لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۳، دوره ۱۱، شماره ۳ و ٤، صفحات: ۲۳-۱۴.

مقاله مروری

اثرات فتودینامیک‌درمانی بر ماتریکس خارج سلولی تومور و مولکول‌های مرتبط با آن

خاطره خرسندی [۱]

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک‌درمانی(PDT) روش جدید در درمان سرطان است. این روش شامل فعال شدن یک حساسگر نوری به‌وسیلهٔ نور با طول موجی مشخص است که با مولکول اکسیژن واکنش می‌دهد تا اکسیژن منفرد و یا گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تولید کند و منجر به مرگ سلول توموری می‌گردد.

زمانی‌که تومور با فتودینامیک‌درمانی درمان می‌گردد، علاوه بر سلول‌های سرطانی، ماتریکس خارج سلولی و محتویات سلولی محیط اطراف تومور نیز تغییر می‌کند که درنهایت بر بقای سلول‌های توموری اثر می‌گذارد. مطالعات مختلفی درجهت پی‌بردن به چگونگی تغییر ماتریکس خارج سلولی تومور در فرآیند PDT انجام شده است.

بحث و نتیجه‌گیری: فتودینامیک‌درمانی منجر به فعال‌شدن فاکتورهای رشد، ماتریکس متالوپروتئیناز و پروستاگلاندین‌های مشتق از COX-2 در ماتریکس خارج سلولی تومور می‌گردد. مهارکننده‌هایی که این مولکول را هدف می‌گیرند، می‌توانند کارآیی فتودینامیک‌درمانی را افزایش دهند. بهبود در کارآیی پاسخ فتودینامیک‌درمانی به تومور با به‌کارگیری روش‌های ترکیبی که سلول‌های سرطانی به‌ویژه التهاب و یا رگ‌زایی را هدف قرار می‌دهد، حاصل می‌گردد.

در این مقالهٔ مروری اثرهای فتودینامیک‌درمانی برروی سلول‌های توموری شامل تغییر در ماتریکس خارج سلولی تومور و مولکول‌های مرتبط با آن شرح داده می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فتودینامیک‌درمانی، محیط اطراف تومور، ماتریکس خارج سلولی، مولکول‌های چسبان

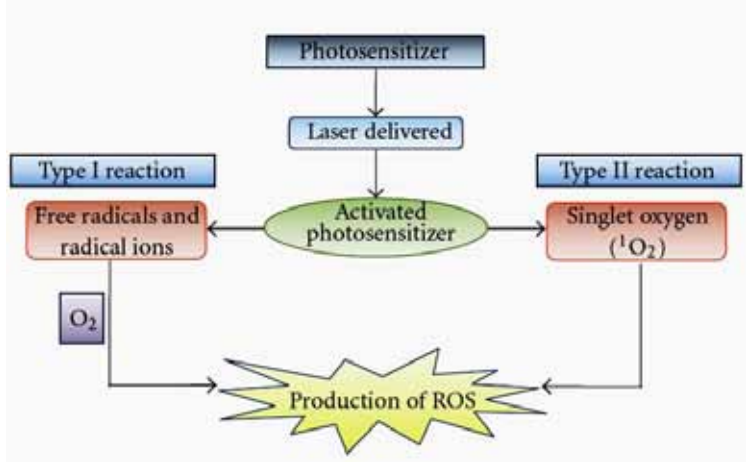
۱. دکترای تخصصی بیوشیمی، عضو گروه پژوهشی لیزرپزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسندهٔ مسئول: خاطره خرسندی، تلفن ۶۶۴۹۲۵۷۲
پست الکترونیک: khorsandi.kh@ut.ac.ir

مقدمه

فتودینامیک‌درمانی(PDT) روشی برای از بین بردن تومور است که برای استفادهٔ بالینی در برخی از کشورها برای حذف تومور در مراحل اولیه و تسکین علایم در بیماران با تومورهای مرحلهٔ آخر تأیید شده است[۱و۲]. درمان شامل چند مرحلهٔ ۱) حساسگر نوری، ۲) نور در محدودهٔ طیف مرئی امواج الکترومغناطیس که معمولاً به‌وسیلهٔ یک منبع لیزر تولید می‌شود و ۳) اکسیژن مولکولی که در واکنش فتودینامیک‌درمانی برای تولید اکسیژن منفرد و یا دیگرگونه‌های سمی اکسیژن مثل رادیکال آنیون سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل به‌کار می‌رود، می‌باشد[۳](شکل ۱ [۴]).

حساسگرهای نوری درون ارگانل‌های سلولی مثل میتوکندری، لیزوزوم، شبکهٔ آندوپلاسمی و دستگاه گلژی و یا غشای پلاسمایی قرار می‌گیرند. حساسگرهای نوری برای سلول‌های توموری ویژه هستند و معمولاً ویژگی با انتقال مستقیم نور به‌دست می‌آید. فعال‌شدن حساسگرهای نوری منجر به تولید ROSها و مرگ سلول توموری می‌گردد[۵]. روش PDT مزیت‌های بسیار زیادی نسبت به دیگر روش‌های درمانی شامل سمّیت پائین، ویژگی بالا برای تومور، اثرات جانبی کم، قابلیت تکرارپذیری روش درمان و همچنین قابلیت ترکیب با دیگر روش‌های درمانی مثل شیمی‌درمانی و رادیودرمانی را دارد.



شکل۱: مکانیسم‌های منجر به تولید ROS ازطریق فرآیند فتودینامیک‌درمانی.
نوع ۱واکنش: در این نوع واکنش یون‌های رادیکال و رادیکال‌های آزاد ازطریق میان‌کنش حساسگر نوری برانگیخته با مولکول‌های اطراف آن تشکیل شده‌است که درنهایت باعث تولید ROS می‌شود.
نوع ۲: در این نوع واکنش حساسگر نوری برانگیخته‌شده مستقیماً انرژی خود را به اکسیژن مولکولی می‌دهد و اکسیژن یگانه تولید می‌کند.

با این وجود یکی از مشکلات PDT و یا سایر درمان‌ها مقاومت سلول‌ها می‌باشد. مقاومت تومورهای انسانی به درمان‌ها به موتاسیون‌ها، تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی ایجادشده بر اثر بیماری مرتبط است که برروی گرفتن، انتقال و متابولیسم دارو و درنهایت بر مکانیسم‌های بقاء و تکثیر تأثیر می‌گذارد. البته مهم‌ترین عامل مقاومت به درمان از ساختارهای سه‌بُعدی موجود در تومورها منشأ می‌گیرد[۶و۷]. PDT نه‌تنها بر تخریب مستقیم سلول‌های توموری بلکه برروی استرومای تومور نیز اثر می‌گذارد. استروما از ماتریکس خارج سلولی، سیستم عروقی، مواد سلولی مختلف مثل فیبروبلاست، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های سیستم ایمنی تشکیل شده است[۸]. شواهد مختلف نشان داده است که کارآیی PDT به تخریب سلول توموری و همچنین استرومای آن بستگی دارد[۹].

