقاله: ۹۸/۱۱/۱۲ـ دریافت اصلاحیه: ۹۹/۲/۱۳ ـ پذیرش مقاله: ۹۹/۲/۱۴

مقدمه

چاقی یک چالش بزرگ جهانی در حوزه سلامت است که پیش‌بینی می‌شود رشد چشمگیری در چند دهه‌ی آینده داشته باشد.[۱] شیوع چاقی در دو یا سه دهه گذشته افزایش قابل توجهی داشته؛ به صورتی که از سال ۱۹۸۰ تا کنون دو برابر شده است و در حال رسیدن به سطح همه‌گیری در دنیای امروز است.[۲،۳] بر اساس یک بررسی جهانی حدود ۳۶ درصد مردان، ۳۸ درصد زنان و ۲۳ درصد کودکان دچار چاقی یا اضافه وزن هستند، از این میان حدود ۱۳ درصد بزرگسالان چاق هستند که چیزی در حدود ۶۰۰ میلیون نفر می‌باشد و تعداد افراد دارای اضافه وزن نیز در حدود ۱/۴۰۰/۰۰۰ نفر می‌باشد.[۴-۷] در ایالات متحده، چاقی در بیش از یک سوم جمعیت بزرگسال گزارش شده و یک سوم دیگر جمعیت عمومی این کشور نیز دارای افزایش وزن هستند.[۸] در ایران هم طبق آمارهای سال ۲۰۱۶ در سایت سازمان جهانی بهداشت (WHO[i])، شیوع چاقی در افراد بالای ۱۸ سال ۲۶ درصد گزارش شده است.[۹] چاقی با افزایش بافت چربی بدن، طوری که برای سلامتی مضر باشد، شناخته می‌شود و توسط WHO با شاخصی تحت عنوان شاخص توده ی بدنی (BMI)[ii] تعریف می‌شود. در این راستا اگر BMI> ۳۰ باشد فرد چاق[iii] محسوب می‌شود و در صورتی‌که ۲۵<BMI<۲۹/۹ باشد، فرد دچار افزایش وزن می‌باشد. در افراد نرمال این نسبت بین ۱۸/۵<BMI<۲۹/۹ بوده و اگر

i -World Health Organization
ii -Body Mass Index
iii- Obese

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

BMI فرد پایین‌تر از ۱۸/۵ قرار گیرد، لاغر[i] محسوب می‌شود.[۱۰]

افزایش تجمع بافت چربی در بدن همراه با اختلال در عملکرد این بافت می‌باشد که متعاقبا می‌تواند افراد را مستعد ابتلا به دیابت نوع ۲ و بیماری‌های قلبی و عروقی کند.[۱۱] به علاوه، در افراد چاق با افزایش وزن، خطر ابتلا به چندین نوع سرطان افزایش می‌یابد.[۱۱] مطالعه‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد در بزرگسالان، افزایش بافت چربی با افزایش خطر بروز سیزده نوع سرطان همچون کلیه، کولورکتال، پستان، کبد و پانکراس همراه می‌باشد.[۱۲] علاوه بر این، چاقی در بسیاری از سرطان‌ها با پیش‌آگهی بدتر نیز همراهی دارد. امروزه چاقی در رقابت با تنباکو، به عنوان مهم‌ترین عامل خطر قابل پیشگیری برای سرطان محسوب می‌شود؛ به طوری که آمارها نشان می‌دهد چاقی به ترتیب عامل ۱۴ درصد و ۲۰ درصد از مرگ‌های مرتبط با سرطان در مردان و زنان است.[۱۲] علاه بر این، چاقی هزینه‌های کلانی را بر اقتصاد یک کشور وارد می‌کند به طوری‌که در کشور آمریکا، سالانه مبلغی بالغ بر ۱۹۰ میلیارد دلار صرف موضوع چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن می‌شود.[۱۳] افرادی که دارای اضافه وزن هستند نیز در مقایسه با افراد لاغر بین ۱/۵ تا ۲/۴ برابر بیشتر مستعد ابتلا به سرطان می‌باشند.[۱۴]

افزایش بافت چربی سفید در افراد چاق و تغییرات هورمونی و متابولیکی متعاقب آن، زمینه‌ساز التهاب مزمن و تغییرات جمعیت سلول‌های ایمنی در بافت چربی است. دراین شرایط سلول‌های ایمنی؛ نظیر سلول‌های کشنده طبیعی[ii]، عملکرد ضد توموری خود را از دست می‌دهند و در همراهی با تقویت سلول‌های سرکوبگر ایمنی، مانند سلول‌های T تنظیمی[iii] و سلول‌های سرکوب‌گر میلوئیدی،[iv] بستری مناسب را برای تومورزایی فراهم می‌کنند. به این ترتیب چاقی خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها را افزایش می‌دهد.

بنابراین، با توجه به شیوع بالای چاقی در جوامع امروزی و نقش آن در گسترش بیماری‌های تهدیدکننده حیات، بر آن شدیم تا به منظور ارائه برخی سازوکارهای شناخته شده که در ارتباط بین چاقی با افزایش خطر ابتلا به سرطان نقش دارند، مروری بر نقش التهاب و تغییرات سلول‌های ایمنی مقیم در بافت چربی سفید افراد چاق داشته باشیم.

۱) سلول‌های ایمنی بافت چربی در شرایط هومئوستاز[v]

سه نوع بافت چربی در بدن انسان وجود دارد: بافت چربی سفید، بافت چربی قهوه‌ای و بافت چربی بژ. بافت چربی سفید، مواد غذایی را به صورت چربی ذخیره می‌کند، در صورتی‌که دو نوع دیگر بافت چربی، در فرایند ایجاد گرما[vi]، از طریق هدر دادن انرژی به شکل گرما، نقش دارند. بافت چربی قهوه‌ای، سرشار از پروتئین غشایی UCP-1[vii] می‌باشد که این پروتئین عمل فسفریلاسیون اکسیداتیو را از سنتز ATP در میتوکندری جدا می‌کند و در نتیجه انرژی واکنش به صورت گرما آزاد می‌شود. از لحاظ قرارگیری، بافت چربی سفید نسبت به دو نوع دیگر بافت چربی، در مناطق بسیار حساس‌تری از بدن قرار می‌گیرد. تجمع این بافت در ناحیه شکمی، که دربردارنده‌ی اعضای بسیار حیاتی مانند کلیه و روده می‌باشد، و در ناحیه سینه می باشد. در چاقی، بافت چربی سفید دچار بیش‌رویش[viii] و پرسازی[ix] می‌شود که ناشی از ذخیره‌سازی چربی است.[۱،۱۳]

بافت چربی، عمدتا از سلول‌های چربی یا آدیپوسایت[x] تشکیل شده است و در کنار آن‌ها سلول‌های ایمنی مقیم در بافت چربی هم مشاهده می‌شوند که در حفظ هومئوستاز این بافت نقش دارند. در این بین، ماکروفاژهای بافت چربی فراوان‌ترین جمعیت لوکوسیتی هستند که تقریبا ۵۰ درصد بافت چربی افراد لاغر را شامل می‌شوند. این ماکروفاژها عمدتا فنوتیپ M2 داشته و با تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی از قبیل IL-10 از بروز التهاب جلوگیری می‌کنند. این ماکروفاژها از لحاظ موقعیت استقرار با ماکروفاژهای التهابی در بافت چربی متفاوت هستند و در حالت غیر التهابی در فواصل بین سلول‌های چربی قرار می‌گیرند، در حالی که در حالت التهابی ساختارهایی شبه تاج به نام CLS[xi] را شکل می‌دهند. ماکروفاژهای M2 در حفظ هومئوستاز بافت چربی مهم‌ترین نقش را برعهده دارند و عملکرد اصلی آن‌ها در افراد لاغر، بلعیدن آدیپوسایت‌های مرده می‌باشد. در حالت گرسنگی، لیپولیز در بافت چربی رخ می‌دهد و ماکروفاژها در

i- Lean
ii -NK cell
iii- Treg
iv- MDSC

v- Homeostasis
vi -Thermogenesis
vii -Uncoupling Protein-1
viii- Hyperplasia
ix -Hypertrophy
x -Adipocyte
xi - Crown Like Structure

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

بافت چربی با داشتن حالت فنوتیپ M2، لیپیدهای آزاد شده را می‌بلعند.[۱۵] بافت چربی در حالت غیرالتهابی با فعالیت عمده سلول‌های ایمنی نظیر ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های Treg، NKT (جمعیتی هتروژن از سلول‌های T که به طور هم‌زمان ویژگی‌های سلول‌های T و NK را دارا می‌باشند و قادر به شناسایی لیپید و گلیکولیپید از طریق CD1d عرضه شده می‌باشند) و سلول‌های ILC2[i] شناخته می‌شود. در این شرایط ائوزینوفیل‌ها، منبع اصلی تولید IL-4 در بافت چربی می‌باشند که با تولید IL-4 و IL-13، فنوتیپ ماکروفاژ را در بافت چربی به سمت M2 پیش می‌برند.[۱۶]

سلول‌های iNKT، نقش مهمی را در تنظیم شرایط بافت چربی بر عهده دارند و بیش از هر بافت دیگری در این بافت یافت می‌شوند. این سلول‌ها از طریق لیگاند لیپیدی به نام آلفا گالاکتوزیل سرآمید فعال می‌شوند که به وسیله مولکول‌های MHC غیرکلاسیک CD1d در سطح آدیپوسایت‌ها به سلول‌های iNKT (زیر گروهی از سلول‌های NKT می‌باشند که دارای یک TCR با پلی‌مورفیسم بسیار حفاظت شده هستند و بسیار سریع به سیگنال‌های خطر و سایتوکاین‌های التهابی پاسخ می‌دهند و منجر به تنظیم سیستم ایمنی می‌شوند) عرضه می‌شود. در شرایط لاغری، سلول‌های iNKT بعد از فعال‌سازی، سایتوکاین‌های IL-4 و IL-10 را ترشح و در نتیجه حوادث التهابی در این بافت را سرکوب می‌کنند. اما در شرایط چاقی، بیان مولکول CD1d بر سطح آدیپوسایت‌ها کاهش می‌یابد که متعاقب آن سلول‌های iNKT در بافت چربی کاهش یافته و شرایط التهابی در بافت ایجاد می‌شود.[۱۵،۱۷-۲۰] در حالت نرمال، سلول‌های Treg حدود ۱۰ درصد سلول‌های بافت چربی را تشکیل می‌دهند که با تولید سایتوکاین‌های ضد التهابی از قبیل IL-10، ماکروفاژها را به سمت فنوتیپ M2 پیش می‌برند.[۲۱،۲۲] علاوه بر سلول‌های ذکر شده، سلول‌های ILC2 در بافت چربی مقادیر زیادی از سایتوکاین‌های IL-5 و IL-13 را تولید و باعث افزایش تعداد ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژهای M2 در این بافت می‌شوند.[۲۳] بنابراین در حالت هومئوستاتیک در حضور این سلول‌های ایمنی بافت چربی، شرایط غیرالتهابی غالب است (شکل a.۱).

