

فاطمه فتوحی^۱، سعید امین زاده^۱، وهب جعفریان^۲، فاطمه تابنده^۱، مهوش خداپنده^۱
 ۱- پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، گروه مهندسی زیست فرایند
 ۲- دانشگاه زنجان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

نقش هیالورونان در پیشرفت سرطان

تومور باشد. شواهد آزمایشگاهی زیادی با بررسی مدل های حیوانی، تاثیر میانکنش های هیالورونان در رشد و متاستاز سلول توموری را نشان می دهد اما این امر نیز مشاهده شده است که تعادل در سنتز و تجزیه ی هیالورونان به وسیله ی هیالورونیداز اهمیت زیادی دارد.

هیالورونان با چندین گیرنده ی سطح سلولی از قبیل CD44، Rhamm، LYVE-1، HARE/stabilin-2، Toll-like receptors-2,4، میانکنش می دهد. CD44 به گونه ای گسترده در میان سلول ها پراکنده و اهمیت ویژه ای در سیستم ایمنی و فرایندهای التهاب دارد. افزون بر اینها در بیماری هایی همانند آرترواسکلروزیس و سرطان نیز با اهمیت است. CD44 یک زنجیره ی تکی گلیکوپروتئینی، یکبار گذرنده از غشا است، که به طور گسترده در سیستم های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی بیان می شود. CD44 چون کاربرد در پژوهش های گونه گونی دارد، محل تلاقی تحقیقات مختلف است که نقش های مختلفی شامل میانکنش با هیالورونان، لانه گزینی لنفوسیت ها و چسبندگی سلولی دارد [۱]، که میانکنش CD44 با هیالورونان رشد سلول توموری، مهاجرت و متاستاز در چندین نوع تومور را افزایش می دهد [۴].

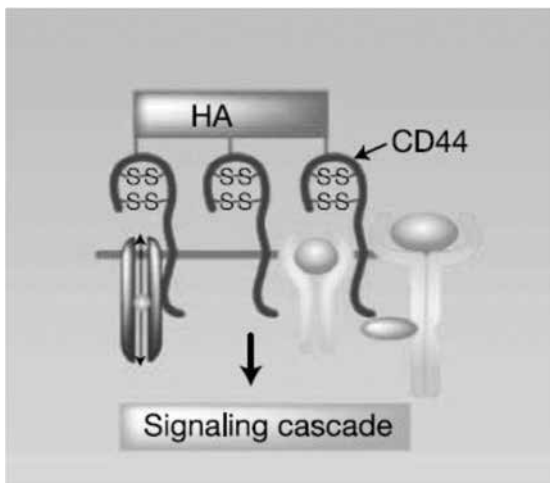
روی همرفته سه راه مختلف وجود دارد که با آنها هیالورونان می تواند رفتار نرمال و یا غیر نرمال سلول ها را تحت تاثیر قرار بدهد. نخست، به علت ویژگی های بیوفیزیکی ویژه ی آن، هیالورونان آزاد ویژگی های بیومکانیکی ماتریکس خارج و اطراف سلولی که سلول ها در آن اقامت دارند را تحت تاثیر قرار می دهد. دوم، هیالورونان یک الگوی تکراری برای میانکنش خاص با دیگر ماکرومولکول های ویژه تشکیل می دهد. بنابراین، به موتاژ، انسجام ساختاری و ویژگی های فیزیولوژیکی ماتریکس کمک می کند. سوم، هیالورونان با گیرنده های سطح سلولی میانکنش می دهد که سیگنال های

هیالورونان (هیالورونیکاسید، HA)، پلی ساکاریدی خطی، درازو با بار منفی است، که از دی ساکارید تکراری گلوکورونات و N-استیل گلوکز آمین تشکیل شده است [۱]. هیالورونان کابیش در همه ی بافت های مهره داران پراکنده است و همچنین در برخی باکتری ها و ویروس ها تولید می شود [۲].

بیوستتاز HA در مهره داران به وسیله ی سه ایزوزیم هیالورونان سنتاز (Has¹، Has² و Has³) تنظیم می شود. اگرچه ژن های تشکیل دهنده ی این سه آنزیم در کروموزوم های گونه گونی جای دارند، اما توالی آنها هومولوژی زیادی دارد. Has¹ اندکی هیالورونان با وزن مولکولی بالا (در مرز $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ دالتون) سنتز می کند. Has² اندازه ی بیشتری هیالورونان با وزن مولکولی بالا (در مرز $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ دالتون) تولید می کند که اینها در تکثیر سلولی و رگرایی افزون بر رشد قلب و نمو جنین نقش دارند. Has³ نیز هیالورونان هایی با اندازه ی کوچک (1×10^5 دالتون) سنتز می کند و یکی از فعال ترین مولکول های Has از نظر زیستی است که در فنوتیپ بدخیمی بسیاری از انواع سلول های مختلف شرکت می کند [۳].

