

تنظیم مسیر سیگنالینگ wnt/β -catenin توسط

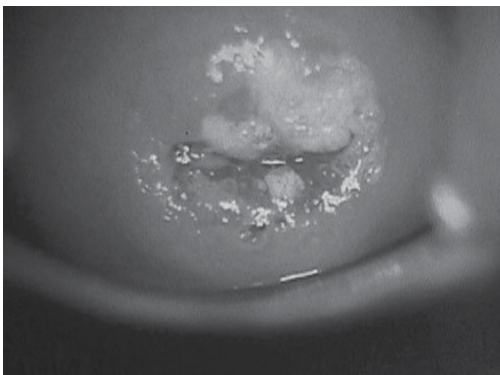
ویروس پاپیلوماوی انسانی E6,E7

مسیرهای سیگنالینگ سلولی مکانیسم هایی هستند که توسط آنها سلول ها، محرک های خارجی از خود ساطع می کند که رونویسی ژن ها برای تنظیم اثرات بیولوژیکی متنوع را کنترل می کند. در سرطان، مسیرهای سیگنالینگ مجزا مانند مسیر wnt/β -catenin در بهم ریختن تنظیم فرایند های مولکولی مهمی که تکثیر و تمایز سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد دخیل دانسته شده است. برای مثال تغییرات در جای دیگری β -catenin در سرطان های مربوط به ویروس پاپیلوماوی انسانی (HPV) به عنوان پیشرفت های جراحی شناسایی شده است. خصوصا β -catenin از غشا سیتوپلاسم به هسته تغییر مکان می دهد و این موضوع نشان می دهد که این تنظیم کننده رونویسی در سرطان زایی سرویکس شرکت می کند. انکوپروتئین های E6-E7 مسوول تبدیل فعالیت های HPV است و بعضی از تحقیقات این انکو پروتئین ها را در تنظیم مسیر wnt/β -catenin دخیل دانسته اند. با این وجود فعل و انفعالات جدید انکو پروتئین های HPV پروتئین های در حال ظهور است و مطالعه اثرات بیولوژیکی چنین تعاملاتی به شناخت سرطان های مرتبط با HPV کمک خواهد کرد.

برای پیشرفت سرطان دهانه رحم است. همچنین با بیماری هایی مانند سرطان سرو گردن و مقعد مرتبط است. انواع HPV مرتبط با سرطان، آن هایی است که به عنوان HPV در معرض خطر طبقه بندی می شود. (HR-HPV) آنها انکوژن های ویروسی تعامل کننده و تنظیم کننده چندگانه محسوب می شوند.

مسیر سیگنالینگ سلولی Wnt/β -catenin

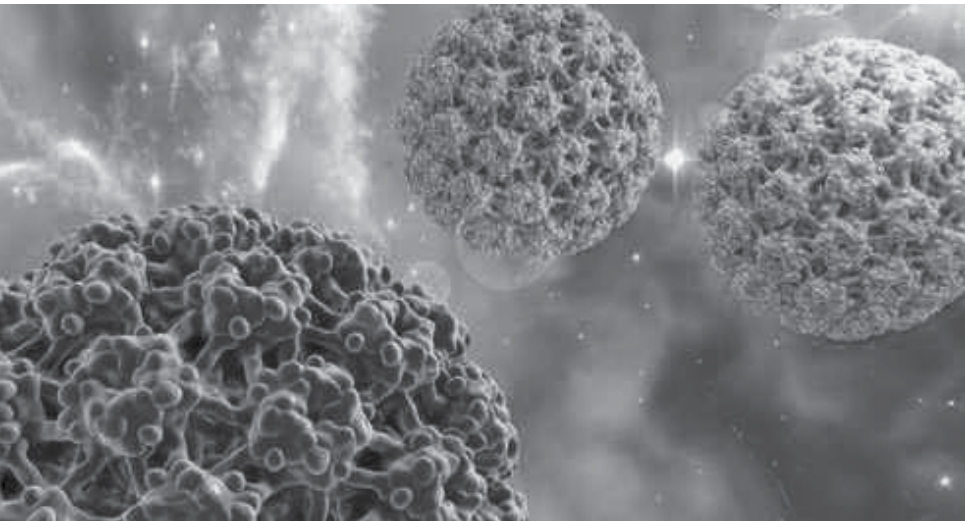
مسیر سیگنالینگ wnt در توسعه تکثیر تفکیک چسبندگی و قطبیت سلولی دخیل است. اصطلاح wnt که در سال ۱۹۹۱ به تصویب رسید شامل خانواده ای از ژن هاست که گلیکوپروتئین ترشحی را کد گذاری می کند. Wnt به ترتیب مخفف همولوگ بدون بال (wg) و اینتر لوکین ۱ که در مگس و موش توصیف شده است.



