مقاله مروری

نقش پروتئین کلاژن در بیماری سیستمیک اسکلروزیس

الهام کریمی زاده*، نسرین معتمد

چکیده

سیستمیک اسکلروزیس نوعی بیماری بافت پیوندی است که معمولا پوست و در موارد پیشرفته آن ریه، کلیه و قلب را نیز درگیر می‌نماید. اتیولوژی و پاتولوژی این بیماری ناشناخته است. یک عامل موثر از قبیل ویروس یا مواد شیمیایی برای افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به سیستمیک اسکلروزیس باشند، می‌تواند سرآغاز ایجاد بیماری باشد. از مکانیسم‌های احتمالی درگیر در پاتولوژی این بیماری آسیب به رگ‌های خونی کوچک، رسوب کلاژن در ماتریکس خارج سلولی پوست و ارگان‌های داخلی و نقص در ایمنی خونی و سلولی را می‌توان نام برد. کلاژن نوع I که بخش عمده‌ی ماتریکس خارج سلولی پوست را تشکیل می‌دهد، هتروتریمری از دو زنجیر ۱α و یک زنجیر ۲α می‌باشد. بیان این دو نوع زنجیر تحت کنترل دقیق عناصر فعال کننده سیس و فاکتورهای رونویسی ترانس قرار دارد. مطالعات مختلف نشان داده است که سایتوکان‌ها نقش مثبت و منفی بر تکثیر فیبروبلاست‌ها و سنتزکلاژن دارند؛ از جمله این سایتوکان‌ها می‌توان ،TGF-β IFN-γ، CTGF را نام برد. TGF-β و CTGF سایتوکان‌های پیش برنده فیبروز هستند؛ در حالی‌که IFN-γ نقش آنتی فیبروتیک دارد. عدم تعادل میان متالوپروتئینازهای ماتریکس و مهار کننده‌های آنها نیز می‌تواند عامل موثر دیگری در رسوب ECM باشد. با توجه به اینکه مرگ و میر بیماران سیستمیک اسکلروزیس بالا است و ارتباط مستقیمی با فیبروز بافتی آنها دارد. شناسایی دقیق مکانیسم‌های مولکولی موثر در ایجاد فیبروز می‌تواند به شناسایی روش‌های درمانی موثر منجر گردد. در این مقاله علاوه بر توضیح ژن و پروتئین کلاژن، فاکتورهای دخیل در سنتز و تجزیه پروتئین کلاژن در ارتباط با بیماری سیستمیک اسکلروزیس بصورت مختصر شرح داده شده‌اند.

واژگان کلیدی: سیستمیک اسکلروزیس؛ کلاژن؛ ماتریکس خارج سلولی؛ TGF-β؛ CTGF

مقدمه

سیستمیک اسکلروزیس[1] (SSc) یک بیماری خودایمن است که ماتریکس خارج سلولی بافت های پیوندی از جمله پوست، ریه، کلیه و قلب را درگیر می‌نماید (۱). بخش عمده‌ی ماتریکس خارج سلولی پوست، کلاژن نوع I است که هتروتریمری از دو زنجیرپلی پپتیدی۱α و یک زنجیر پلی پپتیدی ۲α می‌باشد (۲). بیان این دو زنجیر تحت کنترل دقیق عناصر رونویسی سیس و فاکتورهای رونویسی ترانس می‌باشد (۳). علاوه بر آن سایتوکان‌های مختلفی شناخته شده‌اند که نقش مثبت و منفی بر تکثیرفیبروبلاست‌ها و سنتزکلاژن دارند (۳). عدم تعادل میان متالوپروتئینازهای ماتریکس و مهار کننده‌های آنها نیز عامل موثر دیگری در برقراری همئوستازی کلاژن می‌باشد (۳). هدف این مقاله مروری، بررسی نقش پروتئین کلاژن در بیماری سیستمیک اسکلروزیس می‌باشد. برای این منظور ابتدا بیماری سیستمیک اسکلروزیس بصورت مختصر شرح داده شده و در ادامه در مورد ساختار و عملکرد ماتریکس خارج

* الهام کریمی زاده، PhD
دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
پست الکترونیکی: elham.karimizadeh@gmail.com
تلفن تماس: ۰۹۱۶۳۱۲۸۳۵۲
تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۱۲/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۲/۲۸

1. Systemic sclerosis

Archive of SID
www.SID.ir

سلولی، پروتئین کلاژن نوع I، فاکتورهای تنظیمی ژن کلاژن نوع I، سایتوکان‌هایی که در تنظیم کلاژن نقش دارند و پروتئین‌های دخیل درتجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی بحث شده است.