Fat-associated lymphoid cluster ساختارهای با اهمیت دیگری در حفظ هومئوستاز بافت چربی می باشند. این ساختارها به عنوان ساختارهای غیرکلاسیک لنفاوی حاضر در بافت چربی سطوح مخاطی می‌باشند که حضور آن‌ها در انسان و موش به اثبات رسیده است.[۲۴] بر خلاف غدد لنفاوی که محصور در ساختارهای کپسولی می‌باشند، این ساختارها در تماس مستقیم با بافت چربی اطراف خود می‌باشند.[۲۵] این بافت‌ها بر خلاف ساختارهای لنفاوی ثانویه در اثر محرک‌هایی هم‌چون کلونیزاسیون باکتری‌های کومنسال، سیگنالینگ سایتوکاین‌های خانواده TNF و فعالیت سلول‌های ILC2 بوجود می‌آید. این ساختارها سرشار از سلول‌های ILC2، B2، MQ2 و iNKT می‌باشد، که همگی دارای عملکردهای ضد التهابی در بافت چربی می‌باشند. سیگنال‌های اشاره شده موثر در تشکیل این بافت‌ها در شرایط التهابی در بافت چربی تشدید می‌شوند و منجر به ایجاد این ساختارها می‌شوند تا منجر به تعدیل شرایط التهابی در بافت چربی شوند. برای مثال CXCL-13 تولیدی از سلول‌های استرومال مستقر در بافت چربی منجر به فراخوانی سلول‌های B به بافت چربی می‌شود، در ادامه ماکروفاژهای فراخوانده شده به این محل نیز با تولید TNF منجر به فعال‌سازی سیگنالینگ این سایتوکاین‌ها در سلول‌های استرومال و گسترش هر چه بیشتر این بافت‌ها می‌شود. به علاوه سلول‌های iNKT نیز با تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-4 و IL-13 منجر به فعال‌سازی سلول‌های TH2 می‌شود، که این سلول‌ها نیز به نوبه خود در کاهش التهاب بوجود آمده در بافت چربی نقش دارند. سلول‌های ILC2 نیز با تولید سایتوکاین‌های موثر در حفظ شرایط ضد التهابی موثر نقش بسزایی دارند.[۲۴]

۲) چاقی و التهاب بافت چربی

انباشته شدن زیاد چربی در بافت چربی سفید می‌تواند برای بدن سمی باشد و بدن برای رهایی از این حجم بالای چربی، سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-1β، TNF-α و IL-6 را تولید و از این طریق در مسیر سیگنالینگ انسولین وقفه ایجاد می‌کند. مهار مسیر سیگنالینگ انسولین، باعث کاهش گلوکز در دسترس می‌شود و سلول‌های بدن در نبود گلوکز، برای تامین انرژی خود از چربی ذخیره در بافت چربی استفاده می‌کنند و در نتیجه سطح گلوکز و انسولین خون بالا می‌رود. بنابراین در ابتدا شرایط التهابی در بافت چربی، به عنوان یک مکانیسم فیزیولوژیک برای مقابله با تجمع زیاد چربی در این بافت عمل می‌کند. اما در افراد چاق، دریافت و ذخیره انرژی به صورت مزمن ادامه می‌یابد و به تدریج این التهاب حاد به التهابی مزمن تبدیل می‌شود.[۲۶] از جمله

i- Innate Lymphocyte Cell 2

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

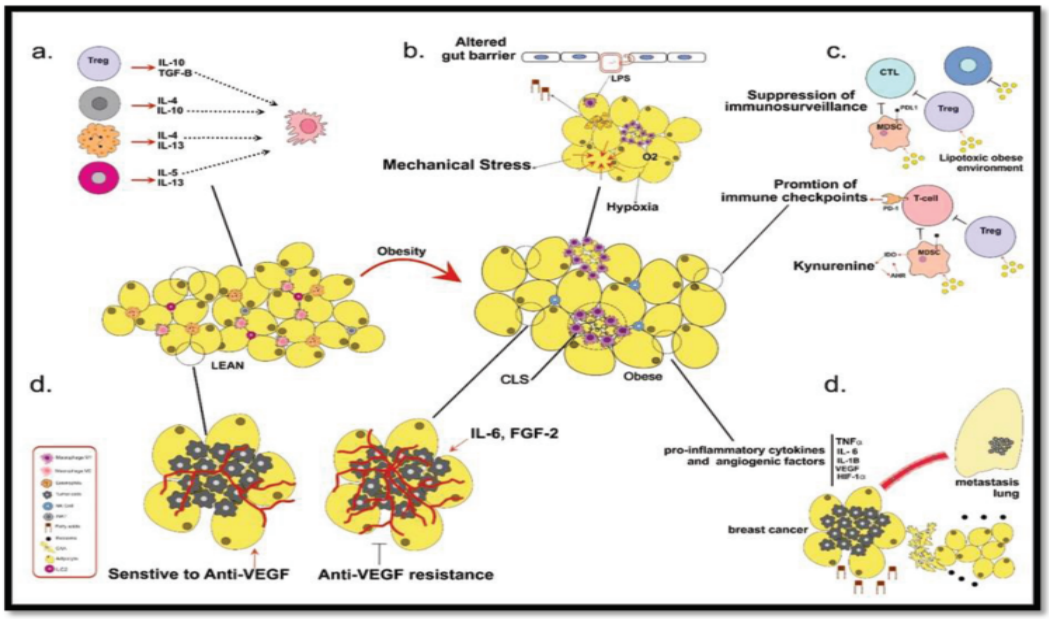
محرک‌های ایجاد التهاب در بافت چربی می‌توان به عوامل زیر اشاره کرد:

الف- افزایش نفوذپذیری روده‌ای: در چاقی، افزایش نفوذپذیری روده‌ای باعث افزایش لیپوپلی ساکارید در گردش خون می‌شود که توسط باکتری‌های گرم منفی روده‌ای تولید شده است. این لیپوپلی ساکاریدها، منجر به فعال شدن PRR[i] (ساختارهایی می‌باشند که در شناسایی سیگنال‌های خطر و آنتی‌ژن‌ها در سطح سلول و در درون سیتوپلاسم سلول‌های ایمنی ذاتی انجام وظیفه می‌کنند و منجر به فعال شدن سیستم ایمنی می‌شوند) از جمله TLR4 بر سطح آدیپوسایت‌ها می‌شوند که با فعال شدن این گیرنده‌ها، شرایط التهابی در بافت چربی تشدید می‌شود.[۲۶،۲۷]

ب- استرس مکانیکی وارد شده بر آدیپوسایت: فرضیه‌ای دیگری برای القاء التهاب در بافت چربی، استرس مکانیکی در آدیپوسایت‌ها می‌باشد. آدیپوسایت‌ها با غشای پایه و ماتریکس خارج سلولی در تماس هستند که این ارتباط تمایز و توسعه بافت چربی را کنترل می‌کند. شکل سلول، به صورت مستقیم بیان بسیاری از ژن‌ها را از طریق اتکا اسکلت سلولی اکتین تحت تاثیر قرار می‌دهد. آدیپوسایت‌ها در یک ماتریکس فشرده قرار دارند و افزایش ذخیره تری‌گلیسیرید در این سلول‌ها می‌تواند انواع مختلفی از استرس‌ها را بر این سلول‌ها اعمال کند. با فعال شدن برخی از مسیرهای سیگنالینگ مثل ROCK[ii] و RhoA[iii] توسط این استرس سلولی، فاکتور نسخه برداری NF-Kβ پایدار شده و در نهایت منجر به تشدید شرایط التهابی در بافت چربی می‌شوند.[۲۶]

پ- هیپوکسی موضعی در بافت چربی: شواهد زیادی نشان می‌دهد گسترش بافت چربی باعث ایجاد هیپوکسی موضعی در این بافت می‌شود که می‌تواند نتیجه‌ی افزایش تعداد سلول‌های بافت چربی و یا افزایش متابولیسم آن‌ها باشد. این کاهش فشار اکسیژن، منجر به پایدار شدن فاکتور نسخه برداری HIF-1α[iv] و بالطبع افزایش بیان GLUT1[v]، لپتین، IL-6 و VEGF[vi] بافت چربی و تشدید شرایط التهابی در این بافت می‌شود.[۲۸،۲۹]

ت- اسیدهای چرب آزاد در بافت چربی: در شرایط چاقی افزایش سطح اسید چرب آزاد ناشی از مرگ آدیپوسایت‌ها و یا افزایش اسید چرب مواد غذایی دریافتی ایجاد می‌شود. در این حالت، اسید چرب آزاد می‌تواند با اتصال به TLR2 و TLR4 منجر به فعال‌سازی NF-Kβ و ترشح کموکاین‌هایی مانند CCL2 شود که فراخوانی مونوسیت‌ها و تبدیل آن‌ها به ماکروفاژهای التهابی در بافت چربی را تحریک می‌کند. لازم به یادآوری است که بیان TLR4 و TLR2 در افراد چاق افزایش می‌یابد.[۳۰] (شکل ۱.b).