مسیر های سیگنالینگ، مکانیسم هایی است که توسط آن ها سلول ها در مورد سرنوشت خود تصمیم می گیرد و با دیگر سلول ها و محیط خود ارتباط برقرار می کند. اتصال لیگاند به سلول گیرنده می تواند آبشار پروتئین را فعال کند و متعاقبا سطوح رونویسی ژن را تحت تاثیر قرار دهد. از طریق این فرایندهای پیچیده، سلول ها محرک های خارجی را به سیگنال های بیوشیمیایی تبدیل می کند که اثرات بیولوژیکی را مانند تکثیر تفکیک و مرگ کنترل می کند. بسیاری از مسیر های سیگنالینگ در سرطان از تنظیم خارج شده شناسایی شده اند. در نتیجه عناصر متعددی با هدف قرار دادن این مسیرها به عنوان اهداف درمانی ارائه شده است. تغییرات مداوم از برخی مسیر های مهمی که تکثیر سلولی آپتوتوز را کنترل می کند که مانند wnt/β -catenin, Notch و ERK/MAPK p13k/act در انواع مختلف سرطان شناسایی شده اند. به خصوص فعال سازی مسیر سیگنالینگ در استئوسارکوم و کاریستوم هپاتو سلولار سرطان روده بزرگ و سرطان پستان دخیل دانسته اند اخیرا این مسیر سیگنالینگ همچنین در سرطان های حفره دهان اوروفارنکس و دهانه رحم دخیل دانسته شده است.

سرطان دهان رحم چهارمین سرطان شایع در زنان سراسر دنیا است و یکی از علل اصلی مرگ و میر سرطان در زنان در کشور های در حال توسعه است.

عفونت مزمن ویروس پاپیلوماوی انسانی (HPV) یک عامل لازم



ویروس پاپیلومای انسانی

عفونت مزمن با پاپیلومای انسانی (hvps) در سرطان دهانه رحم دخیل دانسته شده است. سرطان اوروفانکس و مقعد نیز با HVP مرتبط است. در واقع تقریباً ۷۰ درصد از موارد سرطان دهانه رحم با HPV16-18 در ارتباط است. پتانسیل سرطان زایی HPV به طور عمده به علت ظهور پروتئین های ویروسی E6-E7 است که به طور مستقیم در تحول سلولی درگیر می شود. انکو پروتئین های E6-E7 با تنظیم چرخه سلولی تداخل پیدا می کنند و باعث بروز ناپایداری ژنومی می شود که منتج به یک فنوتیپ بدخیم می شود.

بیش از ۱۷۰ نوع HPV شناسایی شده اند. HPV ها می توانند تمایز اپیتلیوم فلسی را عفونی کنند در دو گروه اصلی طبقه بندی شده اند:

Mucosotropic-cutaneotropic

بخش عمده ای از HPV پوستی متعلق به جنس بتا و گاما هستند در حالی که جنس آلفا شامل همه انواع HPV مخاطی شناخته شده است و حداقل ۴۰ عضو از این جنس منطقه anogenital را آلوده می کند. ژنوم HPV از یک مولکول DNA دو رشته ای حدود ۸۰۰۰ جفت باز می باشد که شامل ژنهایی است که در طول چرخه زندگی ویروس زود E یا دیر L بیان شده است و آنهایی که رونویسی و تکثیرشان توسط منطقه کنترل طولانی (LCR) انجام می شود. در میان فعل و انفعالات سلولی انکو پروتئین E6 به پروتئین سرکوب گر تومور P53 و به لیگاز E3-UQE6AP که تخریب کننده P53 را از طریق پروتازوم و تسهیل آسیب و جهش DNA افزایش می دهد متصل می شود.

در طول عفونت تکثیر سلول های تمایز نیافته و متفاوت Suprabasal را تحریک می کنند و همچنین آپتوز را مهار می کند این اقدامات تجمع و تخریب و جهش DNA را ترویج می دهد و می تواند منجر به تحول سلولی و توسعه سرطان شوند.

نتیجه گیری

بیان E6-E7 بیان β -catenin را افزایش می دهد و ونویسی واسطه TCF را افزایش می دهد این اثر به کاهش پروتئین Siah-1 یوبیکوئین لیگاز نوع ۳ نسبت داده شده که به عنوان β -trcp برای تخریب بتا کاتئین عمل می کند. البته توانایی E6 در فعال سازی پاسخ TCF می تواند مستقل و هم وابسته به انتقال بتا کاتئین باشد.

به دلیل آنکه p53 واسطه فعال سازی رونویسی Siah-1 است کاهش حساسیت سلولی p53 باعث ایجاد کاهش Siah-1 mRNA و سطوح پروتئینی در سلول های HPV مثبت که E6 واسطه آنها می باشد می گردد و مانع تخریب بتا کاتئین می شود. تا به امروز تعامل مستقیم E6 و یا E6AP با β -catenin ثابت نشده است اما مجموعه E6/E6AP می تواند در جداسازی تنظیم کننده منفی مسیر Wnt شرکت کنند.

منابع:

1-Regulation of the Wnt/ β -catenin signaling path way by Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins Jesus Omar Munoz,Lesilie Olmedo Nieva Adrian Contreras Paredes 2015

2-Lin,C.H,ji,T,Chen,C.F,;Hoang,B.H.Wnt signaling in osteosarcoma Adv,Exp.Med.Bio.2014,804,33-45

شماره بعدی ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی، ویژه کنگره ارتقا کیفیت منتشر می شود.

از هم اکنون تماس بگیرید

۰۲۱-۲۲۳۶۹۵۳۰

۰۹۱۲۷۳۳۳۳۴۰۷