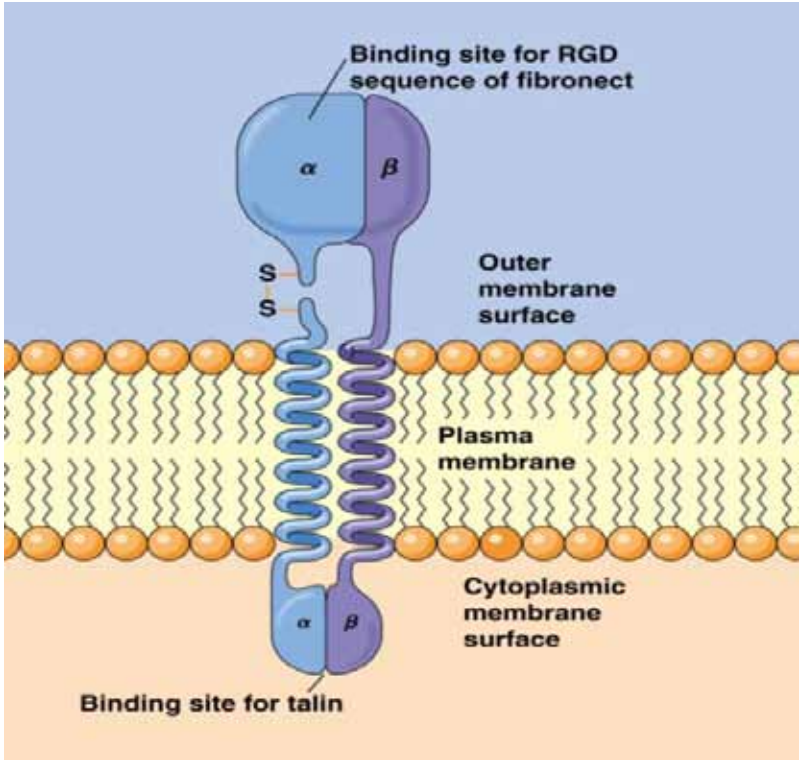
ماتریکس خارج سلولی(ECM) یک شبکهٔ پویا و پیچیده از گلیکوپروتئین‌ها، کلاژن‌ها، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و پروتئین‌هایی شامل پروتئین‌های چسبنده مثل فیبرونکتین، ویترونکتین، لامینین، تناسکین و کلاژن می‌باشد که به‌وسیلهٔ سلول‌ها ترشح می‌شود. ماتریکس خارج سلولی بین سلول‌ها به‌صورت یک اسکلت سازندهٔ بافت قرار می‌گیرد. این شبکه از کربوهیدرات‌ها درست شده است. مولکول‌های چسبان سلول و ماتریکس خارج سلولی در انتقال سیگنال در طول بسیاری از فرآیندهای سلولی مثل تحرک، موفوژنز، تمایز و تکثیر نقش دارند[۱۰]. در این مقالهٔ مروری محتویات محیط اطراف تومور و ماتریکس خارج سلولی آن و همچنین اثر PDT بر مولکول‌های محیط اطراف تومور بررسی می‌شود.

مولکول‌های چسبان سلولی و فتودینامیک‌درمانی

اینتگرین‌ها:

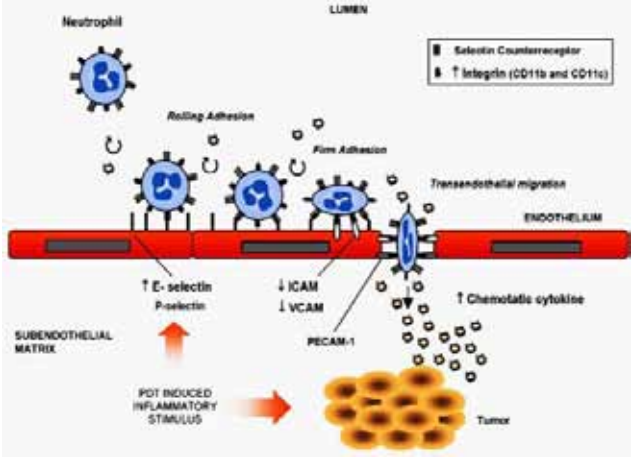
اینتگرین‌ها خانواده‌ای از مولکول‌ها هستند که چسبندگی به ماتریکس خارج سلولی یا اندوتلیوم و درادامه مهاجرت به دیوارهٔ رگ‌ها ازطریق میان‌کنش با لیگاندهای ماتریکس خارج سلولی مثل فیبرونکتین، کلاژن و لامینین‌ها را تسهیل می‌کنند[۱۱]. اینتگرین‌ها مولکول‌های چسبندگی غشایی هستند که اتصالی بین محیط خارج سلولی و اسکلت سلولی را فراهم می‌کنند.

از لحاظ ساختاری اینتگرین‌ها پروتئین‌های هترودایمر حاوی زنجیره‌های α و β می‌باشند که با اتصال غیر کووالان به یکدیگر اتصال می‌یابند و در سطح سلول قرار دارند. اغلب اینتگرین‌ها به مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند و برهمکنش‌های سلول- سلول و سلول- ماتریکس خارج سلولی را تنظیم می‌کنند. ساختار آن‌ها شامل دو زیرواحد بزرگ α و زیرواحد کوچک β می‌باشد که به‌طور غیر کوالان با یکدیگر در ارتباط می‌باشند. هر دو زیرواحد شامل یک پایانهٔ آمین خارج سلولی بزرگ، یک ناحیهٔ گذرنده از غشاء و یک ناحیهٔ سیتوپلاسمی کوتاه است[۱۲]. (شکل ۲ [۱۳])