شکل ۱- تغییرات سلول‌های ایمنی مقیم بافت چربی سفید در چاقی و خطر ابتلا به سرطان. a) در شرایط طبیعی، انواعی از سلول‌های ایمنی شامل سلول‌های ماکروفاژ، لنفوسیت‌های Treg، iNKT، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های شبه لنفوسیتی ILC2 در بافت چربی سفید حضور دارند. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌های مهاری نظیر IL-10، TGF-β، IL-4 و IL-13 باعث القای فنوتیپ M2 در ماکروفاژهای مقیم بافت می‌شوند. بنابراین در افراد لاغر، شرایط غیرالتهابی بافت با گسترش ماکروفاژهای M2 به هومئوستاز بافت و پاک‌سازی آدیپوسایت‌های مرده منجر می‌شود. b) در چاقی، افزایش بافت چربی سفید همراه با هیپوکسی و افزایش اسیدهای چرب آزاد باعث

i- Pattern Recognition Receptor
ii - Rho-associated Protein Kinase
iii - Ras homology gene family, member A
iv - Hypoxia inducible Factor1-alpha
v - Glucose transporter1
vi - Vascular endothelial growth factor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

فعال‌سازی مسیرهای NF-Kβ و تولید سایتوکاین‌های التهابی IL-1β، TNF-α و IL-6 می‌شود. این سایتوکاین‌ها باعث ایجاد شرایط التهابی در بافت چربی سفید می‌شوند. علاوه بر این، ماکروفاژها در ساختارهایی با نام CLS تجمع می‌یابند که در این ساختارها، در اثر مرگ آدیپوسایت‌ها و آزادسازی محرک‌های TLR و NLR فنوتیپ M1 پیدا می‌کنند. c) التهاب مزمن مرتبط با چاقی، باعث تکثیر و گسترش سلول‌های مهارکننده پاسخ‌های ایمنی ضد توموری از جمله سلول‌های Treg و MDSCs می‌شود. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌های مهاری IL-10، TGF-β و مولکول‌های مهاری سطحی PDL-1 باعث مهار عملکرد لنفوسیت‌های T ضد توموری می‌شوند. d) در چاقی تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی و فاکتورهای رگ‌زا در بافت چربی افزایش می‌یابد که متاستاز تومور را به سایر نقاط بدن تسهیل می‌کند. بنابراین در فرد چاق مبتلا به سرطان به علت فعال بودن چندین مسیر که منتهی به رگ‌زایی می‌شوند، نسبت به آنتی‌بادی Bevacizumab مقاومت وجود دارد و رگ‌زایی در تومور با سرعت بیشتری نسبت به فرد لاغر مبتلا به سرطان ادامه پیدا می‌کند. هم‌چنین سلول های توموری در بافت چربی با ارسال اگزوزوم به سمت آدیپوسایت‌ها منجر به فعال شدن لیپولیز در این سلول‌ها می‌شوند و در نتیجه از اسیدهای چرب آزاد به عنوان منبع تولید انرژی در محیط توموری استفاده می‌کنند.

۳) التهاب مزمن در بافت چربی و پولاریزاسیون ماکروفاژ

التهاب مزمن در بافت چربی مرحله‌ی اساسی در روند پاتولوژیک چاقی می‌باشد و تغییر فنوتیپ ماکروفاژ از حالت M2 به M1 را به دنبال خواهد داشت.[۳۱] هنوز درباره‌ی چگونگی این تغییر فنوتیپ توضیح شفافی ارائه نشده، اما به تازگی نقش برجسته سلول‌های NK در این فرایند مشخص شده است که در ادامه به آن می‌پردازیم. با افزایش وزن و تجمع لیپید در آدیپوسایت‌ها، این سلول‌ها هایپرتروفیک می‌شوند و سرانجام می‌میرند.[۳۲] مکانیسم مرگ آدیپوسایت‌ها، هنوز مورد بحث است و حدس زده می‌شود که این مرگ از طریق نکروز و یا پیروپتوزیز[i] باشد،[۳۳،۳۴] که هر دو واقعه با پاره شدن غشاء سلولی و آزاد شدن محتویات سلولی همراه می‌باشد. این واقعه اصلی‌ترین محرک در تجمع و فعال‌سازی و برنامه‌ریزی مجدد[ii] ماکروفاژها می باشد.[۳۵] در افراد چاق بیش از ۹۰ درصد ماکروفاژها در بافت چربی، مستقیما با آدیپوسایت‌های هایپرتروفیک مرتبط هستندو اطراف این آدیپوسایت‌های در حال مرگ ساختارهایی تحت عنوان CLS را شکل می‌دهند. نتیجه برهم‌کنش ماکروفاژها و آدیپوسایت‌ها، فعال شدن PRRهایی مانند[iii] NLR (درون سلولی) و TLR[iv] (درون سلولی و غشایی) می‌باشد که منجر به فعال شدن اینفلاموزوم[v] (ساختاری درون سلولی است که می‌تواند در اثر سیگنالینگ PRRها فعال شود و در ادامه منجر به تولید IL-1B و IL-18 شود که در ادامه بروز پاسخ‌های ایمنی را رقم می‌زند) می‌گردد. نیتریک اکساید و سایتوکاین‌های التهابی از واسطه‌های التهابی هستند که بدنبال فعال شدن ماکروفاژها از طریق PRRها، آزاد می‌شوند.[۳۶] بنابراین تشکیل ساختارهای CLS در بافت چربی افراد چاق، به عنوان واقعه‌ی اصلی در آغاز التهاب در بافت چربی در نظر گرفته می‌شود.[۱۵،۳۷] هم‌چنین، تشکیل CLS به عنوان بیومارکر در تشخیص بافت چربی ملتهب بکار می‌رود.[۳۸] به عنوان مثال در سرطان پستان، که هم‌بستگی زیادی با چاقی دارد تشکیل CLS با پیش‌آگهی بدتر بیماری همراه است و می‌توان از آن به عنوان شاخصی در تعیین پیش‌آگهی فرد استفاده کرد.[۳۹] در سرطان پستان، ساختار CLS در بافت چربی حدود ۵۰ درصد زنان مبتلا گزارش شده است. وجود CLS با وقوع سندرم متابولیک در فرد و هم‌چنین احتمال عود مجدد تومور در زنان مبتلا به تومورهای خوش‌خیم همراه است.[۴۰،۴۱] ماکروفاژهای موجود در این ساختارها، از لحاظ مارکرهای سطحی با ماکروفاژهای مقیم در بافت چربی افراد لاغر کاملا متفاوت هستند و مولکول‌های CD11c و CD9 را بر سطح خود نشان می‌دهند.[۴۲] (شکل b.۱).

۴) چاقی و سرطان

به نظر می‌رسد که چاقی در دو مرحله سرطان را تحت تاثیر خودش قرار می‌دهد: اعمال اثرات مستقیم و اعمال اثرات به صورت غیرمستقیم. در مرحله‌ی غیر مستقیم که قبل از سرطانی‌شدن سلول اتفاق می‌افتد، بافت چربی از طریق التهاب مزمن، بستر لازم برای سرطانی شدن بافت را فراهم می‌کند. اما در مرحله‌ی مستقیم که پس از سرطانی شدن سلول اتفاق می‌افتد، بافت چربی در سوخت رسانی، گسترش و متاستاز تومور نقش دارد.[۴۳،۴۴] در ادامه به این اثرات چاقی در سرطان می‌پردازیم.

۴-۱- اثرات غیرمستقیم چاقی در سرطان

التهاب مزمن مرتبط با چاقی، از سه طریق اثرات غیر مستقیمی در گسترش سرطان دارد که عبارتند از:

۴-۱-۱- ایجاد تغییر در عملکرد و فنوتیپ سلول‌های ایمنی

۴-۱-۱-۱- سلول‌های NK

سلول‌های NK جمعیتی از سلول‌های ایمنی ذاتی می‌باشند که دارای عملکرد دفاعی در برابر سلول‌های

i -Pyroptosis
ii- Reprogramming
iii -Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors
iv -Toll-like receptor
v -Inflammasome

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

سرطانی و سلول‌های آلوده به ویروس‌ها می‌باشند و عملکرد آن‌ها منجر به کشتن این سلول‌ها می‌گردد. این سلو ها از دو راه به پیشرفت شرایط پاتولوژیک در فرد چاق کمک می‌کنند: ۱) تحت تاثیر تنش مکانیکی که در بافت چربی افراد چاق به وقوع می‌پیوندد، بیان مولکول NCR1 بر روی آدیپوسایت‌ها افزایش می‌یابد. NCR1، یک گیرنده فعال کننده سلول NK می‌باشد که باعث فعال شدن و تکثیر سلول‌های NK و تولید اینترفرون گاما[i] می‌شود. اینترفرون گاما باعث تمایز ماکروفاژ M1 در بافت چربی و ایجاد حالت مقاومت به انسولین می‌شود.[۴۵] گزارش شده که، حذف سلول‌های NK در موش‌های چاق، مانع از بروز فنوتیپ M1 در ماکروفاژها و بهبود حالت مقاومت به انسولین در این موش‌ها می‌شود. بنابراین سلول‌های NK، یک تنظیم‌کننده مهم در پولاریزاسیون ماکروفاژها و مقاومت به انسولین در چاقی می‌باشند. به تعبیری دیگر، سلول‌های NK استرس مکانیکی را که در نتیجه شرایط چاقی به آدیپوسایت‌ها اعمال می‌شود را به تمایز ماکروفاژها به فنوتیپ M1 ترجمه می‌کنند.[۴۵] چاقی عمل نظارت سیستم ایمنی[ii] در بدن را، که یکی از بازوهای اجرایی سلول‌های NK می‌باشد، مختل می‌کند. زمانی که سلول NK هدف خود را از بین می‌برد، نیازمند تغییر وضعیت انرژی خود از حالت فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز است. سلول NK با فراوانی لیپید در دسترس، لیپید بیشتری را به داخل خود منتقل می‌کند که این حالت یک اختلال در عملکرد بیوانرژتیک سلول بوجود می‌آورد و اصطلاحا منجر به ایجاد حالت فلج متابولیک در سلول‌های NK می‌شود. فلج متابولیک، باعث ایجاد اختلال در مکانیسم‌های سلول‌کشی سلول‌های NK می‌شود.[۴۶] این حالت نشان می‌دهد که چاقی یک برنامه‌ریزی مجدد در متابولسیم سلول NK ایجاد می‌کند که متابولسیم سلول را به سمت لیپید می‌برد و مانع بیان مولکول‌های اجرایی NK می‌شود. هم‌چنین دیده شده، که افزایش تجمع اسید چرب در سلول NK منجر به کاهش گرانول‌های پرفورین[iii] و گرآنزیم[iv] می‌شود. به دلیل اختلالی که چاقی در عملکرد MTOC[v] به وجود می‌آورد با کاهش تعداد سلول‌های NK در افراد چاق مواجه هستیم و هم‌چنین حرکت گرانول‌های لیتیک این سلول‌ها، به سمت سلول‌های هدفشان از جمله سلول سرطانی دچار اختلال می‌شود.[۴۶]