سیستمیک اسکلروزیس

اسکلرودرما[2] ازجمله بیماری‌های خودایمن است که به علت درگیر کردن بافت‌های همبند در دسته‌ی بیماری‌های بافت همبند نیز قرار می‌گیرد (۱و۴). نرخ ابتلا به این بیماری در زنان ۹-۳ برابر مردان گزارش شده است و شیوع آن معمولا درسنین ۵۰-۳۰ سالگی بیشتر می‌باشد (۱). اسکلرودرما، پوست بیماران و در موارد پیشرفته‌ی آن (سیستمیک اسکلروزیس) علاوه بر پوست، ارگان‌های داخلی را نیز درگیر می‌نماید. سیستمیک اسکلروزیس از نقطه نظر کلینیکی و براساس میزان درگیری پوست دراین افراد به دو دسته‌ی سیستمیک اسکلروزیس محدود[3] و سیستمیک اسکلروزیس منتشر[4] تقسیم می‌گردد. نوع محدود این بیماری تنها پوست ناحیه صورت و گردن بیمار را درگیر نموده و در مراحل نهایی سبب افزایش فشار ریوی می‌گردد در حالیکه در نوع منتشر علاوه بر پوست، ارگان‌های داخلی حیاتی از قبیل ریه‌ها، کلیه و قلب نیز درگیر می‌شوند (۴و۵).

اتیولوژی[5]. اتیولوژی بیماری سیستمیک اسکلروزیس به درستی شناخته شده نیست. ویروس‌ها (سایتومگالوویروس در انسان)، عوامل ژنتیکی (ژنتیک این بیماری پیچیده است، اگرچه سیستمیک اسکلروزیس به ارث می‌رسد اما این وراثت از الگوی مندلی تبعیت نمی‌کند) داروها و محیط اطراف (برای مثال حلال‌های آلی، وینیل کلرید و سیلیکا) از عوامل موثر در ابتلا به این بیماری محسوب می‌گردند (۱).

پاتولوژی[6]. پاتولوژی بیماری سیستمیک اسکلروزیس به درستی شناخته نشده است، ولی ازمکانیسم‌های اساسی درگیر در این بیماری می‌توان آسیب به رگ های خونی کوچک، التهاب، خود ایمنی و افزایش تولید ماتریکس خارج سلول یا فیبروز را نام برد (۱و۶و۷و۸)، که در شکل ۱ نشان داده شده است.

فیبروز شامل فرآیندهای بیولوژیکی پیچیده و تاحدودی برگشت ناپذیر است (۲). ویژگی آن رسوب اجزاء ماتریکس خارج سلولی بویژه کلاژن بصورت غیرنرمال و افزایشی است، این رسوبات ارگان‌های مختلف از قبیل: پوست، ریه‌ها، کبد و کلیه‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۲). فیبروز و فرآیندهای فیبروتیک همیشه بعنوان فرآیندهای پاتولوژیک شناخته نمی‌شوند، بلکه درخلال ترمیم زخم‌ها، وقوع فیبروز به عنوان فرآیندی کلیدی محسوب می‌گردد (۳).

ماتریکس خارج سلولی

به بخش خارج سلولی بافت‌های حیوانی، ماتریکس خارج سلولی گویند. بیشترین میزان ماتریکس خارج سلولی بدن در بافت‌های پیوندی قرار دارد.

