

## نقش لپتین به عنوان یک نشانگر زیستی و هدف درمانی در بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری و پیشرفت به نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری: یک مرور روایی

دکتر ندی عطایی عظیمی<sup>۱</sup>، دکتر امیر آوان<sup>۲</sup>، دکتر فهیمه افضل جوان<sup>۳</sup>، دکتر مرجانه فرازستانیان<sup>۴\*</sup>

۱. رزیدنت گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲. استاد گروه ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳. دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۰۸

### خلاصه

بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری (GTD) طیفی از اختلالات ناشی از تکثیر غیرطبیعی تروفوبلاست از جمله مول هیداتیفرم، مول تهاجمی و کوریوکاریسینوما را دربر می‌گیرند. این اختلالات اغلب با ناهنجاری‌های ژنتیکی همراهانند و می‌توانند با خطر تبدیل بدخیم، متاستاز یا عود بیماری همراه باشند. هدف این مقاله، مرور روایی شواهد موجود درباره نقش لپتین (LEP) به عنوان یک نشانگر زیستی و هدف درمانی بالقوه در GTD و فرآیند تبدیل بدخیم پس از آن است. لپتین، محصول ژن LEP، علاوه بر نقش شناخته شده خود در تنظیم انرژی، در فیزیولوژی جفت نیز نقش دارد و در فرآیندهایی مانند لانه‌گزینی، تهاجم، تکثیر، رگ‌زایی و بقای تروفوبلاست مشارکت می‌کند. مطالعات ایمونوهیستوشیمی و PCR-RT نشان داده‌اند که بیان لپتین و گیرنده آن (Ob-R) در مول هیداتیفرم کامل و جزئی، کوریوکاریسینوما و تومورهای محل جفت، در مقایسه با جفت طبیعی، افزایش می‌یابد. این افزایش به‌ویژه به‌صورت رنگ‌آمیزی سیتوپلاسمی برجسته در سیتوتروفوبلاست‌ها گزارش شده است. بیان لپتین تحت تأثیر hCG، هایپوکسی، مسیرهای MAPK، PKA/cAMP و Akt/PI3K و نیز سازوکارهای اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون پروموتور LEP قرار دارد. شواهد سلولی نشان می‌دهد که لپتین می‌تواند تکثیر تروفوبلاست را افزایش دهد، آپوپتوز را کاهش دهد و گذار چرخه سلولی را تسهیل کند. همچنین، تعامل لپتین با Siglec-6 ممکن است تهاجم و بقای سلولی را تقویت کند. با این حال، شواهد سرمی مستقیم در GTD هنوز محدود است؛ بنابراین در حال حاضر لپتین باید به عنوان یک نشانگر مکمل و پژوهشی در کنار hCG، نه جایگزین آن، در نظر گرفته شود. از نظر درمانی، هدف‌گیری محور لپتین/Ob-R، مسیرهای MAPK/PI3K یا تعامل لپتین با Siglec-6 در مدل‌های پیش‌بالینی می‌تواند رشد و تهاجم تروفوبلاستیک را کاهش دهد، اما کاربرد بالینی این رویکردها مستلزم انجام مطالعات انسانی، استانداردسازی روش‌های سنجش و ارزیابی ایمنی است.

**کلمات کلیدی:** بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری، تبدیل بدخیم، تنظیم اپی‌ژنتیکی، گیرنده لپتین، لپتین، نشانگر زیستی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرجانه فرازستانیان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۱۷۴۹۳؛ پست الکترونیک: marjanfaraz14@gmail.com

## مقدمه

بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری (GTDs)<sup>۱</sup> گروهی از اختلالات نادر، اما از نظر بالینی مهم هستند که پس از لقاح غیرطبیعی و در پی رشد غیرطبیعی تروفوبلاست جفت ایجاد می‌شوند. این طیف، ضایعات پیش‌بدخیم شامل مول هیداتیدفرم کامل (CHM)<sup>۲</sup> و مول هیداتیدفرم جزئی (PHM)<sup>۳</sup>، و اشکال بدخیم نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری (GTN)<sup>۴</sup> شامل مول تهاجمی، کوریوکاریسینوما، تومور تروفوبلاستیک محل جفت (PSTT)<sup>۵</sup> و تومور تروفوبلاستیک اپی‌تلیوئید (ETT)<sup>۶</sup> را دربرمی‌گیرد؛ گره آتیپیک محل جفت (APSN)<sup>۷</sup> نیز در طیف جدیدتر GTD قرار می‌گیرد. مول کامل معمولاً با ژنوم دیپلوئید با منشأ پدری و فقدان بافت جنینی مشخص می‌شود، در حالی که مول جزئی اغلب تریپلوئید است و در نتیجه مشارکت ژنتیکی پدری و مادری ایجاد می‌شود. GTDها با تکثیر بیش از حد تروفوبلاست، توانایی تهاجم و در برخی موارد، استعداد متاستاز شناخته می‌شوند.

بروز GTD از نظر جغرافیایی و زمانی متفاوت است و الگوهای اپیدمیولوژیک آن در کشورهای مختلف یکسان نیستند. عوامل خطر مهم شامل: سن بالای مادر، سابقه بارداری مولار و برخی کمبودهای تغذیه‌ای هستند. تشخیص بر پایه سونوگرافی، ارزیابی هیستوپاتولوژیک و پایش سریالی hCG انجام می‌شود. درمان مول هیداتیدفرم عمدتاً شامل تخلیه رحم و پایش hCG است؛ GTN کم‌خطر معمولاً با شیمی‌درمانی تک‌دارویی، مانند متوترکسات یا اکتینومایسین D، درمان می‌شود، در حالی که GTN پرخطر به شیمی‌درمانی چنددارویی نیاز دارد. PSTT و ETT حساسیت کمتری به شیمی‌درمانی دارند و جراحی در بیماری موضعی، نقش اصلی را ایفا می‌کند. با وجود نرخ بالای درمان، عود یا مقاومت درمانی در بخشی از

بیماران، به‌ویژه در موارد پرخطر یا مقاوم، همچنان چالش‌برانگیز است؛ ازاین‌رو، شناسایی نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی جدید اهمیت دارد (۱). لپتین هورمونی با وزن مولکولی ۱۶ کیلودالتون است که توسط ژن LEP واقع در ناحیه 7q32.1 کروموزوم ۷ کدگذاری می‌شود. این هورمون ابتدا به‌عنوان تنظیم‌کننده هموستاز انرژی و پیام‌رسانی مشتق از بافت چربی شناخته شد که از طریق محور هیپوتالاموس عمل می‌کند (۲). بااین‌حال، عملکرد لپتین به متابولیسم محدود نمی‌شود و در فرآیندهای تولیدمثلی و فیزیولوژی جفت نیز نقش دارد. در دوران بارداری، جفت یکی از منابع مهم تولید لپتین است و افزایش سطح سرمی لپتین در مادر، به‌ویژه تا سه‌ماهه دوم بارداری، تا حدی با تولید جفتی این هورمون مرتبط است. در بارداری طبیعی، لپتین در فرآیندهایی مانند لانه‌گزینی، رگ‌زایی، انتقال مواد مغذی، تعدیل پاسخ ایمنی و تمایز تروفوبلاست مشارکت دارد. لپتین جفتی از طریق گیرنده اختصاصی خود (Ob-R) و به‌صورت اتوکراین یا پاراکراین اثر می‌گذارد و مسیرهای پیام‌رسانی مانند JAK/STAT، MAPK و PI3K/Akt را فعال می‌کند (۲). اختلال در تنظیم لپتین در عوارض بارداری، از جمله پره‌اکلامپسی (PE)<sup>۸</sup>، دیابت بارداری (GDM)<sup>۹</sup>، محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)<sup>۱۰</sup> و عوارض مرتبط با چاقی، گزارش شده است (۲، ۳). در پره‌اکلامپسی، که با اختلال عملکرد جفت و هیپوکسی همراه است، تولید لپتین افزایش می‌یابد و سطح پلاسمایی و میزان mRNA جفتی آن افزایش پیدا می‌کند؛ ازاین‌رو، لپتین می‌تواند به‌عنوان بازتابی از استرس هیپوکسیک جفت مطرح باشد (۴).