۴-۱-۱-۲- سلول‌های سرکوب‌گر مشتق از رده میلوییدی

سلول‌های MDSC یک جمعیت نابالغ از سلول‌های میلوئیدی هستند که در هنگام بروز پاسخ‌های التهابی مزمن مانند سرطان و چاقی، تحت تاثیر سایتوکاین‌های التهابی، از مغز استخوان خارج شده و به صورت سیستماتیک باعث سرکوب پاسخ‌های ایمنی می‌شوند. افزایش این سلول‌ها در شرایط چاقی، پاسخی فیزیولوژیک به بروز التهاب در بدن افراد چاق می باشد. اما، از آن جا که التهاب حاد در افراد چاق جای خود را به التهاب مزمن می‌دهد، بنابراین حضور سلول‌های MDSC و افزایش آن‌ها در بدن افراد چاق، به‌صورت مزمن به سرکوب سیستم ایمنی بدن فرد می‌انجامد.[۴۷] حدس زده می‌شود که افزایش سلول‌های MDSC در افراد چاق، در پاسخ به سطح بالای گلوکز خون این افراد ایجاد می‌شود تا گلوکز خون را کاهش دهد. در توضیح این حالت بیان شده که افراد چاق به صورت شاخص سطح سرمی افزایش یافته‌ای از سایتوکاین‌های IL-6، TNF-α و PGE2 دارند، که تحریک‌کننده اصلی تمایز و تجمع MDSCها در محیط تومور به حساب می‌آیند.[۴۸-۵۲] موش‌هایی که با رژیم غذایی غنی از اسید چرب، به مدت بیست و هشت هفته نگه‌داری شده بودند در مقایسه با موش‌های کنترل، افزایش دو برابری در تعداد سلول‌های MDSC در طحال و بافت چربی را نشان دادند. علاوه براین MDSC هایی که از موش‌هایی با رژیم غذایی غنی از اسید چرب جدا شده بودند در مقایسه با گروه کنترل، فعالیت سرکوب‌گری بیشتری داشتند.[۵۰]

افزایش متابولیسم اسید چرب در سلول‌های MDSC هم عملکرد سرکوب‌گری و هم تجمع آن‌ها را افزایش می‌دهد. متاستاز سلول‌های توموری در موش‌هایی با رژیم غذایی غنی از اسید چرب بیشتر از موش‌های با رژیم غذایی با اسید چرب پایین بود. سلول‌های MDSC بر خلاف سلول‌های اجرایی که در متابولسیم خود وابسته به گلیکولیز هستند، در متابولیسم اسید چرب درگیر می‌شوند و در افراد چاق با افزایش اسید چرب در دسترس عملکرد اجرایی بیشتری دارند.[۵۳] مشخص شده بین هورمون لپتین و سلول‌های MDSC یک گفتگوی دوطرفه وجود دارد، که افزایش MDSC موجب کاهش لپتین و افزایش لپتین موجب افزایش

i - INFγ
ii- Immunosurveillance
iii- Perforin
iv - Granzyme
v - Microtubule organizing center

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

MDSC می‌شود. از آن جایی که در شرایط چاقی با افزایش سطح لپتین مواجه هستیم، لپتین علاوه بر افزایش MDSC، موجب افزایش ترشح اینترفرون گاما در فرد چاق می‌شود. افزایش ترشح اینترفرون گاما، منجر به افزایش بیان مارکر مهاری PDL-1 در سطح MDSC و در نتیجه افزایش عملکرد سرکوب‌گری ایمنی در این سلول‌ها می‌گردد [۵۰،۵۴،۵۵] (شکل c.۱).

۴-۱-۱-۳- سلول‌های ILC1

سلول‌های ILC1 سرشار از گیرنده IL-12R می‌باشد، بنابراین هنگام دریافت IL-12 از ماکروفاژهای محیط که قبلا توسط اینترفرون گاما تولیدی از سلول‌های NK فعال شده‌اند شروع به ترشح اینترفرون گاما می‌کند که این عمل محیط را برای پولاریزاسیون ماکروفاژ به فنوتیپ M1 فراهم می‌کند.[۵۶] بنابراین فعال شدن این سلول‌های ایمنی ذاتی نیز می‌تواند در پیشبرد التهاب در بافت چربی تاثیر گذار باشد.

۴-۱-۱-۴- تغییرات سلول‌های T

سلول‌های T دینامیکی در برنامه متابولیک خود دارند که با تغییر مواد در دسترس می‌توانند آن را تغییر دهند. عملکرد سلول‌های T نسبت به مجموعه تغییراتی که در شرایط چاقی اتفاق می‌افتد تحت الشعاع قرار می‌گیرد.[۳] برای مثال در شرایط چاقی با افزایش سطح انسولین، لپتین، سایتوکاین‌های التهابی و تغییراتی در بیان مولکول‌های کمک محرک مواجهه هستیم که برآیند این تغییرات، منجر به کاهش تکثیر، کاهش فعالیت اجرایی، افزایش بیان مولکول‌های مهاری و افزایش نسبت سلول‌های Th1 و Th17 نسبت به Th2 و Treg می‌شود. در این راستا مطالعه‌های فراوانی برای افزایش نسبت سلول‌های Th1 و Th17 نسبت به Th2 در رویکردهای ایمونوتراپی سرطان صورت گرفته است.[۵۷] بنابراین حدس زده می‌شود که التهاب مزمن همراه با تغییرات هورمونی در چاقی منجر به ایجاد یک حالت پیری و فرسودگی[i] در سلول‌های T می‌شود.[۳] در سلول‌های T در حال استراحت، مسیر متابولیکی فسفریلاسیون اکسیداتیو به میزان زیادی فعال است که طی این فرایند، مقدار زیادی ATP در میتوکندری و در چرخه کربس به وجود می‌آید. اما در سلول‌های T فعال شده و سلول‌های توموری که در فاز شدید تقسیم و تکثیر سلولی قرار دارند مسیر اصلی تولید انرژی، گلیکولیز می‌باشد. مسیر گلیکولیز بر خلاف مسیر فسفریلاسیون اکسیداتیو، نیاز به اکسیژن ندارد و مقدار ATP کمتری هم تولید می‌شود اما واسطه‌های مورد نیاز برای تقسیم سلولی در این مسیر تولید می‌گردد.[۵۸]

گلیکولیز برای بسیاری از اعمال اجرایی سلول‌های ایمنی از جمله تولید اینترفرون گاما و کوآنزیم B مورد نیاز است. سلول‌های دندریتیک (DC)[ii] در زمان انجام عملکرد خود برای عرضه آنتی ژن به سلول T، نیازمند تغییر متابولیسم به سمت گلیکولیز هستند.[۵۹،۶۰] بنابراین سلول‌های ایمنی برای انجام عملکرد و فعال شدن نیازمند تغییر از فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز می‌باشند و حذف گلوکز در دسترس باعث اختلال در عملکرد آن‌ها می‌شود. بیان مارکر مهاری PD1 (یک گیرنده مهاری بر روی سلول‌های T می‌باشد که با اتصال به گیرنده PDL-1 باعث توقف در عملکرد سلول‌های T می‌شود)، که در شرایط فیزیولوژیک مانع بروز پاسخ‌های ایمنی می‌شود، اما در شرایط التهاب مزمن باعث اختلال در عملکرد سلول T می‌شود در سطح سلول‌های T با گلوکز در دسترس سلول مرتبط است و در بافت چربی افراد چاق با کاهش گلوکز در دسترس، بیان این گیرنده بر سطح سلول‌های T افزایش می‌یابد. اتصال مارکر مهاری PDL-1 به گیرنده‌اش، منجر به تغییر در متابولسیم سلول‌های T می‌شود.[۶۱-۶۳] علاوه بر این، مارکرهای مهاری دیگری نظیر CTLA-4 (یک گیرنده مهاری بر روی سلول‌های T می‌باشد که در هنگام فعال‌شدن سلول T بر روی آن بروز پیدا می‌کند و با اتصال به مولکول‌های B7-1 و B7-2 مانع از فعال‌شدن سلول T می‌شود و عملکرد اصلی آن، جلوگیری از بروز پاسخ‌های خود ایمنی می‌باشد) و PDL-1 فعال شدن سلول T را مهار می‌کنند. مولکول PD1، متابولیسم سلول را از گلیکولیز به اکسیداسیون اسید چرب تغییر می‌دهد و در نتیجه سلول‌های T فعال، در محیطی که گلوکز کم است از مصرف آن باز می‌ماند و فعالیت اجرایی این سلول‌ها مختل می‌شود.[۶۴،۶۵] (شکل c.۱). مولکول مهاری CTLA-4 نیز گلیکولیز را بدون تغییر دادن به اکسیداسیون اسید چرب خاموش می‌کند. علاوه بر این، افزایش غلظت لیپید خارج سلولی هم در فنوتیپ و هم در عملکرد سلول‌های ایمنی تاثیرگذار است، برای مثال سلول‌های Treg در عملکرد خود به متابولیسم لیپید وابسته هستند و به طور موثری از اکسیداسیون اسید چرب برای تولید انرژی استفاده می‌کنند. به علاوه این که اکسیداسیون لیپیدها، تمایز سلول‌های Treg

i - Exhaustion

ii- Dendritic cell

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

را بهبود می‌بخشد و از تمایز سایر زیرگروه‌های سلول T ممانعت می‌کند. بنابراین سلول‌های Treg در یک محیط با غلظت پایین گلوکز و غلظت بالای اسید چرب به بقای خود ادامه می‌دهند. به علاوه تجمع لیپید در سلول‌های DC یک حالت تولورژنیک در آن‌ها ایجاد می‌کند و عرضه متقاطع آنتی‌ژن را مختل و عرضه آنتی ژن به سلول T هم مختل می‌شود.[۶۶،۶۷]

۴-۱-۲- مسیر کینورنین[i]