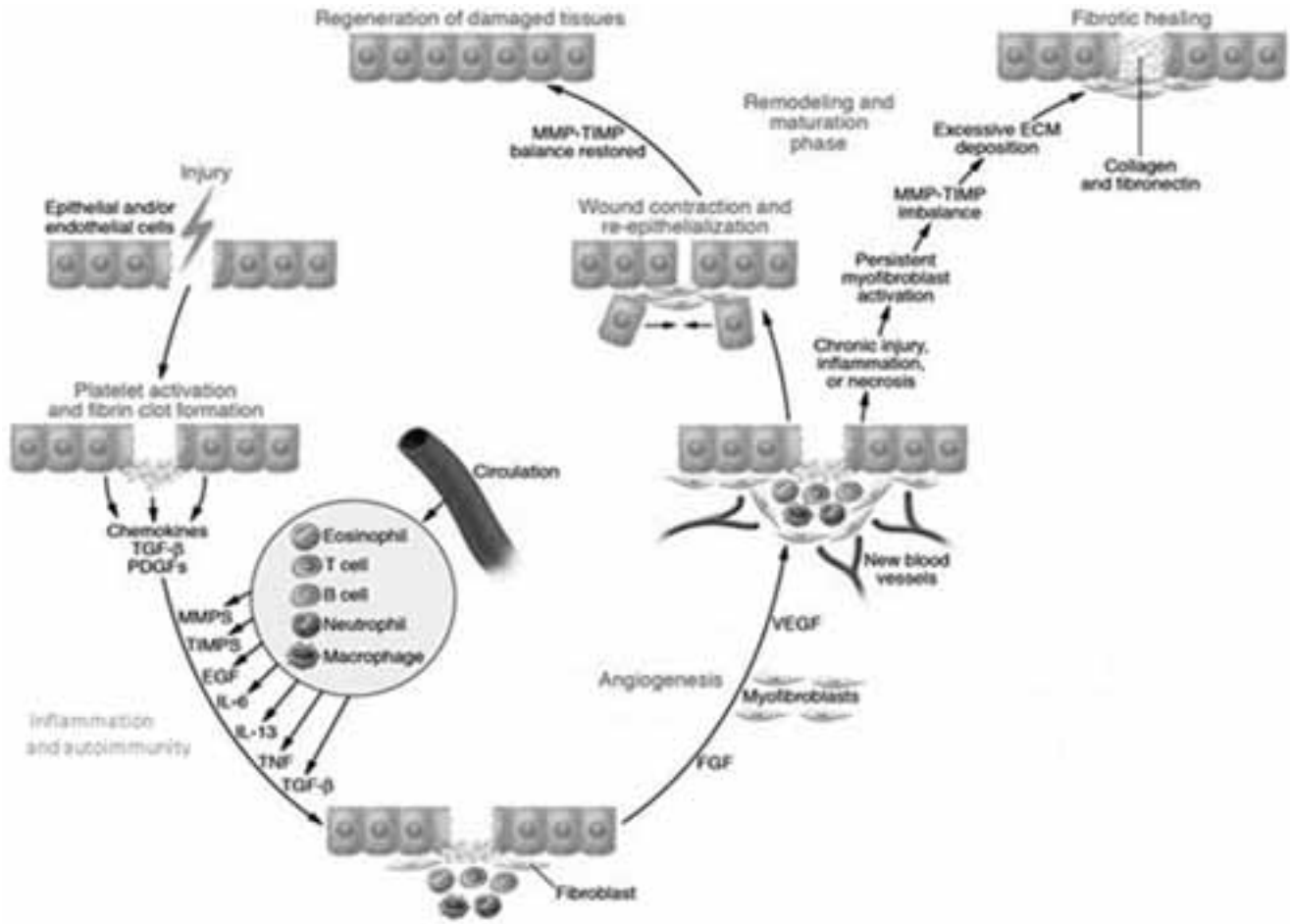
اجزاء ماتریکس خارج سلولی. اجزاء ماتریکس خارج سلولی بصورت درون سلولی و توسط سلول‌های موجود در آن ساخته می‌شوند و سپس به صورت اگزوسیتوز به درون ECM ترشح شده و به سایر اجزاء موجود می‌پیوندند (۱). ماتریکس خارج سلولی شامل: پروتئوگلیکان‌ها (دکورین[7] و لومیکان[8])، پروتئین‌های فیبری (کلاژن و الاستین) و پروتئین‌های اتصالی (فیبرونکتین و ویترونکتین[9]) می‌باشد. ماتریکس خارج سلولی همچنین به عنوان مخزنی از TGF-β، CTGF و سایر فاکتورهای رشد می‌باشد (۱و۳).