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که لپتین ممکن است در پاتوژنز GTD نیز نقش داشته باشد. افزایش بیان لپتین می‌تواند فنوتیپ تکثیری و تهاجمی تروفوبلاست را تقویت کند؛ فنوتیپی که از نظر زیستی به رفتار طبیعی تروفوبلاست در مراحل اولیه بارداری شباهت

<sup>1</sup> Gestational trophoblastic diseases

<sup>2</sup> Complete hydatidiform mole

<sup>3</sup> Partial hydatidiform mole

<sup>4</sup> Gestational trophoblastic neoplasia

<sup>5</sup> Placental site trophoblastic tumor

<sup>6</sup> Epithelioid trophoblastic tumor

<sup>7</sup> Atypical placental site node

<sup>8</sup> Preeclampsia (PE)

<sup>9</sup> Gestational diabetes mellitus

<sup>10</sup> Intrauterine growth restriction

دارد، اما در GTD از کنترل خارج می‌شود (۵). همچنین، افزایش بیان لپتین و Ob-R در بافت‌های مولار، احتمال وجود حلقه‌های اتوکرین و پاراکرین محرک تکثیر را مطرح می‌کند؛ درحالی‌که هایپومتیلاسیون پروموتور LEP در پره‌اکلامپسی گزارش شده است، شواهد مستقیمی از وجود سازوکار مشابه در GTD در دسترس نیست (۶).

از نظر ژنتیکی، GTD ها با اختلالات نقش‌پذیری ژنومی و عدم تعادل‌های کروموزومی همراه‌اند؛ این اختلالات می‌توانند تنظیم ژن‌های دخیل در تمایز و عملکرد تروفوبلاست را تغییر دهند (۷). اگرچه لپتین از ژن‌های دارای نقش‌پذیری کلاسیک محسوب نمی‌شود، می‌تواند با شبکه‌های تنظیمی مرتبط با نقش‌پذیری ژنومی و پیام‌های هورمونی مانند hCG تعامل داشته باشد. hCG در GTD به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد و می‌تواند بر بیان لپتین تأثیر بگذارد (۸). از سوی دیگر، در پره‌اکلامپسی، هیپوکسی جفت از طریق HIF-1 $\alpha$  موجب افزایش بیان لپتین می‌شود و بدین ترتیب، استرس محیطی جفت با تغییرات بیان ژنی پیوند می‌یابد (۴). در GTD، با توجه به افزایش بیان بافتی محور لپتین و نقش شناخته‌شده هیپوکسی در تنظیم LEP، تقویت این مسیر سیگنالینگ در محیط هیپوکسیک، فرضیه‌ای زیستی و قابل‌بررسی است و نه یک یافته مستقیم و اثبات‌شده (۴، ۵). چاقی نیز با تغییر محور لپتین و آدیپونکتین در جفت و تغییرات اپی‌ژنتیکی، مانند متیلاسیون پروموتور، مرتبط است (۹). این شواهد نشان می‌دهند که لپتین در شبکه‌ای چندعاملی از پیام‌های متابولیک، هورمونی، اپی‌ژنتیکی و جفتی قرار دارد.

با توجه به ماهیت GTD، که با تکثیر کنترل‌نشده، تهاجم و خطر تبدیل بدخیم همراه است، پرسش اصلی این مرور آن است که لپتین و گیرنده‌های آن تا چه اندازه می‌توانند در تبیین پاتوفیزیولوژی بیماری، پیش‌بینی رفتار آن و طراحی اهداف درمانی جدید نقش داشته باشند. این مرور روایی، شواهد منتشر شده درباره بیان ژن لپتین، تنظیم اپی‌ژنتیکی آن و اثرات لپتین بر تکثیر و بقای تروفوبلاست در GTD را جمع‌بندی و

تفسیر می‌کند. این شواهد با یافته‌های مربوط به عوارض جفتی، مانند پره‌اکلامپسی و دیابت بارداری، مقایسه می‌شوند تا جایگاه احتمالی لپتین به‌عنوان نشانگری مکمل برای hCG و هدف درمانی بالقوه، به‌ویژه در موارد پایدار، تهاجمی یا مقاوم به درمان GTD، روشن‌تر شود.

### بیان ژن و پروتئین لپتین

#### شواهد مستقیم در بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری

در GTD، مهم‌ترین مطالعه مستقیم بافتی توسط لی و همکاران (۲۰۰۴) انجام شد. این مطالعه ۳۸ مورد مول هیداتیفرم، شامل ۲۰ مول کامل و ۱۸ مول جزئی را بررسی کرد؛ ۱۰ مورد از CHM ۲۰ و ۸ مورد از ۱۸ PHM در طول پیگیری به بیماری تروفوبلاستیک باقی‌مانده (RTD)<sup>۱</sup> مبتلا شدند. افزون بر این، ۲ مورد کوریوکاریسینوما و ۳ مورد تومور تروفوبلاستیک محل جفت نیز بررسی شدند. در بخش PCR-RT، نمونه‌های منجمد شامل ۵ مول کامل، ۴ مول جزئی و ۹ نمونه جفت طبیعی مربوط به سه‌ماهه نخست بارداری بودند. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی لپتین در CHM و PHM در مقایسه با جفت طبیعی هم‌سن بارداری، بیشتر بود ( $p < 0.05$ ) و افزایش بیان Ob-R نیز قوی‌تر گزارش شد ( $p < 0.001$ )؛ نتایج PCR-RT نیز افزایش mRNA لپتین و ایزوفرم‌های گیرنده آن را در مول‌ها نشان داد ( $p < 0.05$ ) (۵). با توجه به اینکه تنها ۲ نمونه کوریوکاریسینوما و ۳ نمونه PSTT بررسی شدند، یافته‌های مربوط به ضایعات بدخیم باید مقدماتی تلقی شوند.

در همان مطالعه، تفاوت معناداری در بیان لپتین یا Ob-R بین مول‌هایی که به RTD منتهی شدند و مواردی که به‌طور خودبه‌خود فروکش کردند، مشاهده نشد ( $p > 0.05$ )؛ بنابراین، افزایش بافتی لپتین به‌تنهایی برای پیش‌بینی RTD کافی نبود. نسبت RTD در CHM برابر با ۵۰/۰٪ (۱۰ مورد از ۲۰ مورد؛ فاصله اطمینان ۹۵٪ به روش ویلسون: ۲۹/۹ تا ۷۰/۱٪) و در PHM برابر با ۴۴/۴٪ (۸ مورد از ۱۸ مورد؛ فاصله

<sup>1</sup> Residual trophoblastic disease

### شواهد بیان در سایر عوارض جفتی

شواهد مربوط به پره‌اکلامپسی از GTD مجزا هستند و صرفاً زمینه زیستی لازم را فراهم می‌کنند. در مطالعه مورد-شاهدی تیلور و همکاران (۲۰۱۵)، ۴۳۰ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۳۱۶ زن با فشار خون طبیعی به‌عنوان شاهد بررسی شدند. میانه لپتین (دامنه بین‌چارکی) در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی ۳۰/۵ (۲۴/۶) و در گروه شاهد ۲۰/۹ (۲۸/۳) نانوگرم بر میلی‌لیتر بود؛ پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده، این اختلاف در کل موارد پره‌اکلامپسی معنادار بود ( $p=0.0117$ ). سطح لپتین بالاتر از میانه با پره‌اکلامپسی همراه بود (OR تعدیل‌شده: ۱/۴؛ فاصله اطمینان ۰/۹۵ تا ۲/۰) و برای پره‌اکلامپسی زودرس نیز OR برابر با ۱/۸ (فاصله اطمینان ۰/۹۵ تا ۱/۱) گزارش شد (۱۲).