التهاب مزمن که در بدن افراد چاق در نتیجه افزایش توده بافت چربی سفید به وقوع می‌پیوندد منجر به تحریک مسیر کینورنین می‌شود. در این مسیر تریپتوفان توسط آنزیم IDO[ii] به کینورنین تبدیل می‌شود. و در ادامه کینورنین با اثر بر روی گیرنده آریل هیدرو کربن (AHR[iii]) منجر به تحریک اشتها شده و سبب می‌شود تا سطح دریافت مواد غذایی در سطح بالا و تامین وضعیت چاقی باقی بماند.[۶۸] شواهدی وجود دارد که مقدار تریپتوفان جذب شده با جذب مواد غذایی رابطه مستقیم دارد. دریافت زیاد مواد غذایی به کاتابولیسم تریپتوفان سرعت می‌بخشد و متعاقبا مقادیر بالاتری ازکینورنین‌ها تولید می‌شود. علاوه براین، تحریک TLR-2 و TLR-4 به میزان زیادی در افراد چاق اتفاق می‌افتد که منجر به تولید بیشتر آنزیم IDO می‌شود که به نوبه خود تحریک AHR را به دنبال دارد. تحریک بیشتر AHR منجر به جذب مواد غذایی بیشتر و در نتیجه التهاب بیشتر در بدن فرد می‌شود و یک چرخه فیدبک مثبت ایجاد می‌کند. هم‌چنین ، فعال شدن AHR به واسطه‌ی تولید IDO منجر به ایجاد سلول Treg و سرکوب کردن فعالیت دیگر زیرگروه‌های سلول T می‌شود. علاوه بر این تولید IDO یک آمینو اسید ضروری برای سلول‌های T را از دسترس آن‌ها خارج می‌کند و در نتیجه باعث رشد و پیشرفت سرطان می‌شود.[۱۰]

۴-۱-۳- تغییرات هورمونی در چاقی

۴-۱-۳-۱- هورمون انسولین

در چاقی سطح انسولین و فاکتور شبه انسولینی-۱ (IGF-1)[iv] به صورت سیستمیک افزایش می‌یابد.[۶۹،۷۰] بسیاری از سیگنال‌های التهابی که توسط چاقی ایجاد می‌شوند، سرین‌کینازهایی را فعال می‌کنند که عمل انسولین را مختل می‌نمایند. این دو هورمون به طور موضعی، تحریک‌کننده رسپتورهای موجود بر سطح سلول‌های سرطانی هستند و به طور کلی می‌توانند متابولیسم کل بدن را تغییر دهند. از این رو، افزایش انسولین خون به عنوان یک عامل خطر ضروری برای پیشرفت سرطان پستان شناخته شده است.[۷۱،۷۲] در چاقی سایتوکاین‌های TNF-α، IL-6 و IL-1β افزایش می‌یابند که با افزایش مقاومت به انسولین مرتبط هستند.[۷۳] افزایش انسولین خون از طریق سیگنال‌رسانی در هپاتوسیت‌ها منجر به افزایش IGF-1 می‌شود[۷۳] و هم‌چنین تولید پروتئین متصل شونده به IGF-1 را نیز کاهش می‌دهد و در نتیجه سطح سرمی IGF-1 افزایش می‌یابد.[۷۴-۷۶] فعال سازی رسپتورهای IGF-1 و انسولین منجر به فعال‌سازی مسیرهایی می‌شود که منجر به رشد تومور می‌شود. در این خصوص فعال شدن مسیرهای AKT[v]/PI3K[vi] و Ras/MAPK[vii] منجر به جلوگیری از آپوپتوز و فعال‌سازی سیگنال‌های میتوژنیک در سلول‌های سرطانی می‌گردند.[۷۷] روش‌هایی مانند انتقال siRNA اختصاصی رسپتورهای IGF-1 می‌تواند راهکاری مناسبی برای جلوگیری از فعالیت IGF-1 در سلول‌های سرطانی باشد.[۷۸] علاوه براین، این دو هورمون از لحاظ متابولیسمی شرایط را برای سلول‌های سرطانی ایده‌ال می‌کنند. برای مثال انسولین از طریق مسیر PI3K منجر به پایداری فاکتورهای نسخه برداری HIF-1α و Myc[viii] می‌شود که این فاکتورهای نسخه برداری، آنزیم‌های موثر در گلیکولیز را تولید می‌کنند که واسطه‌های این مسیر برای تکثیر سلول‌های سرطانی ضروری است. هم‌چنین مسیرPI3K منجر به فعال شدن AKT می‌شود که به دنبال آن انتقال گلوکز در سطح سلول افزایش می‌یابد. به دنبال فعال شدن گلیکولیز، محصول اولیه آن (گلوکز ٦ فسفات) ، باعث فعال شدن شانت پنتوز فسفات می‌شود که محصولات آن نوکلئوتیدها و NADPH می‌باشد که در تکثیر سلول نقش مهمی را بازی می‌کند.[۷۹] بنابراین تغییرات هورمونی در چاقی، متابولیسم سلول را در جهت تقویت سلول های سرطانی پیش می‌برد.

i- Kynurenine
ii- *Indoleamine* 2,3-*dioxygenase*
iii- Aryl Hydrocarbon Receptor
iv- Insulin growth factor1

v- protein kinase B
vi - phosphoinositide-3-kinase–protein kinase
vii- Mitogen-activated protein kinase
viii- myelocytoma

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

۴-۱-۳-۲- هورمون لپتین

افراد چاق به صورت عمومی افزایش سطح سرمی سایتوکاین‌های IL-6، TNF-α و PGE2 را نشان می‌دهند که این مولکول‌ها توسط ماکروفاژها و همچنین آدیپوسایت‌های موجود در بافت چربی تولید می‌شوند. افزایش بیان این مولکول‌های التهابی، احتمالا ناشی از ادیپوکاین لپتین نیز می‌باشد که در افراد چاق سطح آن افزایش می‌یابد. همچنین TNF-α به صورت لوپ مثبت باعث تولید لپتین و در نتیجه حفظ محیط التهابی بافت چربی می‌شود.[۸۰] لپتین هورمونی است که توسط ژن چاقی[i] در بافت چربی تولید می‌شود و در تنظیم جذب غذا و وزن بدن از طریق تاثیر بر روی سیستم عصبی مرکزی و سرکوب اشتها و ایجاد لیپولیز نقش دارد. در افراد چاق شاهد افزایش سطح این هورمون نسبت به افراد لاغر هستیم. شواهد اپیدمولوژیک نشان‌دهنده‌ی، افزایش خطر ابتلا به سرطان کلون و پستان همراه با افزایش لپتین است. جالب توجه اینکه افزایش بیان رسپتور لپتین در چندین نوع سرطان دیده شده است.[۸۱] لپتین تحریک کننده‌ی تکثیر سلول و رشد تومور می‌باشد. لپتین به عنوان پروموتور سیکلین D1[ii] عمل می‌کند و به عنوان سرکوب کننده آپوپتوز در سلول‌های سرطان تخمدان عمل می‌کند.[۱۱] همچنین لپتین، مسیرهای PI3K و MAPK را فعال و آنژیوژنز را تحریک می‌کنند.[۸۲] در چاقی یک حالت مقاومت به لپتین به وجود می‌آید که با وجود افزایش سطح لپتین حساسیت به آن کاهش می‌یابد.[۸۳] بنابراین، لپتین به عنوان یک ادیپوکاین با خصوصیات میتوژنیک، آنتی آپوپتوتیک و خصوصیات التهابی شناخته می‌شود. در واقع، لپتین منجر به برنامه‌ریزی مجدد در سلول‌های سرطانی می‌شود تا سلول از منابع لیپید به عنوان منبع اصلی انرژی استفاده کند.[۸۴] چاقی یک حالت اختلال مزمن متابولیک را بوجود می‌آورد که با تغییر در سطح سرمی انسولین، گلوکز، لپتین و ادیپونکتین همراه است که این تغییرات هورمونی، ناگزیر بر روی سلول‌های ایمنی بدن هم تاثیرگذار است.

۴-۲- اثرات مستقیم چاقی در سرطان

۴-۲-۱- میان‌کنش سلول‌های توموری و آدیپوسایت‌ها در بافت چربی

در سرطانی که در بافت چربی اتفاق می‌افتد، سلول‌های سرطانی می‌توانند تغییراتی در آدیپوسایت‌های اطراف خود جهت تامین سوخت مورد نیاز و متاستاز خود ایجاد کنند. مثلا در مورد سرطان پستان، سلول‌های توموری با ارسال سیگنال‌هایی به آدیپوسایت‌های مجاور منجر به دلیپیده شدن آن‌ها و تبدیل آن‌ها به CAA[iii] می‌شوند که این سلول‌ها با محتوای کم لیپید و افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی و پروتئازها مشخص می‌شوند. حال سلول‌های توموری با افزایش بیان مولکول‌های CD36، FABP-3/4[iv] و CPT1A[v] اسیدهای چرب آزاد شده را به داخل خود منتقل می‌کنند و در نتیجه در محیطی با محدودیت گلوکز در دسترس، با استفاده از این منابع چربی متابولیسم خود را تقویت می‌کنند.[۴۳،۸۵] در سرطان‌های تخمدان، سینه، پروستات، کلیه و سرطان گاستریک رشد و متاستاز تومور در این نواحی، منعکس‌کننده نقش مهم ریز محیط آدیپوسیت‌ها می‌باشد که در این سرطان‌ها، متاستاز تومور به حفره شکمی به دلیل تغییراتی در میانکنش بین سلول‌های توموری و آدیپوسیت‌ها تقویت می‌شود.[۱۱،۸۶] علاوه بر اینکه بافت چربی به عنوان یک منبع تامین انرژی برای سلول‌های توموری حاضر در بافت چربی عمل می‌کند به عنوان یک اندام آندوکرین با ترشح فاکتورهایی مانند سایتوکاین‌های پیش التهابی، آدیپوکاین‌ها و فاکتورهای پروآنژیوژنیک منجر به رشد و متاستاز تومور می‌شود. برای مثال تکثیر زیاد آدیپوسایت‌ها در این محیط، منجر به ایجاد هیپوکسی و پایداری فاکتور نسخه برداری HIF-1α و به دنبال آن تولید متالوپروتئینازها و سایتوکاین‌های التهابی می‌شود که شرایط مناسبی را برای رشد و بقای تومور فراهم می‌کنند.[۸۷]

۴-۲-۲-عملکرد اگزوزوم‌های بافت چربی در بروز سرطان

اگزوزوم‌ها می‌توانند فیزیولوژی سلول گیرنده خود را از طریق تحریک سیگنال‌های داخل سلولی یا دادن یک ویژگی جدید به سلول از طریق الحاق رسپتور، آنزیم، mRNA و یا microRNA تغییر دهند. اگزوزم‌های مشتق از بافت چربی می‌توانند تاثیرات متفاوتی را بر سرطان‌های مختلف اعمال کنند.[۸۸] مثلا میان‌کنش بین ملانوما و بافت چربی از طریق اگزوزوم اتفاق می‌افتد و رفتار تهاجمی و متاستازی ملانوما را تقویت می‌کند. که در این مورد ملانوما با دریافت

i - Obese Gene

ii - cyclinD1

iii -Cancer Associated Adipocyte

iv- Fatty Acid Binding Protein-3/4

v -Carnitine Palmitoyl Transferase1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