نقش‌های ماتریکس خارج سلولی. ماتریکس خارج سلولی از ترکیبات متفاوتی تشکیل شده است به همین دلیل می‌تواند نقش‌های مختلفی را ایفاء نماید (۱۱):

۱. فضای بین سلول‌ها را پر می‌کند و سبب جدا شدن بافت‌ها از یکدیگر می‌گردد.
۲. به عنوان مخزن ذخیره‌ای برای سایتوکان‌ها عمل می‌نماید.
۳. برای بافت‌هایی که احاطه کرده است نقش داربستی دارد و به این طریق از ساختار آنها حفاظت می‌نماید.
۴. رفتار سلول‌هایی که با آن در ارتباطند را نیز تنظیم می‌نماید مثلا برهم کنش بین سلول‌ها و اجزاء ماتریکس خارج سلولی، اتصالات سلولی، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد.
۵. تجمع ماتریکس خارج سلولی درتکامل، مورفوژنز، ترمیم زخم‌ها و فیبروز نقش دارد.

2. Scleroderma
3. Limited systemic sclerosis
4. Diffuse systemic sclerosis
5. Etiology
6. Pathology
7. α-smooth muscle actin
8. Decorin
9. Lumican
10. Vitronectin

Archive of SID
www.SID.ir



شکل۱. پاتوژنیتی بیماری SSc با آسیب به دیواره‌ی رگ‌های کوچک آغاز می‌گردد. جهت ترمیم این آسیب‌ها، بافت‌های همبند و ماتریکس خارج سلولی جدید باید سنتز شود. آسیب‌های ایجاد شده سبب القاء التهاب و اتوایمنی می‌گردد، که نقش مستقیم و غیر مستقیم بر فعال شدن فیبروبلاست‌ها دارند. همچنین فاکتورهای محلول که توسط پلاکت‌ها، سلول‌های اندوتلیالی، سلول‌های اپیتلیالی و سلول‌های التهابی تولید می‌شوند نیز، سلول‌های فیبروبلاستی را فعال می‌نمایند. فیبروبلاست‌های فعال شده، تکثیر می‌شوند و سپس به سمت موضع آسیب می‌روند و در آنجا مقدار زیادی پروتئین‌های ماتریکس از قبیل کلاژن و فیبرونکتین راسنتز می‌نمایند. فیبروبلاست‌های موجود در زخم، نوع خاصی از فیبروبلاست، به نام میوفیبروبلاست می‌باشند که مقدار زیادی α-SMA رابیان می‌نمایند، درنتیجه توانایی بالایی برای انقباض ماتریکس خارج سلولی دارند. این عمل فیبروبلاست‌ها برای ترمیم زخم ها لازم است. میوفیبروبلاست‌ها درمحل زخم‌های فیبروتیک فراوانند (۹). فعال شدن میوفیبروبلاست‌ها در موضع آسیب بافتی سبب یکسری اعمال که نتیجه ی آن ایجاد فیبروز است، می‌گردد (۱۰).