در مدل‌های تروفوبلاست غیرمولار، پاسخ به لپتین به دوز و سن بارداری وابسته است. در مطالعه سال ۲۰۲۴، داده‌های HTR-8/SVneo از سه آزمایش مستقل، با ۸ تا ۱۴ چاهک در هر غلظت و داده‌های تروفوبلاست اولیه حاصل از ۶ جفت، با ۷ تا ۲۰ محفظه ته‌اجم در هر غلظت، ترکیب شدند. دوز متوسط لپتین موجب افزایش ته‌اجم شد، درحالی‌که دوزهای بالاتر این اثر را کاهش دادند ( $p<0.05$  یا  $p<0.01$ ، بسته به مقایسه) (۱۳). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تعمیم یک رابطه خطی ساده میان لپتین و ته‌اجم به GTD مناسب نیست.

در چاقی مادر نیز الگوی بیان متفاوتی مشاهده شده است. نوگوس و همکاران (۲۰۱۹)، ۱۸ جفت از زنان با وزن طبیعی و ۱۲ جفت از زنان چاق را مقایسه کردند. بیان LEP در سمت جنینی جفت، در مقایسه با سمت مادری، در گروه شاهد و گروه چاق به‌ترتیب ۴/۴ و ۵/۲ برابر بیشتر بود؛ درحالی‌که میزان پروتئین LEPR در گروه چاق به ۰/۷ برابر گروه شاهد کاهش یافت ( $p<0.01$ ) (۹). این نتایج، همانند یافته‌های مربوط به پره‌اکلامپسی، شواهد مستقیمی در مورد GTD محسوب نمی‌شوند.

اطمینان ۰/۹۵ تا ۲۴/۶ تا ۰/۶۶۳ بود. این نسبت‌ها بیانگر فراوانی‌های مشاهده شده در همین نمونه منتخب هستند و نباید به‌عنوان برآوردی از خطر جمعیتی پیشرفت بیماری پس از مول تفسیر شوند (۵).

در مطالعه رامر و همکاران (۲۰۱۲)، بیان Siglec-6 در ۳۲ نمونه جفت طبیعی، ۷ مورد سقط هیدروپیک، ۲ مورد سرطان غیرمرتبط با GTD و ۱۱ مورد مول جزئی، ۲۴ مورد مول کامل و ۶ مورد GTN ارزیابی شد. بیان Siglec-6 در مول کامل در مقایسه با جفت طبیعی و سقط هیدروپیک بیشتر بود، اما تفاوت آن با مول جزئی از نظر آماری معنادار نبود. از میان ۲۴ مورد مول کامل، ۹ مورد دارای بیماری پایدار و ۱۵ مورد دارای سیر غیرپایدار بودند و شدت بیان Siglec-6 بین این دو گروه تفاوت معناداری نشان نداد (۱۰).

### شواهد عملکردی مرتبط با تروفوبلاست و GTD

در مدل‌های سلولی مشتق از کوریوکارسینوما، hCG بیان لپتین را به‌صورت وابسته به دوز و زمان افزایش داد؛ حداکثر اثر در غلظت ۱۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر مشاهده شد و فعالیت پروموتور لپتین تا ۱۲/۹ برابر افزایش یافت (۸). همچنین، در سلول‌های JEG-3 و BeWo، لپتین تکثیر سلولی را به‌ترتیب تا ۳ و ۲/۴ برابر افزایش داد؛ آنتی‌سنس لپتین با غلظت ۲ میکرومولار، تعداد سلول‌های آپوپتوتیک را حدود ۶۰ برابر و فعالیت کاسپاز-۳ را بیش از ۲ برابر افزایش داد و لپتین با غلظت ۱۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بخشی از این اثر را معکوس کرد (۱۱).

در مطالعه عملکردی Siglec-6، آزمایش‌های تکثیر سلول‌های BeWo در سه آزمایش مستقل و با ۶ مشاهده برای هر غلظت و هر رده سلولی تحلیل شدند. لپتین در حضور Siglec-6 موجب افزایش تکثیر شد ( $p<0.01$  در مقایسه‌های اصلی)، درحالی‌که اثر محافظتی در برابر آپوپتوز و بخشی از اثر ته‌اجمی Siglec-6 مستقل از لپتین بود (۱۰). این مدل سلولی از GTD مشتق شده است، اما نمی‌تواند جایگزین شواهد آینده‌نگر انسانی برای پیش‌بینی بدخیمی شود.

## تنظیم اپی ژنتیکی محور لپتین

### شواهد مستقیم در GTD

در GTD، مطالعات ژنومی و مرورهای مولکولی، تغییرات گسترده در الگوهای متیلاسیون، اختلال در نقش پذیری ژنومی و بی نظمی در بیان ژنهای تروفوبلاستی را نشان داده اند (۷). با این حال، در مطالعات مرور شده، پژوهش اولیه ای که متیلاسیون پروموتور LEP را به طور مستقیم در CHM، PHM، مول تهاجمی یا کوریوکاریسینوما اندازه گیری کرده و آن را هم زمان با سطوح mRNA و پروتئین و نیز پیامدهای بالینی گزارش کرده باشد، یافت نشد. بنابراین، نسبت دادن افزایش لپتین در GTD به هیپومتیلاسیون LEP، در شرایط کنونی، یک فرضیه و نه یک یافته اثبات شده است.

افزایش Siglec-6 در مول کامل نیز نباید به طور خودکار به کاهش سرکوب اپی ژنتیکی نسبت داده شود؛ مطالعه اصلی، بیان پروتئین و پیامدهای عملکردی آن را ارزیابی کرد، اما متیلاسیون Siglec-6 یا LEP را در نمونه های مولار اندازه گیری نکرد (۱۰). برای آزمون مستقیم این فرضیه، مطالعات GTD باید متیلاسیون CpG های LEP را با روش های پائروسکوئسنسینگ یا توالی یابی بی سولفیت و به طور هم زمان، بیان mRNA و پروتئین، نوع مول، روند تغییرات hCG و پیشرفت بیماری به GTN را ارزیابی کنند.

### شواهد اپی ژنتیکی در سایر عوارض بارداری

در مطالعه هاگ و همکاران (۲۰۱۳)، متیلاسیون LEP در ۱۱۱ جفت شاهد، ۱۹ مورد پره اکلامپسی زودرس، ۱۸ مورد پره اکلامپسی دیررس و ۱۳ مورد IUGR با فشار خون طبیعی بررسی شد. در پره اکلامپسی زودرس، میزان متیلاسیون جایگاه های پایین دست محل شروع رونویسی، به طور متوسط ۱۰/۱ واحد درصد کمتر از گروه شاهد بود ( $p < 0.0001$ )، در حالی که این الگو در پره اکلامپسی دیررس یا IUGR بدون پرفشاری خون مشاهده نشد. غلظت لپتین پلاسمای مادر در هر دو گروه مبتلا به پره اکلامپسی افزایش یافت ( $p < 0.05$ ) (۶).