شکل۲: ساختار شماتیک اینتگرین‌ها

مطالعات Runnels و همکاران نشـان داد که فتودینامیک‌درمانی با نزوپورفیریـن برروی خصوصیات بقای سـلول‌های توموری تأثیر دارد. به‌صورتی‌کـه بعـد از فتودینامیک‌درمانـی، اینتگرین‌هـای دارای β۱ عملکرد خود را از دسـت می‌دهند و الگوهای متفاوتی را روی سـطح سـلول نشـان می‌دهند و کمتر به‌صورت پلاک‌های چسبندهٔ سطحی دیده می‌شـوند. لازم به‌ذکر اسـت که ایـن تغییـرات به‌دلیل اتصال مسـتقیم حساسگر نوری به رسـپتور مولکول اینتگرین در جایگاه‌های میان‌کنش با ماتریکس خارج سـلولی نمی‌باشـد. این تغییرات به‌دلیل کاهش قابلیـت اینتگرین در اتصال بـه پروتئین‌های ماتریکس خارج سـلولی به‌ویـژه کلاژن، فیبرونکتین، لامیـن و فیبرونکتین در حالت In vitro و In vivo می‌باشـد[۱۱]. مطالعـهٔ دیگـری نشـان داد کـه حلقـهٔ A مونواسـید مشـتق بنزوفیریـن در PDT در قابلیـت اتصـال فیبروبلاسـت‌ها به ماتریکس‌های خارج سـلولی بـدون تغییر در بیـان اینتگرین، تداخل ایجـاد می‌کند[۱۴]. علاوه‌براین، مطالعات نشـان داد که PDT بـا فتوفرین منجر به چسـبیدن لکوسـیت‌های چندهسـته‌ای به دیوارهٔ رگ‌های نرمال درمقایسه با رگ‌های توموری می‌شـود[۱۵]. علی‌رغم چسـبندگی نوتروفیل‌ها به دیوارهٔ رگ‌ها بعد از فرآینـد PDT در حالـت In vivo بیـان P- سـلکتین (یکی از مولکول‌هـای مهم چسـبندگی که به لوکوسـیت‌ها متصل می‌شـود) به‌وسـیلهٔ سـلول‌های اندوتلیال تحریک نمی‌شـود اما بیـان مولکول چسـبان E – سلکتین(توسـط اندوتلیال تحریک‌شـده بیان می‌شود) در تومورهایـی کـه تحت PDT بـا HPPH قرار گرفتنـد، افزایش یافـت و بنابرایـن مهاجـرت نوتروفیل‌ها بـه نواحی تومور تسـهیل گردید[۱۶](شـکل۳[۱۷]).



شـکل۳: فتودینامیک‌درمانـی محرک‌های التهاب را در بسـتر رگ القـا می‌کند: مهاجرت نوتروفیل‌ها و بیان مولکول‌های چسبنده

سـوپر فامیلی ایمنوگلوبولین:

مولکول‌های چسـبان بین سـلولی (ICAM)

ایـن مولکول‌هـا اعضـای خانـوادهٔ ایمونوگلوبین‌ها هسـتند که در سـطح لومینـال سـلول‌های اندوتلیـال لنفوسـیت‌ها و مونوسـیت‌ها بیان می‌شـوند. اینتگرین‌ها روی سـطح لوکوسـیت‌ها بیان می‌شـوند و بـه مولکـول ICAM-1 سـلول‌های اندوتلیال متصل می‌شـوند و مولکول‌هـای چسـبان پایدارتـری را در جایگاه التهـاب بافت فراهم می‌کنند. این اتصال، لوکوسیت‌ها را قادر می‌سازد تا در طول رگ‌های اندوتلیال مهاجرت کنند و بافت‌های زیری داخل شـوند[۱۸]. در کنار ICAM-1، اینتگرین‌هـای لوکوسـیت‌ها گلیکوپروتئین‌های سـطح سـلول‌های اندوتلیال به‌نام سـلکتین‌ها متصل می‌شوند. همان‌طورکه اشـاره شد P- سـلکتین یکی از مولکول‌های چسبان مهم است که به لوکوسـیت‌ها متصل می‌گردد و E – سـلکتین تنهـا برروی اندوتلیوم ملتهب بعد از فعال شـدن با سـایتوکین‌های التهابی یا اندوتوکسین‌ها بیان می‌شـود[۱۹].

مولکول‌های چسـبان عروقی (VCAM)

ایـن مولکول‌هـا اعضـای خانـوادهٔ ایمونوگلوبین‌ها هسـتند که بر سـطح لومنی سـلول‌های اندوتلیـال در طول التهاب بیان می‌شـوند

و به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مولکول‌های چسبان سلول- سلول در سلول‌های سفید خون، پلاکت‌ها یا سلول‌های توموری عمل می‌کنند. اینتگرین‌ها و سلکتین‌های سلول‌های توموری متاستازی به مولکول‌های چسبان روی سلول‌های اندوتلیال برای مثال به VCAM-1 متصل می‌شوند[۲۰].

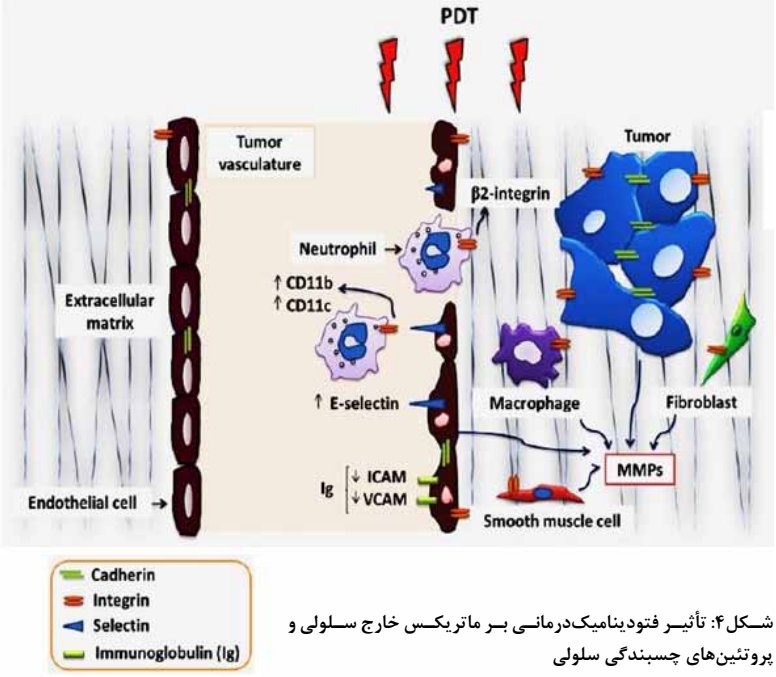
مطالعات نشان داده است که بیان مولکول چسبان ICAM-1 و VCAM-1 در سلول‌های اندوتلیال بعد از فرآیند PDT کاهش پیدا می‌کند. البته در تومورهای تحت درمان با PDT در نوتروفیل‌ها، لیگاندهای مولکول ICAM-1، شامل CD11b و CD11c (اینتگرین‌ها) افزایش پیدا می‌کنند. در سلول‌های توموری تحت درمان با PDT چسبندگی سلول‌های توموری به سلول‌های اندوتلیال و همچنین قابلیت آن‌ها در گسترش در غشای پایه کاهش می‌یابد[۲۱]. مطالعات Vonarx و همکاران نشان داد که PDT با مشتقات هماتوپورفرین، چسبندگی کلونی‌های سلول‌های سرطانی به سلول‌های تک‌لایهٔ اندوتلیال را کاهش می‌دهد[۲۲].