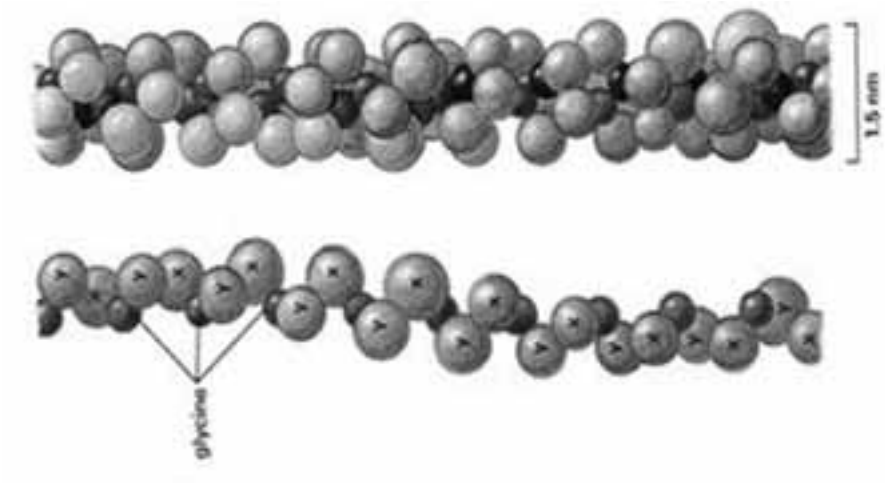
کلاژن

کلاژن پروتئین فیبری است که حدود ٪۳۰ وزن بدن راتشکیل می‌دهد و در بافت‌های پیوندی فراوان است برای مثال در استخوان‌ها، تاندون‌ها و پوست فراوان دیده می‌شود. این پروتئین نقش مهمی در ترمیم زخم‌ها، تکثیر سلولی، مهاجرت و تمایز سلولی ایفاء می‌نماید (۲).

انواع کلاژن. پروتئین‌های خانواده‌ی کلاژن فراوان‌ترین پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی می‌باشند. تاکنون حدود ۳۰ نوع مختلف از پروتئین‌های این خانواده شناسایی شده است که توسط ژن‌های متفاوتی کد می شوند و در فرآیندهای مختلفی نقش دارند (۲).

کلاژن نوع I: در پوست، تاندون‌ها، رگ‌های خونی و استخوان‌ها

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲. ساختار مولکولی کلاژن را بصورت شماتیک نشان می دهد (۱۲). (برای توضیح به متن مراجعه شود).

مشاهده می‌گردد.

- کلاژن نوع II: مهمترین بخش غضروف‌ها را تشکیل می‌دهد.
- کلاژن نوع III: در ایجاد شبکه‌های کلاژنی نقش دارد.
- کلاژن نوع IV: در تشکیل غشاء پایه نقش دارد.
- کلاژن نوع V: در سطح سلول، مو و جفت دیده می‌شود.

ساختار کلاژن. هر زنجیر پلی پپتیدیα درساختارکلاژن، هلیکس چپ گردی است که از تکرار سه اسید آمینه‌ی Gly–X–Y در هر دور تشکیل شده است. تروپوکلاژن‌ها از سه زنجیرپلی پپتیدی αی چپ گرد ساخته شده‌اند که بصورت مارپیچ راست گرد به دور هم پیچ خورده‌اند (۲). تروپوکلاژن یا مولکول‌های کلاژن، زیرواحد فیبرهای کلاژن می‌باشند که طول حدوداً ۳۰۰ نانومتر و ضخامت ۱،۵ نانومتر دارند. مارپیچ‌های سه تایی برای ایجاد ساختار چهارم، باندهای هیدروژنی درون و بین زنجیره ای برقرار کرده و به اینصورت ساختار ایجاد شده پایدار می‌گردد. برخی از کلاژن‌ها هوموپلیمر می‌باشند، در حالیکه سایر آنها هتروتریمرهایی با دو یا سه زنجیرα ی متمایز می‌باشند (۲). کلاژن نوع I که بخش اعظم ECM راتشکیل می‌دهد از دو زنجیرα1(I) و یک زنجیر α2(I) که به ترتیب محصول دو ژن COL1A1 و COL1A2 هستند تشکیل شده است (۲). ساختار کلاژن در شکل ۲، (۱۲) نشان داده شده است.

سه هلیکس پپتیدی به هم متصل می‌شوند تا تروپوکلاژن را ایجاد نمایند و ۵ تروپوکلاژن به هم متصل می‌شوند تا یک فیبر کلاژن را ایجاد کنند.