اگزوزم‌های بافت چربی مسیر متابولیکی اکسیداسیون اسید چرب را در خود تقویت می‌کند که فنوتیپ تهاجمی را به تومور می‌دهد. بنابراین اگزوزم‌های مشتق شده از بافت چربی می‌تواند حامل پروتئین‌های مرتبط با اکسیداسیون اسید چرب باشد که باعث حمایت رشد تومور در محیطی با گلوکز پایین می‌شود.[۸۹] در سرطان پستان نیز اگزوزوم‌های مشتق از بافت چربی مسیر wnt/βcatenin را فعال می‌کند و متاستاز تومور را تقویت می‌کند (شکل۱.d). اما در سرطان تخمدان، اگزوزم‌های بافت چربی با upregulation پروتئین‌های پروآپپتوتیک در کاهش زنده ماندن سلول‌های سرطانی نقش دارند. اما در مجموع، فاکتورهای محلول و اگزوزوم‌های مشتق از بافت چربی، متاستاز تومورها را افزایش می‌دهند.[۸۷،۹۰-۹۲] نقش بسیار ویژه‌ای برای اگزوزوم‌های بافت چربی در ایجاد حالت سیستمیک مقاومت به انسولین در بدن فرد بیان شده است. این اگزوزم‌ها با محتوای microRNA خود می‌توانند در نقاط دور از دسترس بافت چربی، باعث ایجاد وقفه در سیگنالینگ انسولین شوند.[۹۲،۹۳] همان طور که قبلا اشاره شد افزایش انسولین در بدن افراد چاق به طور غیر مستقیم نقش موثری را در شکل‌گیری تومورها دارد.

۴-۲-۳- تغییرات عروقی بافت چربی در چاقی

در چاقی عروق خونی بافت چربی، دچار تغییراتی می‌شوند. برای مثال برخورد سیستم عروق خونی با ادیپوکاین تولید شده در بافت چربی، منجر به افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. در بافت چربی، سلول‌های عروق کوچک که با اسید چرب آزاد پالمیتات مواجه می‌شوند، مسیر[i] NLRP3 (نوعی اینفلامازوم) در آن‌ها فعال می‌گردد که در نتیجه سست شدن اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال از طریق کاهش بیان ZO1[ii] و ZO2 رخ می‌دهد.[۹۴] هم‌چنین، چاقی با تاثیر بر عروق لنفاتیک، تغییرات مهلکی را در بافت چربی ایجاد می‌کند. برای مثال گسترش و تنظیم عروق لنفاتیک، توسط پروتئینی به نام PROX1[iii] انجام می‌شود. PROX1 اکسیداسیون اسیدهای چرب را واسطه‌گری می‌کند که با افزایش مقدار استیل کوا، منجر به تغییرات اپی‌ژنتیک می‌شود. این تغییرات لیمفوژنز را تسریع می‌کند و در فرایند سرطانی‌شدن محیط، یک عامل مهم در متاستاز تومور است. این وقایع نشان می‌دهد که بازآرایی عروق لنفاوی وابسته به کاتابولیسم اسید چرب می‌باشد.[۹۵-۹۹]

۵) مقاومت به درمان در افراد چاق مبتلا به سرطان

پس از حدود نیم قرن از مطرح شدن مفهوم آنتی‌آنژیوژنیک تراپی[iv]، امروزه این روش به طور وسیعی در انواع سرطان‌ها کاربرد دارد. اما به نظر می‌رسد این درمان در افراد چاقی که مبتلا به سرطان می‌شوند موثر نباشد. سطح بالایی از IL-6 و FGF-2[v] در بدن افراد چاق وجود دارد که هر دو فاکتور، رشد تومور را از چندین طریق از جمله رگ‌زایی افزایش می‌دهند. بنابراین دیده شده است که حتی با به کاربردن آنتی‌بادی بواسیزومب[vi] که اتصال VEGF با گیرنده‌اش را مختل می‌کند، هنوز سیگنال‌هایی که منجر به رگ‌زایی می‌شوند مانند AKT و ERk[vii] در سطح بالایی وجود دارند و نقش VEGF را در رگ‌زایی جبران می‌کنند (شکل۱.d). علاوه بر این، آدیپوسایت‌ها طیف وسیعی از ادیپوکاین‌ها را تولید می‌کنند که رگ‌زایی را تحریک و عملکرد ضد توموری آنتی‌بادی‌های ضدرگ زایی را مختل می‌کنند.[۱۰۰] علاوه بر مشکل ذکر شده تغییرات سلول‌های ایمنی در ریزمحیط تومور می‌تواند در روش‌های نوین درمانی مانند آنتی‌بادی تراپی و سلول‌درمانی اثرات منفی داشته باشد. در مطالعه نویسندگان برای بررسی اثرات مصونیت‌زایی واکسن پروتئینی و DNA اختصاصی مولکول HER2 اگرچه مصونیت نسبی ایجاد و سرعت رشد تومور در مدل موشی کاهش پیدا کرد اما به نظر می‌رسد نقش سلول‌های سرکوبگر و عوامل دیگر در ریز محیط تومور می‌تواند مانع ایجاد مصونیت کامل در این مدل شده باشد.[۵۷] در نتیجه تاثیرات بافت چربی در چاقی خصوصا در سرطان پستان می‌تواند در نتایج درمانی در این بیماران تعیین کننده باشد.

۶) ارتباط چاقی، دیابت و سرطان:

سایتوکاین‌های التهابی تولید شده در افراد چاق با تداخل در سیگنالینگ انسولین در این افراد منجر به بوجود آمدن شرایط مقاومت به انسولین می‌شود، که در این حالت به دلیل ناتوانی سلول‌های بدن در برداشت گلوکز، میزان گلوکز خون

i- NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
ii- Zonula Occludens
iii -Prospero Homeobox Protein1

iv- Antiangiogenic Therapy
v -Basic fibroblast growth factor
vi -Bevacizumab
vii- Extracellular Regulated Kinase

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

افزایش می‌یابد(هایپرگلایسمیا) و از طرفی بدن با مواجهه با این حالت اقدام به تولید هر چه بیشتر انسولین می‌کند که در نتیجه حالتی مشابه با آنچه در افراد مبتلا به دیابت وجود دارد بوجود می‌آید، که میزان گلوکز و انسولین هر دو به صورت همزمان بالا می‌باشد.[۱۰۱] از آن جایی که نشان داده شده است سلول‌های سرطانی در مقایسه با دیگر سلول‌ها جذب گلوکز بالاتری دارند و به چرخه گلیکولیز وابسته می‌باشند، بنابراین منبع انرژی قابل دسترسی در این شرایط برای آن‌ها فراهم می‌شود.[۱۰۲] نکته قابل توجه‌ای در این رابطه وجود دارد که بر خلاف سلول‌های سالم، حالت مقاومت به انسولین در سلول‌های سرطانی بوجود نمی‌آید و با به راه افتادن سیگنالینگ پایین‌دست رسپتور انسولین، این سلول‌ها به راحتی گلوکز را برداشت می‌کنند و همچنین مسیرهایی در آن‌ها فعال می‌شود که در تکثیر، بقا و تهاجم این سلول‌ها نقش دارد.[۱۰۳-۱۰۸] از طرفی دیگر از آن جایی که در این افراد سلول‌ها قادر به برداشت گلوکز نیستند در نتیجه منبع جایگزینی برای سوخت سلول‌ها در این افراد تعبیه می‌شود که این منبع مقدار افزایش یافته VLDL، HDL، LDL و تری‌گلیسرید می‌باشد، که مقدار افزایش یافته این ترکیبات، نیز شرایط مساعدی را برای بدخیمی‌ها فراهم می‌کند.[۱۰۹،۱۱۰] به طور مثال از آن جایی که سلول‌های سرطانی در تقسیم خود نیاز به کلسترول برای ساخت غشاء سلولی خود دارند، بنابراین با این منبع در دسترس سرعت تکثیر خود را افزایش می‌دهند. از طرفی دیگر از آن جایی که کلسترول پیش‌ساز ساخت بسیاری از هورمون‌های جنسی می‌باشد، در بدخیمی‌هایی مانند سرطان پستان که حضور این هورمون ها می‌تواند به پیشرفت بدخیمی کمک کند، منجر به تشدید شرایط بدخیمی می‌شود.[۱۱۱]

۷) اثرات کاهش وزن در بهبود شرایط التهابی مرتبط با چاقی

مطالعه‌ها نشان‌دهنده‌ی این مطلب می‌باشند که مداخله‌هایی که منجر به کاهش وزن در افراد چاق می‌شوند (رژیم غذایی و ورزش)، در ابتدای فرآیند کاهش وزن منجر به افزایش ساختارهای CLS در بافت چربی می‌شوند که یک پاسخ التهابی فیزیولوژیک در بافت چربی می‌باشد تا با استفاده از این چرخه التهابی حجم بافت چربی کاهش یابد و منجر به ایجاد حالت هومئوستاز در این بافت گردد.[۱۱۲،۱۱۳] اما در صورتی که در ادامه فرد همچنان به کاهش وزن خود ادامه دهد، حضور این ساختارها به دلیل برقراری هومئوستاز در بافت چربی کاهش می‌یابد.[۱۱۴] در همین رابطه نشان داده شده که کاهش کالری ناشی از رژیم غذایی در افراد چاق منجر به ایجاد تغییراتی در فاکتورهای نسخه‌برداری سلول‌های WAT می‌شود، که نشان‌دهنده‌ی کاهش التهاب در این بافت می‌باشد و در ادامه کاهش بیومارکرهای مانند IL6، TNF-α، CRP و IGF1 به صورت سیستماتیک که در ارتباط مستقیم با التهاب می‌باشند در این افراد دیده شده است.[۱۱۲،۱۱۵] اما هنوز مطالعه‌ای که نشان‌دهنده‌ی این کاهش که شرایط التهابی منجر به کاهش خطر سرطان در فرد می‌شود، تا کنون به اثبات نرسیده است.[۱۳]

بحث

چاقی در شروع، ادامه و مقاومت به درمان سرطان موثر است. همچنین چاقی عملکرد سلول‌های NK را به عنوان حرفه‌ای‌ترین سلول ایمنی ذاتی و همچنین عملکرد سلول‌های T را به عنوان سلول‌های حرفه‌ای ایمنی اکتسابی در مقابله با سرطان تحت تاثیر قرار می‌دهد و به نوعی عملکرد اجرایی آن‌ها را مختل می‌کند. بنابراین چاقی هر دو بازوی سیستم ایمنی (ایمنی ذاتی ـ ایمنی اکتسابی) را در مواجهه با سرطان تحت تاثیر قرار می‌دهد. همچنین التهاب و تغییر فنوتیپ ماکروفاژها مهم‌ترین رویدادها در ارتباط با شرایط پاتولوژیک چاقی می‌باشند. بنابراین با توجه به رابطه‌ای که بین چاقی، التهاب و سرطان وجود دارد، پیشنهاد می‌شود افرادی که چاق هستند تحت کنترل‌های ویژه پزشکی، مانند مشاوره در مورد سبک زندگی و یا رژیم غذایی قرار گیرند و یا مداخلات دارویی برای سرکوب التهاب صورت گیرد. این اقدامات می‌تواند در مورد افرادی که BMI کم‌تر از ۳۰ دارند و دارای مشکلاتی در متابولیسم خود می‌باشند نیز اتخاذ شود. گاهی افراد با BMI عادی نیز دچار مشکل هستند که این افراد باید با آزمایش‌های خونی به طور منظم چک شوند.