کادهرین‌ها:

گلیکوپروتئین‌های غشایی اصلی در اتصال سلول‌ها و مسیر انتقال پیام سلولی می‌باشند. کادهرین‌ها در میان‌کنش‌های بین سلول‌های همولوگ درگیر هستند. کلاس‌های مختلفی از مولکول کادهرین وجود دارد. مولکول E- کادهرین به‌طور ویژه در سرطان مطالعه شده است. کادهرین‌های موجود در اپی‌تلیال (کادهرین E) موجب اتصالاتی در بافت‌های اپی‌تلیال می‌شوند بنابراین سبب حفظ سلول‌های اپی‌تلیال در کنار هم می‌گردند. کادهرین‌های E توسط خانواده‌ای از پروتئین‌ها به‌نام کاتنین‌ها که در زیر غشای پلاسمایی قرار دارند، به اسکلت سلولی متصل می‌شوند. در بسیاری از تومورهای اپی‌تلیال شامل آدنوکارسینوم‌های کولون و پستان، کاهش بیان کادهرین E وجود دارد. احتمالاً این کاهش بیان باعث نقص در توانایی سلول‌ها در اتصال به یکدیگر می‌گردد و جدا شدن از تومور اولیه و اتصال به اجزاء بستر و پیشروی به بافت‌های اطراف را تسهیل می‌کند[۲۳].

اثر PDT برروی کادهرین‌ها مطالعه شده است و مشخص شده است که در طول سرطان چسبندگی با واسطهٔ E- کادهرین‌ها کاهش‌می‌یابد[۲۴].

با بررسی منابع مختلف مشخص شده است که اثر PDT برروی ماتریکس خارج سلولی و چسبندگی سلول به‌طور کامل مطالعه نشده است. اما، مشخص شده است که PDT تغییراتی را در ماتریکس خارج سلولی و چسبندگی سلول ایجاد می‌کند که به نوع حساسگر نوری و دوز های تیمار بستگی دارد(شکل ۴ [۲۵]).



شکل۴: تأثیر فتودینامیک‌درمانی بر ماتریکس خارج سلولی و پروتئین‌های چسبندگی سلولی

پروتئوگلیکان‌ها و فتودینامیک‌درمانی

پروتئوگلیکان‌ها گروهی از گلیکوکانژوگه‌ها هستند که ساختار آن‌ها حاوی یک هستهٔ پروتئینی است که با اتصال کوالان به یک یا چند پلیمر خطی از واحدهای تکرارشوندهٔ دی‌ساکاریدها متصل شده است و گلیگوزآمینوگلیکان نامیده می‌شود.

این ترکیبات برروی سطح سلول‌ها یا در ماتریکس خارج سلولی وجود دارند. این ترکیبات بر سطح سلول‌های جانوری، پوششی از بار منفی را ایجاد می‌کنند که نقش مهمی در تمامیت ماتریکس خارج سلولی ایفا می‌کند[۲۶]. گلیکوزآمینوگلیکان‌های موجود در ماتریکس خارج سلولی عبارت‌انداز: کندروایتینسولفات، درماتان سولفات، هپاران‌سولفات و هیالورونان[۲۷]. اطلاعات مربوط به اثر PDT برروی پروتئوگلیکان‌ها بسیار کم می‌باشد. مشخص شده است که در سلول‌های adventitial آسیب‌دیدهٔ موشی تحت درمان باPDT با متیلن‌بلو کاهش قابل ملاحظه‌ای در mRNA ورسیکان دیده می‌شود. ورسیکان پروتئوگلیکانی است که در تکثیر سلول نقش دارد و معمولاً در بافت‌هایی که تکثیر بالایی دارند (مثل تکثیر سلول‌های توموری) دیده می‌شود[۲۸]. با توجه به اهمیت گلیکوزآمینوگلیکان‌ها تحقیقات در مورد اثر PDT بر متابولیسم این مولکول‌ها ادامه دارد.

مواد ارتباط‌دهندهٔ شیمیایی و فتودینامیک‌درمانی

سایتوکین‌ها:

سایتوکین‌ها پروتئین‌ها یا گلیکوپروتئین‌هایی با وزن مولکولی کم

هستند که توسط گلبول‌های سفید یا دیگر سلول‌ها در پاسخ به تعدادی از محرک‌ها ترشح می‌شوند. این پروتئین‌ها درگسترش سلول‌های مؤثر ایمنی در طول پاسخ ایمنی شرکت دارند. رهایی بسیاری از سایتوکین‌های التهابی در فرآیند PDT گزارش شده‌است و فاکتورهایی مثل فاکتور نکروزکنندهٔ تومور(TNF α) و اینترلوکین‌ها نقش مهمی در کارآیی فرآیند PDT ایفا می‌کنند[۲۹]. بیان بالای IL-6 در PDT با فتوفرین برروی سلول‌های سرطانی HeLa و سلول‌های EMT6 مشاهده شده است[۳۰]. در مطالعهٔ دیگری، PDT با هایپریسین میزان mRNA در سلول‌های سرطانی کارسینوما nasopharyngeal کم‌تمایزیافته را در مقایسه با سلول‌های تمایزیافته‌تر افزایش داد[۳۱]. مشخص شده است که PDT با واسطهٔ فتوفرین بر تومورهای التهاب سلولی همراه با افزایش در بیان اینترلوکین‌ها و TNF α می‌باشد[۱۶]. همچنین کاهش در سرعت درمان تومور با PDT بعد از توقف عملکرد تعدادی از سایتوکین‌ها اهمیت پاسخ‌های ایمنی مرتبط با PDT را نشان می‌دهد[۳۲]. مطالعات مختلف نشان داده است که PDT می‌تواند ایمونوژنیسیتهٔ تعدادی از سلول‌های توموری را با افزایش مقدار اینترفرون گامای ترشح‌شده توسط سلول‌های طحال افزایش دهد[۳۳]. بنابراین فرآیند PDT پاسخ ایمنی میزبان را تقویت می‌کند. با مطالعات صورت‌گرفته برروی سلول‌های کارسینومای تیمارشده با مشتقات بنزوپورفیرین و درادامه با دوزهایی از اشعهٔ X، واکسن از فرآیند PDT تولید گردید. سلول‌های واکسن بعد از یک‌ساعت تیمار و در مخلوطی با سلول‌های دندریتیک بازیابی شدند. از طرف دیگر مطالعات Jee و همکاران مشخص نمود که بیان بالای اینترلوکین-۶ در سلول‌های بازال کارسینومای انسانی تحت درمان با ALA و فرآیند PDT فعالیت آنتی‌آپاپتوزی را افزایش می‌دهد. مطالعات بسیار زیادی نشان داده است که برای مثال اینترلوکین-۶ به‌عنوان یک فاکتور رشد برای بسیاری از تومورها عمل می‌کند[۳۴]. به‌عبارت‌دیگر، PDT با کاهش در عملکرد اینترلوکین-۶ و دیگررسپتورهای سایتوکین از وقوع اثرات پیش‌بینی‌شدهٔ سایتوکین در سلول جلوگیری می‌کند. اثرات واقعی در کاهش یا افزایش بیان سایتوکین‌ها در فرآیندPDT نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد اما، وقوع و ادامهٔ سرطان به‌نوعی با عملکرد پلی‌مورفیسم ژن‌های سایتوکین‌ها و تغییر در بیان سایتوکین‌های التهابی در ارتباط است[۳۵].