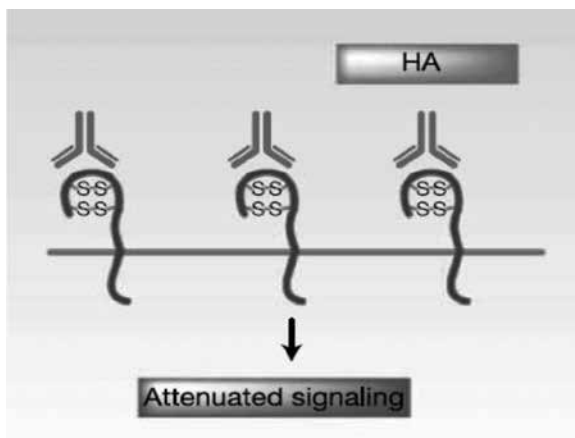
در انسان ها هیالورونان به اندازه ی زیاد در بافت هایی همانند مایع سینوویال، غضروف و غشاء میانی پوست هست که به گونه ی مشخص نقش ساختاری مهمی را بسته به ویژگی های هیدرودینامیک و شیوه ی ارتباط آن با دیگر اجزای ماتریکس خارج سلولی بازی می کند. همچنین هیالورونان نقش مهمی در انتقال سیگنال سلول ها در طی فرایندهای دینامیک سلولی از قبیل مورفوژنز، التهاب، ترمیم زخم دارد و همچنین سرطان، که در آن میانکنش هیالورونان-گیرنده فعال می شود و در هدایت مسیرهای انتقال سیگنال تقسیم بیشمار سلولی همکاری می کند.

هیالورونان یک جزء مهم ریزمحیط اطراف بیشتر تومورهای بدخیم است و می تواند پیش آگهی برای پیشرفت



شکل ۱: میانکنش HA-CD44 و شروع سیگنالینگ [۱]

برخی راه های درمان



شکل ۲: مهار تشکیل میانکنش HA-CD44 توسط آنتیبادی محدودکننده [۱]

◀ **واکسن ها و آنتی بادی های CD44:** بررسی های زیادی نشان می دهد که تجویز آنتی بادی هایی بر ضد CD44 رشد و پیشرفت تومور را مهار میکند. برای نمونه تزریق آنتی بادی مونوکلونال ضد CD44 که اتصال هیالورونان به آن را مهار می کند، می تواند از حمله ی سلول های لنفوم موش به گره لنفاوی جلوگیری کند. آنتی بادی های ضد CD44 همچنین نشان می دهند که می توانند از لانه گزینی و تمایز سلول های بنیادی لوسمی میلوئیدی حاد جلوگیری کنند که در نتیجه ی آن سلول های شروع کننده ی تومور حذف می شود [۲].

داخل سلولی را انتقال می دهد و شکل و رفتار داخل سلولی را تحت تاثیر قرار می دهد [۲].

افزایش بیان Has در سلول های خاص توموری، رشد و متاستاز سلولی را افزایش می دهد و حتی موجب افزایش رشد مستقل از بستر سلول های فیبروسارکوما در محیط کشت مایع نیز می شود. اگرچه ماکرومولکول هیالورونان رشد و تهاجم سلول های توموری را افزایش می دهد، هیالورونیداز تولیدکننده ی لیگوساکاریدهای هیالورونان آنژیوژنز را افزایش داده و این نشان دهندهی این است که ارتباطی بین سطوح هیالورونان و فعالیت هیالورونیداز با رگزایی و پیشرفت تومور وجود دارد [۴].

ازچندین راه، افزایش سطوح هیالورونیک اسید ممکن است باعث افزایش رشد و توموری شدن سلول ها به طور مستقل از بستر شود. برای مثال، افزایش اندازه ی هیالورونیک اسید ممکن است باعث تسهیل رشد سلولی شود. این نشان می دهد که سنتز HA در طی تقسیم سلولی اتفاق می افتد و این تصور وجود دارد که سنتز HA برای جداسازی سلول در طی تقسیم سلولی اهمیت دارد. این احتمال همچنین وجود دارد که محیط غنی از HA ممکن است فضاهای هیدرات های را فراهم کند که مهاجرت سلولها را به دنبال میتوز تسهیل کند. پیشنهاد شده است که افزایش سطح HA در ECM ماتریکس خارج سلولی) باعث افزایش هیدراته شدن فضاهای بافتی و گسترش آن به علت افزایش فشار اسمزی میشود. این محیط گسترش یافته و پرآب باعث تغییر شکل فشرده و محدود ماتریکس خارج سلولی و تسهیل حرکت سلولها میشود. بنابراین سلول توموری با تولید بیش از حد HA باعث افزایش توان مهاجرت خود شده که منجر به گسترش بیشتر توده ی توموری خواهد شد [۵].

همچنین این باور وجود دارد که اتصال هیالورونان به CD44 می تواند باعث تحریک سیگنالینگ رسپتورهای کینازی (از جمله ErbB2، EGFR و گیرندهی TGFβ) و رسپتورهای غیرکینازی (از جمله c-Src kinases و ROK) در انواع سلول توموری شود. این اتفاقات منجر به یک تداخل هماهنگ در بین چندین مسیر سیگنالینگ شده که منجر به تومورزایی و متعاقباً پیشرفت سرطان می شود [۳].