سنتز کلاژن. زنجیرهای Prepro–COL1A1 و prepro-COL1A2 بر روی ریبوزوم‌های شبکه‌ی اندوپلاسمی ساخته می‌شوند. پس از ترجمه، پلی پپتیدی pro-α1(I) و pro-α2(I) وارد شبکه‌ی اندوپلاسمی می‌شوند و درآنجا زیرواحدهای پرولین و لایزین آنها برای ایجاد هیدروکسی پرولین و هیدروکسی لایزین، هیدروکسیله می‌گردد (۲). این امر به زنجیرهای pro–α۱ اجازه می‌دهد تا با سایر زنجیرها باند هیدروژنی تشکیل داده و ساختار هلیکس سه‌تایی پروکلاژن را ایجاد نمایند (۲). پروکلاژن‌ها سپس از دستگاه گلژی به خارج سلول ترشح شده و درECM انتهای C و N پروپپتیدها توسط پروتئازهای ویژه برش می‌خورد. سپس کلاژن‌های بالغ برای ایجاد مولکول کلاژن با هم تجمع می‌یابند (۲). مراحل ساخت کلاژن در شکل ۳، (۱۳) نشان داده شده است.

ژن کلاژن نوع I

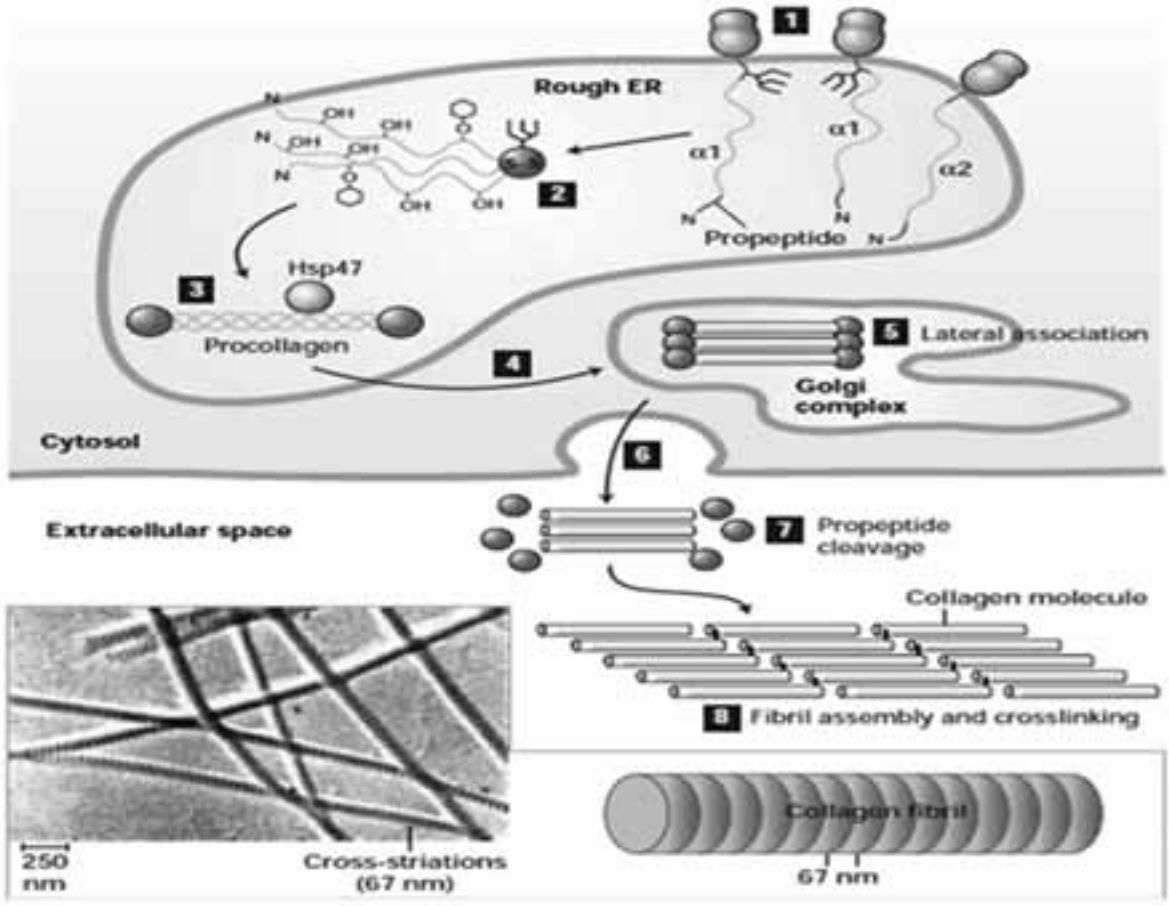
پروتئین کلاژن نوع I محصول دو ژن متفاوت است (۳):