در ۱۰ جفت مونو کوریونی با اختلاف رشد شدید و ۵ جفت مونو کوریونی با رشد همسان، در جفت جنین کوچک تر، افزایش ۲۴/۶ برابری در بیان mRNA لپتین مشاهده شد ( $p = 0.017$ ). میزان پروتئین لپتین در ۱۰ زوج ناهماهنگ، در مرز معنی داری آماری قرار داشت ( $p = 0.049$ ) و در ۹ مورد از ۱۰ جفت، مقدار آن در سمت جنین کوچک تر بیشتر بود. در ۵ زوج هم رشد یافته، تفاوت معناداری مشاهده نشد ( $p = 0.1$ ) (۱۴).

در مطالعه مربوط به چاقی مادر، با بررسی ۳۰ جفت، شاخص توده بدنی در گروه شاهد  $21.2 \pm 3.2$  و در گروه چاق  $25.8 \pm 4.2$  کیلوگرم بر مترمربع بود ( $p < 0.0001$ ). میزان متیلاسیون پروموتور LEP در سمت جنینی جفت در گروه چاق ۱/۲ برابر بیشتر بود ( $p < 0.01$ ) (۹). جهت تغییرات متیلاسیون در این مطالعه با الگوی هیپومتیلاسیون مشاهده شده در پره اکلامپسی زودرس یکسان نبود و نشان می دهد که تنظیم اپی ژنتیکی LEP به زمینه بالینی وابسته است. تفکیک شواهد نشان می دهد که افزایش بیان لپتین و گیرنده آن در GTD از پشتوانه مستقیم بافتی برخوردار است؛ با این حال، شواهدی از متیلاسیون اختصاصی LEP در GTD وجود ندارد. داده های حاصل از مطالعات پره اکلامپسی، ناهماهنگی رشد دوقلوها و چاقی مادر، تنها نشان دهنده قابلیت تنظیم اپی ژنتیکی LEP در جفت هستند و نباید به عنوان اثبات این سازوکار در مول هیداتیفرم یا GTN تفسیر شوند (۵، ۶، ۷، ۹، ۱۴).

### لپتین و تکثیر و بقای تروفوبلاستیک

لپتین بر تروفوبلاست ها اثرات میتوژنیک و ضد آپوپتوزی دارد. در مطالعه ماگارینوس و همکاران (۲۰۰۷)، بر روی دو رده سلولی JEG-3 و BeWo، لپتین در دامنه غلظتی ۵۰ تا ۲۵۰ نانوگرم بر میلی لیتر، تکثیر سلولی را به ترتیب تا ۳ و ۲/۴ برابر افزایش داد. آنتی سنس لپتین با غلظت ۲ میکرومولار، میزان آپوپتوز را حدود ۶۰ برابر و فعالیت کاسپاز-۳ را بیش از ۲ برابر افزایش داد؛ در حالی که لپتین با غلظت ۱۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر بخشی از این اثر را معکوس کرد (۱۱). این

گزارش شده است (۴، ۱۲)؛ با این حال، همه مطالعات سرمی این یافته را تأیید نکرده‌اند (۱۶). بنابراین، افزایش لپتین در پره‌اکلامپسی یافته‌ای کاملاً یکنواخت نیست و ممکن است به عواملی مانند زمان نمونه‌گیری و BMI وابسته باشد. این یافته‌ها می‌توانند مبنایی برای طراحی پانل‌های چندنشانه‌گری در آینده باشند، اما برای استفاده مستقل از لپتین در پیگیری GTD کافی نیستند.

در مطالعه رامر و همکاران (۲۰۱۲)، بیان Siglec-6 در CHM بالاتر از جفت طبیعی و سقط هیدروپیک بود، اما عملکرد تشخیصی آن به‌عنوان یک آزمون مستقل ارزیابی نشد (۱۰). همچنین، تغییرات اپی‌ژنتیکی در ژن LEP یا مسیرهای مرتبط با آن ممکن است در آینده برای ارزیابی پیش‌آگهی مورد توجه قرار گیرند (۶، ۷). مطالعات پره‌اکلامپسی نیز کاربرد احتمالی لپتین را به‌عنوان نشانه‌گری برای اختلال عملکرد جفت تقویت می‌کنند، اما این یافته‌ها شواهد مستقیمی در مورد GTD محسوب نمی‌شوند (۱۲).

در دیابت بارداری نیز لپتین به‌عنوان یک نشانگر احتمالی مورد توجه قرار گرفته است. یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز، افزایش میانگین غلظت لپتین در GDM را نشان داد ( $SMD=0.57$ ،  $95\% CI: 0.19-0.94$ )، هرچند ناهمگونی مطالعات بسیار بالا بود ( $I^2=97/3\%$ ) و در متارگرسیون، ارتباط آن با شاخص مقاومت به انسولین بر اساس مدل هموستاتیک در حد مرزی گزارش شد (۱۷). با این حال، ناهمگونی در روش‌های سنجش، زمان نمونه‌گیری و ویژگی‌های جمعیت‌های مورد مطالعه، کاربرد مستقیم این یافته‌ها را محدود می‌کند. در بارداری‌های مولار، مطالعات مستقیم سرمی اندکی وجود دارد؛ بنابراین، پیشنهاد استفاده از پانل‌های ترکیبی شامل لپتین، Siglec-6 و نشانه‌های ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی، در حال حاضر بیشتر جنبه پژوهشی دارد (۵، ۷، ۱۰).

ترکیب لپتین با سایر نشانگرها می‌تواند اختصاصیت و ارزش پیش‌بینی آن را افزایش دهد. در پره‌اکلامپسی، لپتین با سیتوکین‌های التهابی مانند  $TNF-\alpha$  و IL-6 و همبستگی مثبت دارد و این ارتباط می‌تواند بازتابی از

اثرات با تغییر در گذار چرخه سلولی، افزایش بیان سیکلین D1 و فعال‌شدن مسیرهای MAPK و PI3K همراه بودند (۱۱، ۱۵).

در مدل BeWo در مطالعه رامر و همکاران (۲۰۱۲)، آزمایش‌های تکثیر در سه تکرار مستقل و با شش مشاهده برای هر غلظت و هر رده سلولی انجام شدند. حضور Siglec-6 اثر تکثیری لپتین را تقویت کرد ( $p<0.01$ )، اما اثرات محافظتی در برابر آپوپتوز و بخشی از اثرات مرتبط با تهاجم، به‌طور مستقل به Siglec-6 وابسته بودند (۱۰). بنابراین، عبارت «تعامل لپتین-Siglec-6» باید به‌عنوان یک سازوکار چندجزئی بیان شود، نه به‌عنوان اثری که کاملاً وابسته به لپتین باشد.

در چاقی نیز اختلال در سیگنالینگ لپتین می‌تواند عملکرد تروفوبلاست را مختل کرده و با پیامدهای نامطلوب بارداری همراه شود (۹). بنابراین، محور لپتین را می‌توان یکی از مسیرهای مشترک میان اختلالات متابولیک، عوارض جفتی و رفتار تهاجمی تروفوبلاست در نظر گرفت. همین ویژگی، مهار هدفمند مسیرهای پایین‌دست لپتین را به‌عنوان یک فرضیه درمانی در GTD مطرح می‌کند، هرچند بررسی و تأیید این فرضیه همچنان به شواهد بالینی نیاز دارد.