-**تضاد منافع**: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر ندارند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

References

1. Himbert C, Delphan M, Scherer D, Bowers LW, Hursting S, Ulrich CM. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link-a systematic review. Cancer Prev Res 2017; 10: 494-506.
2. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States. JAMA 2014; 312: 189–90.
3. Aguilar EG, Murphy WJ. Obesity induced T cell dysfunction and implications for cancer immunotherapy. Curr Opin Immunol 2018; 51: 181–6.
4. Taylor A, Adams R, Jamrozik K Ruhli F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet 2016; 387: 1377–96.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 384: 766–81.
6. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA 2014; 311: 806-14.
7. Levesque RJR. Obesity and Overweight. In: Encyclopedia of Adolescence 2011.
8. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and cancer mechanisms: Cancer metabolism. J Clin Oncol 2016; 34: 4277–83.
9. Organization WH. Global health observatory (GHO) data. Child mortality and causes of death. WHO, Geneva 2016. Available from: URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/GHO/child-mortality-and-causes-of-death
10. Stone TW, McPherson M, Gail Darlington L. Obesity and Cancer: Existing and New Hypotheses for a Causal Connection. EBioMedicine 2018; 30: 14-28.
11. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 455-65.
12. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-38.
13. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. Nat Rev Endocrinol 2018; Available from: URL: http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0126-x
14. Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. Cancer Invest 2005; 23: 240–55.
15. Catrysse L, van Loo G. Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity. Cell Immunol 2018; 330: 114–9.
16. Wu D, Molofsky AB, Liang H-E, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. Science 2011; 332: 243–7.
17. Cornò M Del, Conti L, Gessani S. Innate lymphocytes in adipose tissue homeostasis and their alterations in obesity and colorectal cancer. Front Immunol 2018; 9: 2556.
18. Ji Y, Sun S, Xu A, Bhargava P, Yang L, Lam KS, et al. Activation of Natural Killer T Cells Promotes M2 Macrophage Polarization in Adipose Tissue and Improves Systemic Glucose Tolerance via Interleukin-4 (IL-4)/STAT6 Protein Signaling Axis in Obesity. J Biol Chem 2012; 287: 13561–71.
19. Zhang H, Xue R, Zhu S, Fu S, Chen Z, Zhou R, et al. M2-specific reduction of CD1d switches NKT cell-mediated immune responses and triggers metaflammation in adipose tissue. Cell Mol Immunol 2018; 15: 506–17.
20. Huh JY, Park J, Kim JI, Park YJ, Lee YK, Kim JB. Deletion of CD1d in Adipocytes Aggravates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Diabetes 2017; 66: 835–47.
21. Deiuliis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, et al. Visceral Adipose Inflammation in Obesity Is Associated with Critical Alterations in Tregulatory Cell Numbers. Brusic V, editor. PLoS One 2011; 6: e16376.
22. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. Nat Med 2009; 15: 930–9.
23. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. J Exp Med 2013; 210: 535–49.
24. Cruz-Migoni S, Caamaño J. Fat-associated lymphoid clusters in inflammation and immunity. Front Immunol 2016; 7: 612.
25. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of TH 2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. Nature 2010; 463: 540–4.
26. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Rev Endocrinol 2017; 13: 633-43.
27. Jordan BF, Gourgue F, Cani PD. Adipose Tissue Metabolism and Cancer Progression: Novel Insights from Gut Microbiota? Curr Pathobiol Rep 2017; 5: 315–22.
28. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. Cell Biochem Funct 2016; 34: 533–45.
29. Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, et al. Increased adipocyte O2consumption triggers HIF-1α, causing inflammation and insulin resistance in obesity. Cell 2014; 157: 1339–52.
30. Nishiyama K, Fujimoto Y, Takeuchi T, Azuma YT. Aggressive Crosstalk Between Fatty Acids and Inflammation in Macrophages and Their Influence on Metabolic Homeostasis. Neurochem Res 2018; 43: 19-26.
31. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K, Kammoun HL. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: Weighing down our understanding of macrophage function? Front Immunol 2014; 5: 1–6.
32. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. Eur J Clin Invest 2018; 48: e12997.
33. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. J Lipid Res 2013; 54: 2423–36.
34. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res 2005; 46: 2347–55.
35. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112: 1796–808.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

36. Amirghofran Z, Malek-Hosseini S, Golmoghaddam H, Kalantar F, Shabani M. Inhibition of Nitric Oxide production and proinflammatory cytokines by several medicinal plants. Iran J Immunol 2011; 8: 159–69.
37. Lauterbach MAR, Wunderlich FT. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance. Pflugers Arch 2017; 469: 385–96.
38. Iyengar NM, Brown KA, Zhou XK, Gucalp A, Subbaramaiah K, Giri DD, et al. Metabolic Obesity, Adipose Inflammation and Elevated Breast Aromatase in Women with Normal Body Mass Index. Cancer Prev Res 2017; 10: 235–43.
39. Leeds SG, Haakinson DJ, Apsey HA, Northfelt DW, Wasif N, Pockaj B, et al. The Impact of Obesity on Breast Cancer: A Retrospective Review. Ann Surg Oncol 2012; 19: 3012–8.
40. Koru-Sengul T, Santander AM, Miao F, Sanchez LG, Jorda M, Glück S, et al. Breast cancers from black women exhibit higher numbers of immunosuppressive macrophages with proliferative activity and of crown-like structures associated with lower survival compared to non-black Latinas and Caucasians. Breast Cancer Res Treat 2016; 158: 113–26.
41. Carter JM, Hoskin TL, Pena MA, Brahmbhatt R, Winham SJ, Frost MH, et al. Macrophagic "Crown-like Structures" Are Associated with an Increased Risk of Breast Cancer in Benign Breast Disease. Cancer Prev Res 2018; 11: 113–9.
42. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. Immunology 2018; 155: 407–17.
43. Balaban S, Shearer RF, Lee LS, van Geldermalsen M, Schreuder M, Shtein HC, et al. Adipocyte lipolysis links obesity to breast cancer growth: adipocyte-derived fatty acids drive breast cancer cell proliferation and migration. Cancer Metab 2017; 5: 1.
44. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, Obesity, and Cancer: New Insights on Mechanisms Linking Obesity to Cancer Risk and Progression. Annu Rev Med 2013; 64: 45–57.
45. Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Theurich S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. Nat Immunol 2015; 16: 376–85.
46. Michelet X, Dyck L, Hogan A, Loftus RM, Duquette D, Wei K, et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. Nat Immunol 2018; 19: 1330–40.
47. Kolb R, Liu GH, Janowski AM, Sutterwala FS, Zhang W. Inflammasomes in cancer: a double-edged sword. Protein Cell 2014; 5: 12–20.
48. Kundu N, Fulton AM. Ostrand-Rosenberg S. Selective cyclooxygenase (COX)-1 or COX-2 inhibitors control metastatic disease in a murine model of breast cancer. Cancer Res 2002; 62: 2343–6.
49. Sade-Feldman M, Kanterman J, Ish-Shalom E, Elnekave M, Horwitz E, Baniyash M. Tumor Necrosis Factor-α Blocks Differentiation and Enhances Suppressive Activity of Immature Myeloid Cells during Chronic Inflammation. Immunity 2013; 38: 541–54.
50. Clements VK, Long T, Long R, Figley C, Smith DMC, Ostrand-Rosenberg S. Frontline Science: High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. J Leukoc Biol 2018; 103: 395–407.
51. Marigo I, Bosio E, Solito S, Mesa C, Fernandez A, Dolcetti L, et al. Tumor-Induced Tolerance and Immune Suppression Depend on the C/EBPβ Transcription Factor. Immunity 2010; 32: 790–802.
52. Xia S, Sha H, Yang L, Ji Y, Ostrand-Rosenberg S, Qi L. Gr-1+ CD11b+ myeloid-derived suppressor cells suppress inflammation and promote insulin sensitivity in obesity. J Biol Chem 2011; 286: 23591–9.
53. Al-Khami AA, Zheng L, Del Valle L, Hossain F, Wyczechowska D, Zabaleta J, et al. Exogenous lipid uptake induces metabolic and functional reprogramming of tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. Oncoimmunology 2017; 6: e1344804.
54. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. Annu Rev Immunol 2008; 26: 677–704.
55. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998; 394: 897–901.
56. Rapp M, Dannenberg AJ, Walzer T, Bhardwaj P, Weizman OE, Fan X, et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. Immunity 2016; 45: 428–41.
57. Ahmadi M, Sadri-Ardalani F, Amiri MM, Jeddi-Tehrani M, Shabani M, Shokri F. Immunization with HER2 extracellular subdomain proteins induces cellular response and tumor growth inhibition in mice. Immunotherapy 2018; 10: 511–24.
58. Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. J Biol Chem 2016; 291: 1–10.
59. Donnelly RP, Loftus RM, Keating SE, Liou KT, Biron CA, Gardiner CM, et al. mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function. J Immunol 2014; 193: 4477–84.
60. Cham CM, Gajewski TF. Glucose availability regulates IFN-gamma production and p70S6 kinase activation in CD8+ effector T cells. J Immunol 2005; 174: 4670–7.
61. Chang C-H, Curtis JD, Maggi LB, Faubert B, Villarino AV, O'Sullivan D, et al. Posttranscriptional Control of T Cell Effector Function by Aerobic Glycolysis. Cell 2013; 153: 1239–51.
62. Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, Blagih J, Amiel E, DeBerardinis RJ, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. Blood 2010; 115: 4742–9.
63. Everts B, Amiel E, Huang SC-C, Smith AM, Chang C-H, Lam WY, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKKε supports the anabolic demands of dendritic cell activation. Nat Immunol 2014; 15: 323–32.
64. Parry R V, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi S V, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol 2005; 25: 9543–53.
65. Dyck L, Mills KHG. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. Eur J Immunol 2017; 47: 765–79.
66. Kohlgruber AC, LaMarche NM, Lynch L. Adipose tissue at the nexus of systemic and cellular immunometabolism. Semin Immunol 2016; 28: 431–40.
67. Michalek RD, Gerriets VA, Jacobs SR, Macintyre AN, MacIver NJ, Mason EF, et al. Cutting Edge: Distinct Glycolytic and Lipid Oxidative Metabolic Programs Are Essential for Effector and Regulatory CD4+ T Cell Subsets. J Immunol 2011; 186: 3299–303.
68. Moyer BJ, Rojas IY, Kerley-Hamilton JS, Nemani K V, Trask HW, Ringelberg CS, et al. Obesity and fatty liver are prevented by inhibition of the aryl hydrocarbon