فاکتورهای‌رشدورسپتورهای‌فاکتورهای‌رشد:

فاکتورهای رشد، پلی‌پپتیدهایی هستند که رشد و تمایز سلول‌های حیوانی را کنترل می‌کنند. عملکرد سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد به رسپتورهای سلول هدف بستگی دارد. بیان رسپتور فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR) در بسیاری ار تومورهای انسانی افزایش می‌یابد و تکثیر سلولی، تحرک، چسبندگی و آنژیوژنز را نیز افزایش می‌دهد. بنابراین مهار فعالیت EGFR یکی از راه‌های کنترل تومورها می‌باشد. مهار پاسخ EGF با کاهش تنظیم تیروزین کیناز EGFR در درمان سلول‌های تیمارشده با PDT در حالت In vivo و In vitro دیده شده است[۳۶و۳۷]. تیمار فیبروبلاست‌های ریه با ALA و PDT منجر به کاهش ۹۰ درصدی در EGFR در طول تیمار با نور گردید[۳۸]. محققان بررسی نموده‌اند که کاهش EGFR با کاهش سیگنالینگ EGF در مسیر ERK مرتبط است. Schmidterfurth و همکاران مشاهده کردند که فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور مشتق‌شده از اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای (PEDF) در نواحی تیمارشدهٔ اندوتلیال رگی بیشتر بیان شده‌است درحالی‌که در نواحی بدون PDT یا بافت کنترل، این فاکتورها دیده نمی‌شوند[۳۹]. مهارکننده‌های آنژیوژنز مثل PEDF در کاهش مهاجرت سلولی عروق انسانی بعد از درمان با PDT مؤثر هستند[۴۰]. تحریک رهاسازی PEDF می‌تواند اثرهای VEGF را متعادل سازد[۳۹].

پروستانوئیدها و فتودینامیک‌درمانی:

پروستانوئیدها متابولیت‌های سیکلواکسیژناز (COX) آراشیدونیک‌اسیدها هستند و وظایف متعددی را در بدن به‌عهده دارند. COX یک آنزیم کلیدی در تبدیل آراشیدونیک‌اسید به لیپیدهای فعال زیستی شامل پروستاگلاندین و ترومبوکساین می‌باشد[۴۱]. دو ایزوفرم از COX شامل COX_1 و COX_2 به‌وسیلهٔ ژن‌های جداگانه‌ای کد می‌شوند و نقش‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مهمی را ایفا می‌کنند. COX_1 به‌طور معمول در اغلب سلول‌ها بیان می‌شود و در عملکردهای همئوستاتیک نقش دارد درحالی‌که COX_2 در پاسخ به التهاب و میتوژنزیز بیان می‌شود. یک‌سری از مهارکننده‌های اختصاصی COX_2 مثل celecoxib در درمان پوکی استخوان، آرتریت‌روماتوئید و دردهای پس از جراحی مؤثر هستند. تحقیقات نشان داده است که فعالیت COX_2 در پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها درگیر است[۴۲]. ازطرفی، مهارکننده‌های COX_2 می‌توانند رشد تومور را کم کنند و این عملکرد منجر به استفادهٔ درمانی مهارکننده‌های اختصاصی COX_2 در درمان تومورها شده است. مشخص شده است که PDT منجر به بیان طولانی COX_2 در مدل تومور فیبروسارکوما موشی و ترکیب PDT با مهارکنندهٔ COX_2، NS-398 پاسخ‌دهی به تومور را بدون برانگیختگی نوری در سلول‌های نرمال افزایش می‌دهد[۴۳]. اخیراً اثر ترکیبی PDT با celecoxib برروی مدل کارسینومای پستان موش مطالعه شده است و مشخص گردید این ترکیب منجر به افزایش طولانی‌مدت بقاء می‌گردد. نتایج نشان داد که مهارکنندهٔ COX_2 آپاپتوز ازطریق PDT را افزایش می‌دهد و بیان فاکتورهای التهابی و رگ‌زایی را در تومورها کاهش می‌دهد. مطالعات اخیر نشان داد که celecoxib و NS-398 افزایش قابل‌توجهی در سیتوتوکسیسیتی و آپاپتوز ازطریق PDT را در سلول‌های کارسینوما پستان موش القاء می‌کند. PDT شکست آنزیم PARP، تجزیهٔ BCL-2 و قطعه‌قطعه‌شدن DNA (پارامترهای مرتبط با آپاپتوز) را القاء می‌کند که تمامی این فرآیندها با ترکیب PDT با celecoxib و NS-398 افزایش می‌یابد. این

نتایـج در تطابق با یافته‌های حاصل‌از ترکیب مهارکننده‌های COX_2 با شـیمی‌درمانی‌یارادیوتراپی‌می‌باشـند[۴۴].

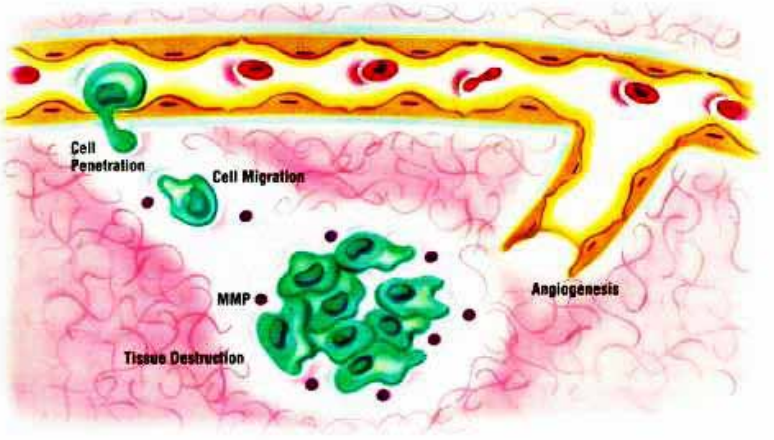
تحقیقات نشـان داده است که تیمار سلول‌های توموری با فتوفرین در فرآیند PDT منجر به رهاسازی پروسـتانوئیدها شامل پروستاگلاندین E_2 (PGE_2)، پروستاسـایکلین و ترومبوکسـاین و همچنین پروتئینی درگیر در چسـبندگی پلاکت و تجمع آن می‌شـود[۴۵].