### لپتین به عنوان یک نشانگر زیستی در بیماری‌ها و عوارض تروفوبلاستیک بارداری

در GTD، قوی‌ترین شواهد در مورد نقش زیست‌نشانه‌گری لپتین از مطالعات بافتی به‌دست آمده است، نه از شواهد قطعی سرمی. افزایش بیان لپتین و Ob-R در بافت‌های تروفوبلاستیک نشان می‌دهد که این محور ممکن است با فعالیت بیماری ارتباط داشته باشد. با این حال، در شرایط کنونی، لپتین باید به‌عنوان یک نشانگر مکمل و پژوهشی، در کنار hCG، سونوگرافی و یافته‌های هیستوپاتولوژیک در نظر گرفته شود. در مول‌ها، بیان بافتی لپتین بیشتر از جفت طبیعی است، اما این افزایش به‌تنهایی توانایی کافی برای پیش‌بینی بیماری تروفوبلاستیک باقی‌مانده را ندارد (۵). در پره‌اکلامپسی، افزایش تولید جفتی لپتین و در برخی مطالعات، افزایش غلظت لپتین سرمی

اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب سیستمیک باشد (۱۸). در زنان باردار چاق مبتلا به پره‌اکلامپسی، یک مرور نظام‌مند و متاآنالیز، کاهش آدیپونکتین و افزایش لپتین را در مقایسه با زنان چاق بدون پره‌اکلامپسی گزارش کرد (۱۹). در GTD، تلفیق لپتین با نشانگرهای ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی می‌تواند در مطالعات آینده بررسی شود؛ با این حال، در حال حاضر شواهد مستقیمی مبنی بر بهبود تشخیص یا طبقه‌بندی خطر با استفاده از چنین پانل‌هایی وجود ندارد.

یکی از چالش‌های اصلی در تفسیر سطوح لپتین، اثر مخدوش‌کننده BMI است؛ زیرا سطح لپتین با وزن پیش از بارداری همبستگی دارد (۲۰). استفاده از مدل‌های چندمتغیره و تعدیل اثر چاقی می‌تواند دقت ارزیابی را بهبود بخشد (۱۲). مطالعات آینده باید روش‌های سنجش لپتین، مانند ELISA و RIA را استانداردسازی کرده و هم‌زمان نشانگرهای اپی‌ژنتیکی، از جمله متیلاسیون LEP، را برای طبقه‌بندی شخصی‌سازی‌شده خطر بررسی کنند (۶).

در مجموع، اگر تغییرات لپتین به‌صورت طولی و در کنار سایر نشانگرها بررسی شوند، می‌توانند در پایش غیرتهاجمی اختلالات تروفوبلاستیک مفید باشند. با این حال، هنوز شواهد کافی برای جایگزینی لپتین با hCG یا کاهش قطعی نیاز به روش‌های تشخیصی موجود وجود ندارد. در حال حاضر، نقش لپتین بیشتر در حد یک نشانگر مکمل و فرضیه‌ساز برای مطالعات آینده است (۵، ۱۰، ۱۲، ۱۶).

#### لپتین به‌عنوان یک هدف درمانی

هدف‌گیری محور سیگنالینگ لپتین Ob-R/ از نظر زیستی یک فرضیه درمانی جذاب است، اما مهار مستقیم این محور در مدل‌های اختصاصی GTD هنوز به‌طور کافی ارزیابی نشده است. شواهد مستقیم موجود بیشتر به نقش عملکردی لپتین، MAPK و Siglec-6 در مدل‌های تروفوبلاستی مربوط می‌شوند (۸، ۱۰، ۱۱). همچنین، تعدیل‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی ممکن است از طریق تأثیر بر بیان LEP یا ژن‌های مرتبط، محور لپتین را تنظیم کنند (۷). با این حال، این رویکردها همچنان در مرحله پژوهشی قرار دارند و

چالش‌هایی مانند عوارض متابولیک و تأثیر بر عملکرد طبیعی جفت باید با دقت مورد بررسی قرار گیرند. شواهد پیش‌بالینی از نقش لپتین در آسیب‌شناسی جفت حمایت می‌کنند. در مدل موشی فالتکر و همکاران (۲۰۲۲)، گروه‌های بافت جفت شامل ۷ موش WT+vehicle، ۹ موش WT+leptin، ۴ موش KO+leptin و ۴ موش KO+vehicle بودند؛ داده‌های پروتئینی نیز با تعداد ۴ نمونه در هر گروه گزارش شدند. انفوزیون لپتین موجب افزایش فشار خون، اختلال عملکرد اندوتلیال و محدودیت رشد جنین شد و حذف گیرنده مینرالوکورتیکوئید اندوتلیال این اثرات را کاهش داد (۲۱).

در مطالعه تهاجم تروفوبلاست انسانی، HTR-8/SVneo در سه آزمایش مستقل بررسی شد؛ تعداد محفظه‌ها در غلظت‌های مختلف لپتین به‌ترتیب ۱۲، ۸، ۱۴، ۱۳ و ۱۲ بود. تروفوبلاست اولیه از ۶ جفت در هفته‌های ۱۳ تا ۲۴ بارداری جدا شد و در هر غلظت، ۷ تا ۲۰ محفظه برای ارزیابی تهاجم مورد بررسی قرار گرفتند (۱۳). این مطالعه نشان داد که اثر لپتین بر تهاجم، وابسته به دوز و سن بارداری است. در رده‌های سلولی مشتق از GTD، دستکاری مسیر MAPK و تغییر بیان Siglec-6 بر بیان لپتین، تکثیر یا تهاجم سلولی اثر گذاشته است (۸، ۱۰، ۱۱)؛ با این حال، تاکنون داده‌های بالینی انسانی برای حمایت از این راهبردها وجود ندارد.

با توجه به نبود شواهد مستقیم درباره متیلاسیون اختصاصی LEP در GTD، در حال حاضر شواهد کافی برای پیشنهاد مهارکننده‌های DNMT، مانند ۵-آزاسیتیدین، به‌عنوان راهبرد درمانی در GTD وجود ندارد. در عوارض مرتبط با چاقی و دیابت بارداری نیز، متفورمین از طریق فعال‌سازی AMPK با کاهش لپتین جفتی و بهبود برخی پیامدها مرتبط دانسته شده است (۲۲). با این حال، تعمیم این یافته‌ها به GTD نیازمند احتیاط و انجام مطالعات اختصاصی است.

ترجمه این یافته‌ها به کاربردهای بالینی با موانع مهمی روبه‌رو است. لپتین نقش‌های سیستمیک گسترده‌ای در تنظیم اشتها، متابولیسم، پاسخ‌های ایمنی و عملکرد

(۲۴). با این حال، استفاده از چنین راهبردهایی در GTD، به‌ویژه در موارد مقاوم به شیمی‌درمانی، پیش از هر چیز نیازمند مطالعات ایمنی و کارآزمایی‌های اولیه انسانی است.

یکی از مسیرهای پژوهشی آینده، بررسی مهار محور لپتین در کنار درمان‌های استاندارد در مدل‌های پیش‌بالینی است؛ با این حال، در حال حاضر شواهد مستقیمی درباره ترکیب مهار لپتین با متوترکسات در GTD وجود ندارد. بنابراین، هرگونه پیشنهاد برای درمان ترکیبی باید به‌عنوان یک فرضیه پژوهشی تلقی شود، نه یک توصیه درمانی (۵، ۱۰، ۱۱، ۲۴).