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

receptor in both female and male mice. Nutr Res 2017; 44: 38–50.
69. Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Overvad K, Grønbæk H, et al. A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1 -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Ann Hum Biol 2011; 38: 194–202.
70. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. Longo DL, editor. N Engl J Med 2017; 376: 254–66.
71. Engelman JA, Cantley LC. Chemoprevention Meets Glucose Control. Cancer Prev Res 2010; 3: 1049–52.
72. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer Cell Metabolism: Warburg and Beyond. Cell 2008; 134: 703-7.
73. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. Int J Obes 2003; 27: S53–5.
74. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. Trends Endocrinol Metab 2006; 17: 328–36.
75. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. Nat Rev Cancer 2014; 14: 329–41.
76. Lewitt MS, Baxter RC. Insulin-like growth factor-binding protein-1: A role in glucose counterregulation? Mol Cell Endocrinol 1991; 79: C147–52.
77. Dowling RJO, Stambolic V, Pan K, Chlebowski RT, Lohmann AE, Goodwin PJ. Association of Obesity-Related Metabolic Disruptions With Cancer Risk and Outcome. J Clin Oncol 2017; 34: 4249–55.
78. Shali H, Shabani M, Pourgholi F, Hajivalili M, Aghebati-Maleki L, Jadidi-Niaragh F, et al. Co-delivery of insulin-like growth factor 1 receptor specific siRNA and doxorubicin using chitosan-based nanoparticles enhanced anticancer efficacy in A549 lung cancer cell line. Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol 2018; 46: 293–302.
79. Doerstling SS, O'Flanagan CH, Hursting SD. Obesity and Cancer Metabolism: A Perspective on Interacting Tumor–Intrinsic and Extrinsic Factors. Front Oncol 2017; 7: 1–11.
80. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid derived-suppressor cells: their role in cancer and obesity. Curr Opin Immunol 2018; 51: 68–75.
81. Van Kruijsdijk RCM, Van Der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 2569–78.
82. Rene Gonzalez R, Watters A, Xu Y, Singh UP, Mann DR, Rueda BR, et al. Leptin-signaling inhibition results in efficient anti-tumor activity in estrogen receptor positive or negative breast cancer. Breast Cancer Res 2009; 11: R36.
83. Münzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. Nat Neurosci 2005; 8: 566–70.
84. Ann D, Somlo G, Fahrmann JF, Yuan Y, Tripathi SC, Li Y-J, et al. JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β-Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. Cell Metab 2018; 27: 136-57.
85. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-Associated Adipocytes Exhibit an Activated Phenotype and Contribute to Breast Cancer Invasion. Cancer Res 2011; 71: 2455–65.
86. Lengyel E, Makowski L, DiGiovanni J, Kolonin MG. Cancer as a Matter of Fat: The Crosstalk between Adipose Tissue and Tumors. Trends Cancer 2018; 4: 374–84.
87. Alcíbar OL, Peinado H, Amor López A, Hergueta-Redondo M, Robado de Lope L. Tumour–adipose tissue crosstalk: fuelling tumour metastasis by extracellular vesicles. Philos Trans R Soc B Biol Sci 2017; 373: 20160485.
88. Ciardiello C, Cavallini L, Spinelli C, Yang J, Reis-Sobreiro M, de Candia P, et al. Focus on Extracellular Vesicles: New Frontiers of Cell-to-Cell Communication in Cancer. Int J Mol Sci 2016; 17: 175.
89. Lazar I, Clement E, Dauvillier S, Milhas D, Ducoux-Petit M, LeGonidec S, et al. Adipocyte Exosomes Promote Melanoma Aggressiveness through Fatty Acid Oxidation: A Novel Mechanism Linking Obesity and Cancer. Cancer Res 2016; 76: 4051–7.
90. Reza AMMT, Choi YJ, Yasuda H, Kim J-H. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells. Sci Rep 2016; 6: 38498.
91. Lin R, Wang S, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model. Mol Cell Biochem 2013; 383: 13–20.
92. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. Curr Obes Rep 2017; 6: 195–203.
93. Pardo F, Villalobos-Labra R, Sobrevia B, Toledo F, Sobrevia L. Extracellular vesicles in obesity and diabetes mellitus. Mol Aspects Med 2018; 60: 81–91.
94. Wang L, Chen Y, Li X, Zhang Y, Gulbins E, Zhang Y. Enhancement of endothelial permeability by free fatty acid through lysosomal cathepsin B-mediated Nlrp3 inflammasome activation. Oncotarget 2016; 7: 73229–41.
95. Wong BW, Wang X, Zecchin A, Thienpont B, Cornelissen I, Kalucka J, et al. The role of fatty acid β-oxidation in lymphangiogenesis. Nature 2017; 542: 49–54.
96. Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. Nat Rev Cancer 2014; 14: 159–72.
97. Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME, Johnson NC, Witte MH, Boyd K, et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. Nat Genet 2005; 37: 1072–81.
98. Lund AW. Rethinking Lymphatic Vessels and Antitumor Immunity. Trends in Cancer 2016; 2: 548–51.
99. Shah D, Romero F, Duong M, Wang N, Paudyal B, Suratt BT, et al. Obesity-induced adipokine imbalance impairs mouse pulmonary vascular endothelial function and primes the lung for injury. Sci Rep 2015; 5: 11362.
100. Cao Y. Obesity Protects Cancer from Drugs Targeting Blood Vessels. Cell Metab 2018; 27: 1163–5.
101. Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, obesity, and breast cancer. Endocrinology 2018; 159: 3801–12.
102. Heiden MGV, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. Science 2009; 324: 1029–33.
103. Mulligan AM, O'Malley FP, Ennis M, Fantus IG, Goodwin PJ. Insulin receptor is an independent predictor of a favorable outcome in early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007; 106: 39–47.
104. Belfiore A, Malaguarnera R. Insulin receptor and cancer. Endocrine-Related Cancer Endocr Relat Cancer 2011; 18: R125-47.
105. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

analogs designed for clinical use. Diabetes 2000; 49: 999–1005.
106. White MF. The IRS-signalling system: A network of docking proteins that mediate insulin action. Mol Cell Biochem 1998; 182: 3–11.
107. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: Insights into insulin action. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7: 85–96.
108. Ward CW, Lawrence MC. Ligand-induced activation of the insulin receptor: A multi-step process involving structural changes in both the ligand and the receptor. Bioessays 2009; 31: 422–34.
109. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic Dyslipidemia. Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35: 491–510.
110. Jennifer C. Melvin, Lars Holmberg, Sabine Rohrmann, Massimo Loda, Mieke Van Hemelrijck. Serum Lipid Profiles and Cancer Risk in the Context of Obesity: Four Meta-Analyses. J Cancer Epidemiol 2013; 2013:823849.
111. Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JAE, et al. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. Cancer Causes Control 2015; 26: 529–39.
112. Alemán JO, Iyengar NM, Walker JM, Milne GL, Da Rosa JC, Liang Y, et al. Effects of Rapid Weight Loss on Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Metabolism in Obese Postmenopausal Women. J Endocr Soc 2017; 1: 625–37.
113. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang Z V. et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. Cell Metab 2014; 20: 103–18.
114. Bhardwaj P, Du B, Zhou XK, Sue E, Harbus MD, Falcone DJ, et al. Caloric restriction reverses obesity-induced mammary gland inflammation in mice. Cancer Prev Res 2013; 6: 282–9.
115. Clément K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. FASEB J 2004; 18: 1657-69.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]

Review Article

The Role of Inflammation and Changes of Adipose Tissue-Resident Immune Cells in Increasing the Risk of Cancer: A Narrative Review

Khaki-Bakhtyarvand V[1,2], Ramezani-Ali Akbari Kh[1,2], Shabani M[2]

[1]Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran,
[2]Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran,

E-mail: msshabani@yahoo.com

Received: 01/02/2020, **Accepted**: 03/05/2020

Abstract

The incidence of obesity, as a major health problem, has increased significantly over the past decades. This condition is associated with an increased risk of cancers, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases. The current study aimed to investigate the effects of inflammation and changes of adipose tissue-resident immune cells on increasing the risk of cancer in obese individuals. In obesity, an increase in white adipose tissue changes the phenotype of tissue-resident macrophages to M1, resulting in chronic inflammation. This, in turn, increases the number of immune suppressor cells (e.g., regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells in white adipose tissue), but inhibits the anti-tumor activity of natural killer cells. Besides, hormonal and metabolic changes caused by obesity increase the risk of cancer. The elevated levels of hormones, such as insulin and leptin, activate the mitogenic Ras/MAPK pathway, and transduce inhibitory signals of apoptotic death in cancer cells. Also, the white adipose tissue acts as an energy source for cancer cells and promotes tumor growth and metastasis by producing pro-inflammatory cytokines, adipokines, and proangiogenic factors. Overall, obesity, by increasing the white fat mass, prepares a suitable microenvironment for triggering tumor formation and inhibiting anti-tumor pathways, which increase the risk of cancers.

Keywords: Adipose tissue, Cancer, Immune cell, Hormones, Inflammation

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-02-10]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1398.21.6.5.5]