مطالعـهٔ دیگـری نشـان داده اسـت کـه PDT منجـر بـه افزایش بیـان COX_2 همـراه بـا افزایش سـنتز PGE_2 می‌گـردد ولی بیان مهارکننده‌های بافتـی متالوپروتئیناز را مهـار می‌کند[۴۶و۴۷]. به‌طور کلی مطالعات در این زمینه نشـان می‌دهد که کاربرد همزمان PDT با مهارکننده‌های COX_2 می‌تواند در درمان کارسینومای پوستی، دهانی و دیگر تومورها مؤثر باشـد.

ماتریکـس‌متالوپروتئینازهـاوفتودینامیک‌درمانـی:

رشـد تومور به تشـکیل و افزایش رگ‌های خونی جدیـد و همچنین تخریب ماتریکس خارج سـلولی وابسته است. شواهد متعددی در ارتباط با بیـان ماتریکـس متالوپروتئینازهـا (MMPs) و ایـن فرآیند وجود دارد[۴۸]. MMPs اعضای خانوادهٔ آنزیم‌های دارای روی هستند که در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی فعالیت می‌کنند. MMPs جزء دستهٔ اندوپپتیتازها می‌باشند. تعدادی از این آنزیم‌ها در محیط اطراف تومورها دیده شـده‌اند که در رگ‌زایی و گسترش تومور نقش دارند. به‌طورکلی پروتئین‌های ترجمه‌شـده به‌صورت غیر فعال یا پروآنزیم بیان می‌شـوند و به شکسـت پروتئولیتیک برای فعال‌شـدن به یک پروتئیناز فعال نیاز دارند. در تومورها MMPs اغلب توسط سلول‌های استروما و ماکروفاژها بیشـتر از سلول‌های توموری بیان می‌گردند. فعالیت درون‌تنی MMPs به‌وسـیلهٔ مهارکننده‌های بافتی درون‌زا یـا TIMPsها تنظیم می‌گردد. تعادل در بیان و فعال‌سـازی TIMPs و MMPs منجر به تغییراتی در رشـد تومور می‌گردد. یافته‌ها نشان می‌دهد که MMP-9 نقش مهمی در تنظیم پاسـخ‌دهی فرآیند PDT دارد[۴۹]. MMP-9 (ژلاتیناز-B) می‌تواند ماتریکس خارج سـلولی، غشـا، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌هـای متصـل به فاکتور رشـد را تجزیه کند. مطالعات نشـان می‌دهد که درمان تومورهای موشـی با PDT بیان بالایی از MMP-9 و القاءکنندهٔ MMP-9 خارج سلولی (EMMPRIN) همراه با کاهش در بیـان TIMP-1 را القـاء می‌کنـد[۴۹]

MMP-9 در سـلول‌های میزبان در محیط اطراف تومور و نه در خود سـلول‌های تومور بیان می‌گردد. تحقیقات نشان‌داده‌است که گروهی از مهارکننده‌های MMP، prinomastat، پاسخ PDT در درمان تومور را بدون اثر برروی سلول‌های نرمال پوست افزایش می‌دهد. شواهد نشان می‌دهد کـه MMP-9 با رگ‌زایی تومور ازطریق سـاخت شـبکه‌های مویرگی و به‌کارگیری VEGF در محیط اطراف تومور در ارتباط اسـت. درمورد ارتباط MMP-9 با پاسـخ‌دهی فرآیند PDT نیاز به مطالعات بیشـتری‌دارد[۵۰](شـکل۵[۵۱]).



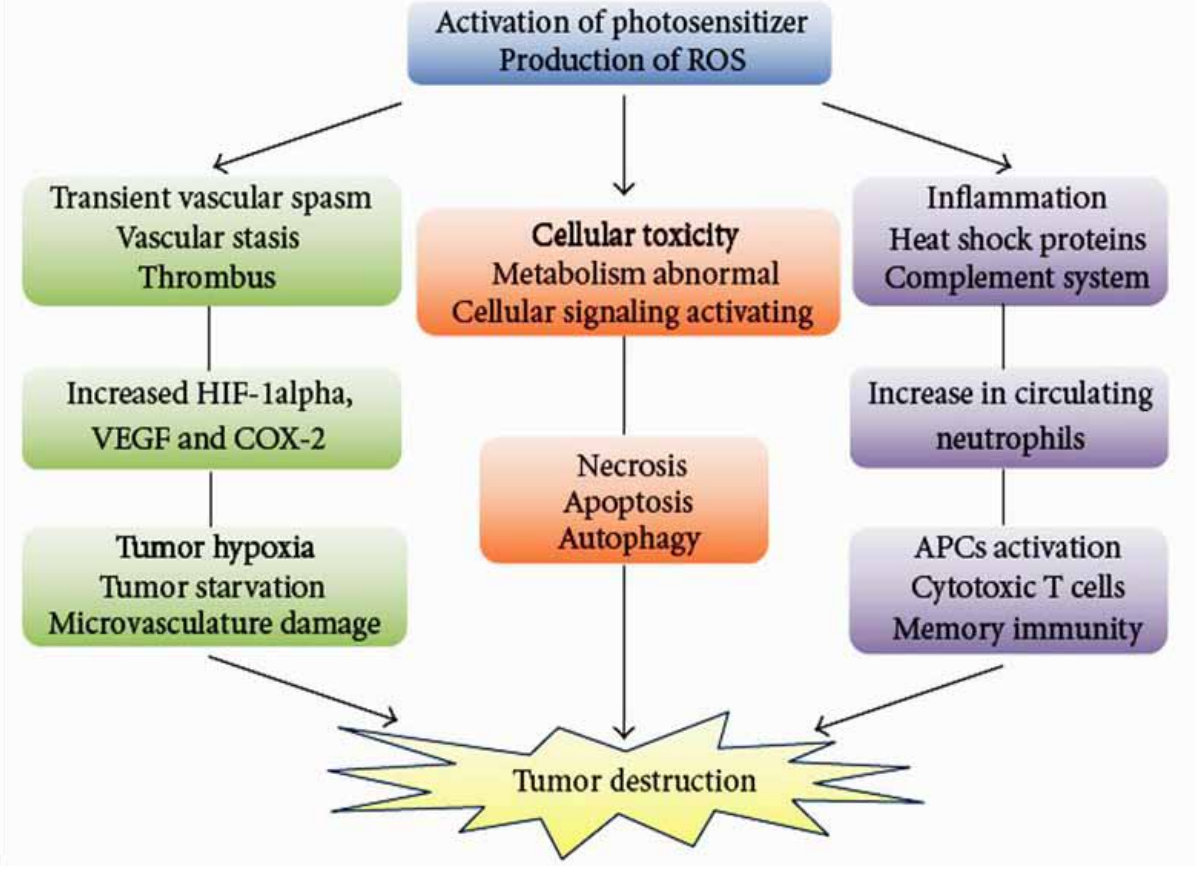
شکل۵: نقش ماتریکس متالوپروتئیناز در متاستاز و رگ‌زایی سلول‌های توموری