جفت دارد؛ بنابراین، مهار گسترده آن می‌تواند به بروز عوارض ناخواسته منجر شود. در صورت توسعه مداخلات اختصاصی برای این محور، هدف‌گیری بافتی می‌تواند از نظر نظری، به‌منظور کاهش عوارض سیستمیک، حائز اهمیت باشد؛ با این حال، این رویکرد تاکنون در GTD آزموده نشده است. در مدل سرطان پستان، سیگنالینگ لپتین با رشد تومور و افزایش بیان VEGF و VEGFR2 همراه بوده است (۲۳). در مدل‌های غیر-GTD سرطان، آنتاگونیست‌های مبتنی بر گیرنده لپتین، از جمله Allo-aca و مشتقات آن، اثرات ضدتکثری و مهار مسیرهای JAK/STAT3، MAPK/ERK و PI3K/AKT را نشان داده‌اند

جدول ۱- خلاصه مطالعات اصلی مرور شده درباره بیان لپتین، شواهد اپی‌ژنتیکی و پیامدهای عملکردی

| نویسنده/ سال/ رفرنس             | حوزه شواهد                                            | نوع مطالعه                                        | حجم نمونه و تکرار                                                                                                                                                                                                                | نتیجه آماری اصلی                                                                                                                                                    |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| لی و همکاران (۲۰۰۴) (۵)         | شواهد مستقیم در بیماری تروفوبلاستیک بارداری           | مطالعه بافتی ایمونوهیستوشیمی و RT-PCR             | ایمونوهیستوشیمی: ۳۸ مول<br>مول کامل: ۲۰ مورد<br>مول جزئی: ۱۸ مورد<br>کوریوکارسینوما: ۲ مورد<br>تومور تروفوبلاستیک محل جفت: ۳ مورد<br>آزمایش مولکولی: ۵ مول کامل<br>آزمایش مولکولی: ۴ مول جزئی<br>شاهد: ۹ مورد                    | لپتین در مول‌ها: $p < 0.05$<br>گیرنده لپتین: $p < 0.001$<br>آزمایش مولکولی: $p < 0.05$<br>تفاوت بیماری باقی‌مانده و فروکش‌کرده: $p > 0.05$                          |
| رامر و همکاران (۲۰۱۲) (۱۰)      | شواهد مستقیم و عملکردی در بیماری تروفوبلاستیک بارداری | ایمونوهیستوشیمی بافتی<br>آزمایش سلولی در رده BeWo | جفت طبیعی: ۳۲ مورد<br>سقط هیدروپیک: ۷ مورد<br>سرطان غیرتروفوبلاستیک: ۲ مورد<br>مول جزئی: ۱۱ مورد<br>مول کامل: ۲۴ مورد<br>نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری: ۶ مورد<br>آزمایش تکثیر: ۶ مشاهده در هر غلظت و رده<br>تعداد تکرار: ۳      | بیان در مول کامل: بالاتر از شاهد<br>تفاوت مول کامل و مول جزئی: معنادار نبود<br>تفاوت موارد پایدار و غیرپایدار: معنادار نبود<br>تکثیر وابسته به Siglec-6: $p < 0.01$ |
| مایمو و همکاران (۲۰۰۹) (۸)      | مدل مشتق از بیماری تروفوبلاستیک بارداری               | رده سلولی BeWo و اکسپلنت جفت سنجش پروموتور        | جفت انسانی ترم: ۹ مورد<br>اکسپلنت جفت: ۱ قطعه در هر لوله<br>تکرار اکسپلنت: ۴ تکرار برای هر تیمار<br>ترنسفکشن: حداقل ۳ آزمایش مستقل، هر کدام در ۲ تکرار<br>سنجش پروموتور: در برخی آزمایش‌ها ۲<br>آزمایش مستقل، هر کدام در ۳ تکرار | حداکثر اثر گنادوتروپین کوریونی انسانی: ۱۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر<br>فعالیت پروموتور لپتین: تا ۱۲/۹ برابر افزایش یافت.                                        |
| ماگارینوس و همکاران (۲۰۰۷) (۱۱) | مدل مشتق از بیماری تروفوبلاستیک بارداری               | آزمایش تکثیر و آپوپتوز رده‌های سلولی BeWo و JEG-3 | رده‌های سلولی: ۲ رده (JEG-3 و BeWo)<br>سنجش تکثیر: ۵۰,۰۰۰ سلول در هر چاهک<br>آزمایش‌های اصلی تکثیر: ۴ آزمایش مستقل<br>آزمون آنتی‌سنس و کاسپاز-۳: ۴ آزمایش                                                                        | افزایش تکثیر: تا ۳ برابر<br>افزایش تکثیر: تا ۲/۴ برابر<br>غلظت آنتی‌سنس: ۲ میکرومولار<br>افزایش آپوپتوز: حدود ۶۰ برابر                                              |

|                                                                                                                                             |                                          |                                                                             |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| مستقل<br>فلوسایتومتري آپوئوز: نتیجه نماینده از ۴<br>آزمایش مستقل<br>طبق تحلیل داده‌ها: همه آزمایش‌ها حداقل ۳<br>بار به‌طور مستقل تکرار شدند |                                          |                                                                             |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                               |
| تیلور و همکاران<br>(۲۰۱۵) (۱۲)                                                                                                              | پره‌اکلامپسی؛<br>شواهد<br>غیرمستقیم      | مطالعه مورد-شاهدی                                                           | پره‌اکلامپسی: ۴۳۰ نفر<br>شاهد: ۳۱۶ نفر<br>پره‌اکلامپسی زودرس: ۹۱ نفر<br>پره‌اکلامپسی ترم: ۳۳۹ نفر                                                          | میانۀ لپتین در پره‌اکلامپسی: ۳۰/۵ [۲۴/۶]<br>نانوگرم در میلی‌لیتر<br>میانۀ لپتین در شاهد: ۲۰/۹ [۲۸/۳] نانوگرم<br>در میلی‌لیتر<br>سطح معنی‌داری تعدیل‌شده: $p=0/0117$                           |
| هاگ و همکاران<br>(۲۰۱۳) (۶)                                                                                                                 | شواهد<br>اپی‌ژنتیکی<br>غیرمستقیم         | مطالعه متیلاسیون<br>جفت<br>اندازه‌گیری لپتین<br>پلازما                      | شاهد: ۱۱۱ مورد<br>پره‌اکلامپسی زودرس: ۱۹ مورد<br>پره‌اکلامپسی دیررس: ۱۸ مورد<br>محدودیت رشد داخل‌رحمی با فشار خون<br>طبیعی: ۱۳ مورد                        | کاهش متیلاسیون ژن لپتین در<br>پره‌اکلامپسی زودرس: ۱۰/۱ واحد درصد<br>سطح معنی‌داری متیلاسیون: $p<0/0001$<br>افزایش لپتین پلازما: $p<0/05$                                                      |
| اسجری و همکاران<br>(۲۰۱۳) (۱۴)                                                                                                              | شواهد<br>اپی‌ژنتیکی<br>غیرمستقیم         | مطالعه زوجی جفت<br>دوقلو<br>PCR array, آزمون<br>الایزا و<br>بررسی متیلاسیون | جفت‌های ناهماهنگ شدید: ۱۰ زوج<br>جفت‌های هم‌رشدیافته: ۵ زوج                                                                                                | mRNA: ۲۴/۶ برابر<br>p=0/017 mRNA<br>پروتئین: ۴۹/۲۲ ± ۵۹/۹ در برابر ۱۱/۰۳ ±<br>۵/۷ پیکوگرم در میلی‌لیتر<br>پروتئین: $p=0/049$                                                                  |
| نوگوس و همکاران<br>(۲۰۱۹) (۹)                                                                                                               | چاقی؛ شواهد<br>غیرمستقیم                 | مطالعه جفت ترم<br>بررسی بیان و<br>متیلاسیون                                 | شاهد: ۱۸ زن<br>گروه چاق: ۱۲ زن                                                                                                                             | بیان ژن لپتین در سمت جنینی: ۴/۴ و ۵/۲<br>برابر سمت مادری<br>گیرنده لپتین در چاقی: ۰/۷ برابر<br>گیرنده لپتین: $p<0/01$<br>متیلاسیون ژن لپتین در سمت جنینی: ۱/۲<br>برابر<br>متیلاسیون: $p<0/01$ |
| رامر و همکاران<br>(۲۰۲۴) (۱۳)                                                                                                               | مدل<br>تروفوبلاست؛<br>شواهد<br>غیرمستقیم | رده سلولی HTR-<br>8/SVneo<br>تروفوبلاست اولیه<br>اکسپلنت جفت                | رده سلولی: ۳ آزمایش<br>تعداد مشاهده در هر غلظت: ۸-۱۴<br>سیتوتروفوبلاست اولیه: از ۶ جفت<br>تعداد مشاهده در هر غلظت: ۲۰-۷<br>اکسپلنت: ۵-۱۴ مشاهده در هر غلظت | پاسخ تهاجمی: وابسته به دوز و سن بارداری<br>سطح معنی‌داری: $p<0/05$ یا $p<0/01$                                                                                                                |