بحث و نتیجه‌گیری

شـواهد مختلف نشـان می‌دهد که ترکیبات مختلـف در محیط اطراف تومور در کارآیی شـیمی‌درمانی و رادیوتراپـی و همچنین فرآیند PDT وظایف مهمی ایفا می‌کنند. محیط اطراف تومور از سـلول‌های سـرطانی و بافت همبند و همچنین بسـیاری از سلول‌های میزبان شامل سلول‌های اندوتلیال، لوکوسیت‌های التهابی (ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) تشکیل شده است.

فتودینامیک‌درمانـی به‌عنـوان یکی از روش‌های درمان سـرطان دارای مزایای شـاخصی نسـبت به دیگـر روش‌های درمانی اسـت و همین امر موجب پیشـرفت و تحقیقات گسـترده در این زمینه شـده است. بررسی اثـر فتودینامیک‌درمانی به‌دلیـل پیچیدگی محیط اطـراف تومور، مرگ پیچیده و همچنین سـیگنالینگ سلول مقاوم‌شده مشکل می‌باشد. روش فتودینامیک‌درمانی می‌تواند براسـاس نوع حساسگر نوری، دوزهای نور و منابع نوری پروتکل‌های متعددی داشته باشد.

افزایش کارآیی این روش درمانی یکی از مسائل مهم است و به‌همین‌دلیل بررسـی‌های متعددی در این زمینه لازم می‌باشد. مطالعات مختلف نشان داده است که فرآیند فتودینامیک‌درمانی می‌تواند ماتریکس خارج سلولی را تغییـر دهد. برای مثـال PDT تغییـرات در کلاژن ماتریکس را القاء می‌کند. ماتریکس خارج سـلولی برای چیدمان بافتی در ارگانیسـم‌های چندسلولی حیاتی است. همراه با فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها، کلاژن سـیگنال‌های مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی برای مثال مهاجرت و چسبندگی سلول، مرگ، تمایز و تکثیر سلول فراهم می‌کند.



شـکل۶: مسـیرهایی که PDT ازطریق آن‌ها منجر به مرگ سـلولی و تخریب تومور می‌گردد. اثرات ضد توموری PDT شامل سـه مکانیسم اصلی می‌باشد: کشتن مستقیم سلول‌های توموری، تخریب رگ و فعال نمودن سیستم ایمنی.

در این مقالهٔ مروری اثرهای PDT بر ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های مرتبط بـا آن مثـل مولکول‌هـای چسـبان، ماتریکـس متالوپروتئیناز، فاکتورهای رشـد و میانجی‌های ایمونولوژیکی و همچنین مکانیسـم‌های سـلولی و مولکولی که می‌توانند در بالابـردن کارآیی فتودینامیک‌درمانی مؤثر باشـند، مورد بررسی قرار گرفت(شـکل۶ [۴]). تغییر در چسبندگی سلولی، تخریب ماتریکس خارج سلولی، تغییر در مسیرهای اتوفاژی تومور و افزایـش ایمنـی ضد تومور، تعدادی از راه‌کارهـای مؤثر در بهبود روش فتودینامیک‌درمانی می‌باشند. به‌علاوه ترکیب روش فتودینامیک‌درمانی با روش‌های درمانی دیگر مثل شیمی‌درمانی و رادیوتراپی یکی از روش‌های جالب برای بهبود عملکرد فتودینامیک‌درمانی برروی تومورها می‌باشد.

References:

1. Brown SB, Brown EA, Walker I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. Lancet Oncology 2004; 5: 497–508.

2. Davila ML. Photodynamic Therapy. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America 2011; 21: 67–79.

3. MacDonald IJ, Dougherty TJ. Basic principles of photodynamic therapy. Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, 2001; 5: 105–29.

4. Li W, Ma Q, Wu E. Perspectives on the role of photodynamic therapy in the treatment of pancreatic cancer. International Journal of Photoenergy 2012; 2012.

5. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part two - Cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2005; 2: 1–23.

6. Hirschberg H, Sorensen DR, Angell-Petersen E, Peng Q, Tromberg B, Sun C-H. Repetitive Photodynamic Therapy of Malignant Brain Tumors. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology 2006; 25: 261–80.

7. Madsen SJ, Sun CH, Tromberg BJ, Hirschberg H. Repetitive 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on human glioma spheroids. Journal of Neuro-Oncology 2003; 62: 243–50.

8. Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment. Journal of the National Cancer Institute 2007; 99 : 1441–54.

9. Peng Q, Nesland JM. Effects of Photodynamic Therapy on Tumor Stroma. Ultrastructural Pathology 2004; 28: 333–40.

10. Kim S-H, Turnbull J, Guimond S. Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. Journal of Endocrinology 2011; 209: 139–51. .

11. Runnels JM, Chen N, Ortel B, Kato D, Hasan T. BPD-MA-mediated photosensitization in vitro and in vivo: cellular adhesion and β(1) integrin expression in ovarian cancer cells. British Journal of Cancer 1999; 80: 946–53.

12. Yamada KM, Pankov R, Cukierman E. Dimensions and dynamics in integrin function. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2003; 36: 959–66.

13. Wolfenson H, Lavelin I, Geiger B. Dynamic Regulation of the Structure and Functions of Integrin Adhesions. Developmental Cell 2013; 24: 447–58.

14. Volanti C, Gloire G, Vanderplasschen A, Jacobs N, Habraken Y, Piette J. Downregulation of ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells treated by photodynamic therapy. Oncogene 2004; 23: 8649–58.

15. Fingar VH, Wieman TJ, Wiehle SA, Cerrito PB. The Role of Microvascular Damage in Photodynamic Therapy: The Effect of Treatment on Vessel Constriction, Permeability, and Leukocyte Adhesion. Cancer Research 1992; 52: 4914–21.

16. Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation. British Journal of Cancer 2003; 88: 1772–9.

17. Pazos MDC, Nader HB. Effect of photodynamic therapy on the extracellular matrix and associated components. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2007; 40: 1025–35.

18. Zarbock A, Kempf T, Wollert K, Vestweber D. Leukocyte integrin activation and deactivation: novel mechanisms of balancing inflammation. Journal of Molecular Medicine 2012; 90: 353–9.