## بحث

احتمالی یک محور اتوکراین/پاراکراین حمایت می‌کند (۵، ۱۰، ۱۱). با این حال، شدت بیان لپتین به‌تنهایی برای تشخیص مواردی که به GTN پایدار یا پسامولار پیشرفت می‌کنند، کافی نیست. بنابراین، تفسیر آن باید در کنار hCG، یافته‌های هیستوپاتولوژیک، ویژگی‌های ژنتیکی و وضعیت بالینی بیمار انجام شود. از نظر پاتوفیزیولوژیک، ارتباط لپتین با hCG، هایپوکسی، مسیرهای MAPK/PI3K و Siglec-6 نشان می‌دهد که این محور ممکن است در ضایعات پرولیفراتیو و تهاجمی فعال‌تر باشد (۴، ۸، ۱۰، ۱۱). در

برآیند شواهد نشان می‌دهد که لپتین در GTD تنها یک هورمون متابولیک نیست، بلکه بخشی از شبکه تنظیمی تروفوبلاست محسوب می‌شود. این شبکه می‌تواند تکثیر، بقا، تهاجم و پاسخ سلول‌های تروفوبلاست به هایپوکسی را تحت تأثیر قرار دهد (۲، ۵، ۱۱، ۱۵). افزایش بیان لپتین و Ob-R در مول‌های هیداتیفرم، همراه با گزارش‌های مقدماتی در تعداد بسیار محدودی از نمونه‌های کوریوکارسینوما و PSTT و داده‌های عملکردی حاصل از رده‌های سلولی، از وجود

رتبه‌بندی قطعی کیفیت شواهد. از این رو، برای تأیید کاربرد بالینی لپتین در بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری، انجام مرورهای سیستماتیک در آینده، با جست‌وجوی جامع، معیارهای ورود و خروج از پیش تعریف‌شده و ارزیابی کیفیت مطالعات، ضروری است.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، شواهد موجود نشان می‌دهد که لپتین از طریق افزایش بیان در بافت‌های تروفوبلاستیک، فعال‌سازی مسیرهای تکثیر و بقا، تعامل با گیرنده‌هایی مانند Ob-R و Siglec-6 و احتمالاً ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی، می‌تواند در پاتوفیزیولوژی GTD و زمینه‌سازی برای بروز رفتار تهاجمی یا بدخیم نقش داشته باشد. با این حال، استفاده از لپتین به عنوان یک نشانگر زیستی مستقل هنوز زود هنگام است. در حال حاضر، لپتین باید به عنوان یک نشانگر مکمل و پژوهشی در کنار hCG، تصویربرداری و ارزیابی هیستوپاتولوژیک در نظر گرفته شود. از نظر درمانی، مهار محور لپتین و مسیرهای پایین دست آن، رویکردی امیدبخش برای موارد پایدار، تهاجمی یا مقاوم به شیمی‌درمانی به شمار می‌رود؛ با این حال، پیش از کاربرد بالینی، انجام مطالعات انسانی آینده‌نگر، استانداردسازی روش‌های سنجش لپتین، کنترل عوامل مخدوش‌کننده‌ای مانند BMI و ارزیابی ایمنی مداخلات هدفمند ضروری است.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

### تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافع وجود نداشت.

### ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر از نوع مرور روایی بوده و در آن هیچ‌گونه مداخله‌ای بر انسان یا حیوان انجام نشده است؛ بنابراین، اخذ رضایت آگاهانه ضرورت نداشت. اصول اخلاق پژوهش شامل امانت‌داری علمی، استناد دقیق به منابع،

مقابل، شواهد حاصل از پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری و چاقی نشان می‌دهد که افزایش لپتین اختصاصی GTD نیست و می‌تواند تحت تأثیر BMI، التهاب، مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد جفت قرار گیرد (۲، ۴، ۱۵، ۱۷، ۱۹، ۲۲). بنابراین، ارزش لپتین به عنوان نشانگر زیستی احتمالاً زمانی بیشتر خواهد بود که در قالب یک پنل چندنشانگری و پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده ارزیابی شود، نه به عنوان یک آزمون منفرد (۱۲، ۱۸، ۱۹).

از منظر درمانی، مهار مستقیم محور لپتین/Ob-R در GTD همچنان یک فرضیه پژوهشی است و شواهد مستقیم و اختصاصی درباره استفاده از آنتاگونیست‌های لپتین در GTD وجود ندارد. داده‌های موجود عمدتاً از مطالعات عملکردی تروفوبلاست و مدل‌های غیر-GTD حاصل شده‌اند (۸، ۱۰، ۱۱، ۲۴). اگرچه دستکاری مسیرهای MAPK/PI3K یا Siglec-6 از نظر زیستی جذاب است، کاربرد آن‌ها در بارداری یا پس از GTD باید با احتیاط مورد بررسی قرار گیرد. دلیل این احتیاط آن است که لپتین در متابولیسم، عملکرد ایمنی، رشد جنین و عملکرد طبیعی جفت نیز نقش دارد (۲، ۹، ۲۰، ۲۵). بنابراین، مطالعات آینده باید در گام نخست، ایمنی، اختصاصیت بافتی و امکان هدف‌گیری انتخابی ضایعات تروفوبلاستیک را ارزیابی کنند.

نقطه قوت این مرور، تلفیق شواهد مولکولی، اپی‌ژنتیکی، سلولی و بالینی درباره محور لپتین و تروفوبلاست است. محدودیت اصلی مطالعه، ماهیت روایی آن، ناهمگونی مطالعات، کمبود مطالعات مستقیم انسانی در GTD و اتکای بخشی از استنباط‌ها به داده‌های حاصل از پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، IUGR یا مدل‌های سلولی است. بنابراین، نتیجه‌گیری‌های این مقاله باید به عنوان فرضیه‌هایی مبتنی بر شواهد موجود تفسیر شوند، نه به عنوان توصیه‌های قطعی برای کاربرد بالینی.

هدف این مطالعه، ارائه جمع‌بندی تحلیلی و مفهومی از شواهد موجود و برجسته‌سازی مسیرهای احتمالی پژوهشی و درمانی است، نه برآورد کمی اثرات یا

پرهیز از تحریف نتایج و رعایت حقوق مؤلفان در تمام مراحل مطالعه رعایت شد.

## مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، جست‌وجو و بررسی منابع، تحلیل و تفسیر یافته‌ها، نگارش و بازبینی انتقادی مقاله مشارکت داشتند و نسخه نهایی را مطالعه و تأیید کردند. همچنین، مسئولیت صحت و تمامیت محتوای مقاله را پذیرفتند.

## حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی وجود ندارد.

## منابع

1. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2025 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2025; 171:78-86.
2. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Duenas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *Journal of cellular and molecular medicine* 2018; 22(2):716-27.
3. Poston L. Leptin and preeclampsia. In *Seminars in Reproductive medicine* 2002; 20(02):131-138.
4. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83(9):3225-9.
5. Li RH, May MY, Cheung AN, Wong YF. Expression of leptin and leptin receptors in gestational trophoblastic diseases. *Gynecologic oncology* 2004; 95(2):299-306.
6. Hogg K, Blair JD, von Dadelszen P, Robinson WP. Hypomethylation of the LEP gene in placenta and elevated maternal leptin concentration in early onset pre-eclampsia. *Molecular and cellular endocrinology* 2013; 367(1-2):64-73.
7. Szabolcsi Z, Demeter A, Kiraly P, Balogh A, Wilson ML, King JR, et al. Epigenetic dysregulation of trophoblastic gene expression in gestational trophoblastic disease. *Biomedicines* 2021; 9(12):1935.
8. Maymo JL, Perez Perez A, Sánchez-Margalet V, Duenas JL, Calvo JC, Varone CL. Up-regulation of placental leptin by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 2009; 150(1):304-13.
9. Nogues P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clinical epigenetics* 2019; 11(1):20.
10. Rumer KK, Post MD, Larivee RS, Zink M, Uyenishi J, Kramer A, et al. Siglec-6 is expressed in gestational trophoblastic disease and affects proliferation, apoptosis and invasion. *Endocrine-related cancer* 2012; 19(6):827-40.
11. Magariños MP, Sánchez-Margalet V, Kotler M, Calvo JC, Varone CL. Leptin promotes cell proliferation and survival of trophoblastic cells. *Biology of reproduction* 2007; 76(2):203-10.
12. Taylor BD, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, Roberts JM, et al. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension* 2015; 65(3):594-9.
13. Rumer KK, Sehgal S, Kramer A, Bogart KP, Winn VD. The effects of leptin on human cytotrophoblast invasion are gestational age and dose-dependent. *Frontiers in endocrinology* 2024; 15:1386309.
14. Schrey S, Kingdom J, Baczyk D, Fitzgerald B, Keating S, Ryan G, et al. Leptin is differentially expressed and epigenetically regulated across monochorionic twin placenta with discordant fetal growth. *Molecular human reproduction* 2013; 19(11):764-72.
15. Maymo JL, Pérez AP, Gambino Y, Calvo JC, Sánchez-Margalet V, Varone CL. leptin gene expression in the placenta—regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta* 2011; 32:S146-53.
16. Doster Y, Cetinkaya Demir Bİ, Atalay MA, Durusoy EE, Kucukkomurcu S. The possible role of serum leptin in preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 43(1):98-102.
17. Roca-Rodriguez MD, Ramos-Garcia P, Lopez-Tinoco C, Aguilar-Diosdado M. Significance of serum-plasma leptin profile during pregnancy in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine* 2022; 11(9):2433.
18. Veiga EC, Korkes HA, Salomão KB, Cavalli RC. Association of LEPTIN and other inflammatory markers with preeclampsia: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13:966400.
19. Nugrahani AD, Aziz MA, Santoso DP, Siddiq A, Pramatirta AY, Irianti S, et al. Adiponectin and leptin profiles among obese pregnant women with preeclampsia vs. non-preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2024; 28(13):3922-3.

20. Fonseca DG, Souza-Carmo MC, Ruas RN, Pereira SS, Teixeira LG, Alvarez-Leite EJ. The potential role of leptin in the regulation of maternal weight during pregnancy and its impact on neonate weight and Apgar. *Obesities* 2024; 4(1):24-34.
21. Faulkner JL, Wright D, Antonova G, Jaffe IZ, Kennard S, Belin de Chantemèle EJ. Midgestation leptin infusion induces characteristics of clinical preeclampsia in mice, which is ablated by endothelial mineralocorticoid receptor deletion. *Hypertension* 2022; 79(7):1536-47.
22. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Guadix P, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V. Leptin and nutrition in gestational diabetes. *Nutrients* 2020; 12(7):1970.
23. Gonzalez RR, Cherfils S, Escobar M, Yoo JH, Carino C, Styer AK, et al. Leptin signaling promotes the growth of mammary tumors and increases the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor type two (VEGF-R2). *Journal of Biological Chemistry* 2006; 281(36):26320-8.
24. Beccari S, Kovalszky I, Wade JD, Otvos Jr L, Surmacz E. Designer peptide antagonist of the leptin receptor with peripheral antineoplastic activity. *Peptides* 2013; 44:127-34.
25. Qu L, Yin Y, Yin T, Zhang X, Zhou X, Sun L. NCOA2-induced secretion of leptin leads to fetal growth restriction via the NF-κB signaling pathway. *Annals of Translational Medicine* 2023; 11(4):166.

# The Role of Leptin as a Biomarker and Therapeutic Target in Gestational Trophoblastic Diseases and Progression to Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Narrative Review

Neda Ataei Azimi<sup>1</sup>, Amir Avan<sup>2</sup>, Fahimeh Afzaljavan<sup>3</sup>, Marjaneh Farazestanian<sup>4\*</sup>

1. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Professor, Department of Medical Genetics, Medical Genetics Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. PhD in Molecular Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
4. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

## Abstract

Received: Mar 28, 2026 Accepted: Jun 29, 2026

Gestational trophoblastic diseases (GTDs) include disorders resulting from abnormal trophoblast proliferation, such as hydatidiform moles, invasive moles, and choriocarcinoma. These disorders are often associated with genetic abnormalities and carry risks of malignant transformation, metastasis, and recurrence. The aim of this study is to review the available evidence on the role of leptin as a biomarker and potential therapeutic target in GTD and the progression to malignancy. Beyond its role in energy homeostasis, leptin (the product of the LEP gene) participates in placental physiology, including implantation, invasion, proliferation, angiogenesis, and trophoblast survival. Immunohistochemical and RT-PCR studies have reported increased expression of leptin and its receptor (Ob-R) in complete and partial hydatidiform moles, choriocarcinoma, and placental-site trophoblastic tumors compared with normal placenta, with stronger cytoplasmic staining in cytotrophoblasts. Leptin expression is influenced by hCG, hypoxia, MAPK, cAMP/PKA, and PI3K/Akt signaling, as well as epigenetic mechanisms such as LEP promoter methylation. Cellular studies indicate that leptin can promote trophoblast proliferation, reduces apoptosis, and facilitates cell-cycle progression; also, interaction with Siglec-6 may further enhance invasion and cell survival. However, direct serum evidence in GTD remains limited, and leptin should currently be considered a complementary research biomarker alongside, rather than a replacement for, hCG. Therapeutically, targeting leptin/Ob-R signaling, MAPK/PI3K pathways or the leptin-Siglec-6 interaction may inhibit trophoblastic growth and invasion in preclinical models, but clinical application of these approaches requires human studies, standardization of assessment methods, and safety evaluation.

**Keywords:** Biomarkers, Epigenetic Regulation, Gestational Trophoblastic Disease, Leptin, Leptin Receptor, Malignant Transformation

## Please cite this article as:

Ataei Azimi N, Avan A, Afzaljavan F, Farazestanian M. The Role of Leptin as a Biomarker and Therapeutic Target in Gestational Trophoblastic Diseases and Progression to Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Narrative Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(4):86-98. DOI: 10.22038/ijogi.2026.92702.6598