19. Gassmann P, Kang M-L, Mees ST, Haier J. In vivo tumor cell adhesion in the pulmonary microvasculature is exclusively mediated by tumor cell--endothelial cell

interaction. BMC Cancer 2010; 10: 177.

20. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. Journal of Clinical Investigation 2001; 107: 1255–62.

21. Jiang F, Chopp M, Katakowski M, Cho K-K, Yang X, Hochbaum N. Photodynamic Therapy with Photofrin Reduces Invasiveness of Malignant Human Glioma Cells. Lasers in Medical Science 2002; 17: 280–8.

22. Vonarx V, Foultier M-T, Xavier de Brito L, Anasagasti L, Morlet L, Patrice T. Photodynamic therapy decreases cancer colonic cell adhesiveness and metastatic potential. Research in Experimental Medicine 1995; 195: 101–16.

23. Ward CM, Mohamet L, Hawkins K. Loss of function of E-cadherin in embryonic stem cells and the relevance to models of tumorigenesis. Journal of Oncology 2011; 2011: 352616.

24. Baranwal S, Alahari SK. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer. Biochemical and Biophysical Research Communications 2009; 384: 6–11.

25. Sanabria LM, Rodríguez ME, Cogno IS, Vittar NBR, Pansa MF, Lamberti MJ. Direct and indirect photodynamic therapy effects on the cellular and molecular components of the tumor microenvironment. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer 2012; 1835(1): 36-45.

26. Lopes CC, Dietrich CP, Nader HB. Specific structural features of syndecans and heparan sulfate chains are needed for cell signaling. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2006; 39: 157–67.

27. Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. The FASEB Journal 2006; 20: 9–22.

28. Wight TN. Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. Current Opinion in Cell Biology 2002; 14: 617–23.

29. Yom SS, Busch TM, Friedberg JS, Wileyto EP, Smith D, Glatstein E. Elevated Serum Cytokine Levels in Mesothelioma Patients Who Have Undergone Pleurectomy or Extrapleural Pneumonectomy and Adjuvant Intraoperative Photodynamic Therapy. Photochemistry and Photobiology 2003; 78: 75–81.

30. Kick G, Messer G, Plewig G, Kind P, Goetz AE. Strong and prolonged induction of c-jun and c-fos proto-oncogenes by photodynamic therapy. British Journal of Cancer 1996; 74: 30–6.

31. Du H, Bay B-H, Mahendran R, Olivo M. Hypericin-mediated photodynamic therapy elicits differential interleukin-6 response in nasopharyngeal cancer. Cancer Letters 2015; 235: 202–8.

32. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M. Photodynamic Therapy. Journal of the National Cancer Institute 1998; 90: 889–905.

33. Gollnick SO, Vaughan L, Henderson BW. Generation of Effective Antitumor Vaccines Using Photodynamic Therapy. Cancer Research 2002; 62: 1604–8.

34. Kinoshita T, Ito H, Miki C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1999; 85: 2526–31.

35. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? The Lancet 2015; 357: 539–45.

36. Spaulding DC, Spaulding BO. Epidermal growth factor receptor expression and measurement in solid tumors. Seminars in Oncology 2002; 29: 45–54.

37. Ahmad N, Kalka K, Mukhtar H. In vitro and in vivo inhibition of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase pathway by photodynamic therapy. Oncogene 2001; 20: 2314–7.

38. Wong T-W, Tracy E, Oseroff AR, Baumann H. Photodynamic Therapy Mediates Immediate Loss of Cellular Responsiveness to Cytokines and Growth Factors. Cancer Research 2003; 63: 3812–8.

39. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehard U, Cursiefen C, Michels S, Beckendorf A, Naumann GOH. Influence of Photodynamic Therapy on Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), VEGF Receptor 3, and Pigment Epithelium–Derived Factor. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2003; 44: 4473–80.

40. Waterman PR, Overhaus M, Heckenkamp J, Nigri GR, Fungaloi PFC, Landis ME. Mechanisms of Reduced Human Vascular Cell Migration After Photodynamic Therapy. Photochemistry and Photobiology 2002; 75: 46–50.

41. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. CYCLOOXYGENASES: Structural, Cellular, and Molecular Biology. Annual Review of Biochemistry 2000; 69: 145–82.

42. Gupta RA, DuBois RN. Translational studies on Cox-2 inhibitors in the prevention and treatment of colon cancer. Annals of the New York Academy of Sciences 2000; 910: 196–204; discussion 204–6.

43. Ferrario A, Fisher AM, Rucker N, Gomer CJ. Celecoxib and NS-398 Enhance Photodynamic Therapy by Increasing In vitro Apoptosis and Decreasing In vivo Inflammatory and Angiogenic Factors. Cancer Research 2005; 65 : 9473–8.

44. Milas L, Mason KA, Crane CH, Liao Z, Masferrer J. Improvement of radiotherapy or chemoradiotherapy by targeting COX-2 enzyme. Oncology (Williston Park, NY) 2003; 17: 15–24.

45. Ferrario A, von Tiehl KF, Rucker N, Schwarz MA, Gill PS, Gomer CJ. Antiangiogenic Treatment Enhances Photodynamic Therapy Responsiveness in a Mouse Mammary Carcinoma. Cancer Research 2000; 60: 4066–9.

46. Hendrickx N, Volanti C, Moens U, Seternes OM, de Witte P, Vandenheede JR. Up-regulation of Cyclooxygenase-2 and Apoptosis Resistance by p38 MAPK in Hypericin-mediated Photodynamic Therapy of Human Cancer Cells. Journal of Biological Chemistry 2003; 278: 52231–9.

47. Ferrario A, von Tiehl K, Wong S, Luna M, Gomer CJ. Cyclooxygenase-2 Inhibitor Treatment Enhances Photodynamic Therapy-mediated Tumor Response. Cancer Research 2002; 62: 3956–61.

48. Coussens LM, Fingleton B, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. Science (New York, NY) 2002; 295: 2387–92.

49. Ferrario A, Chantrain CF, von Tiehl K, Buckley S, Rucker N, Shalinsky DR. The Matrix Metalloproteinase Inhibitor Prinomastat Enhances Photodynamic Therapy Responsiveness in a Mouse Tumor Model. Cancer Research 2004; 64: 2328–32.

50. Jodele S, Chantrain CF, Blavier L, Lutzko C, Crooks GM, Shimada H. The Contribution of Bone Marrow–Derived Cells to the Tumor Vasculature in Neuroblastoma Is Matrix Metalloproteinase-9 Dependent. Cancer Research 2005; 65: 3200–8.

51. Opdenakker G, Van Damme J. Cytokines and proteases in invasive processes: molecular similarities between inflammation and cancer. Cytokine 1992; 4: 251–8.