ژن COL1A1 با۵۱ اگزون و 18 kb که بر روی کروموزوم ۱۷ قرار گرفته است و

ژن COL1A2 با ۵۲ اگزون و 38 kb که بر روی کروموزوم ۷ قرار گرفته است.

عناصرفعال کننده‌ی سیس. عناصرفعال کننده‌ی سیس در ناحیه ی ´۵ ، اولین اینترون و برخی در ناحیه‌ی ´3UTR ژن کلاژن قرار دارند. مشخص شده است که توالی DNAی ناحیه پروموتری COL1A2

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۳. مراحل سنتز پروتئین کلاژن نوع I را در درون سلول نشان می دهد (۱۳). (برای توضیح به متن مراجعه شود).

اندکی با پروموتر COL1A1متفاوت است (۳).

بیان ژن COL1A2 همانطور که در شکل ۴، (۱۴) نشان داده شده است تحت کنترل ۴ کلاستر از عناصر فعال کننده‌ی سیس می‌باشد: ناحیه‌ی حدود ۳۰۰- به فاکتورهای رونویسی C/EBP، Ets، AP1 و Sp1 متصل می‌شود.

دوجعبه‌ی غنی از TCC درناحیه‌ی ۱۲۵- و ۱۶۰- که با Sp1 و Sp3 برهم‌کنش می‌نمایند.

موتیف CCAAT درناحیه‌ی ۸۰- که توسط CBF شناسایی می‌شود.

جایگاه پاسخ به متیلاسیون CpG در۷+ که پروتئین‌های RFX به آن متصل می‌شوند.

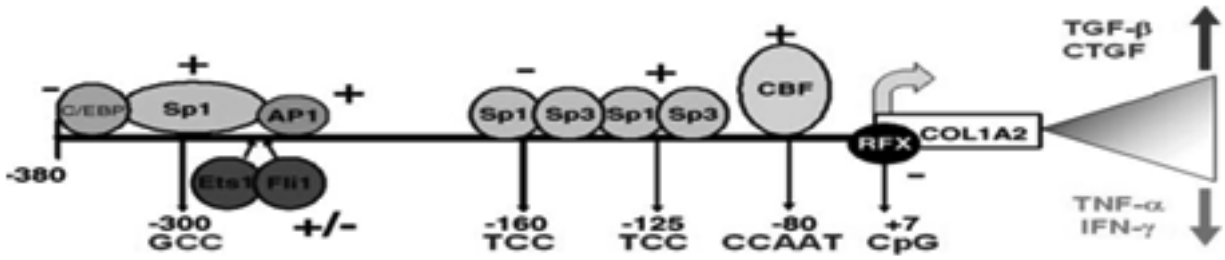
فاکتورهای رونویسی ترانس. فاکتورهای رونویسی بافت ویژه می باشند که در تنظیم بیان ژن کد کننده‌ی کلاژن نقش دارند، از جمله‌ی این فاکتورها می‌توان CBF، Sp1، SMAD را نام برد(شکل ۴)، که سبب تحریک رونویسی می‌شوند (۱). این فاکتورهای رونویسی نه تنها با یکدیگر بلکه با کوفاکتورهایی مانند p300/CBP نیز برهم‌کنش دارند (۱).

Smad[11]. فاکتورهای رونویسی‌اند که بین هسته و سیتوپلاسم رفت و آمد می‌کنند و میانجی پاسخ‌های TGF-β در درون سلول می‌باشند. همچنین یکی از مدیاتورهای مهم در افزایش فعالیت پروموتور COL1A2 در فیبروبلاست‌های SSc می‌باشند (۳). توالی CAGACA جایگاه اتصال این فاکتور می‌باشد که در ناحیه‌ی ۶۶۸ – تا ۲۵۸ – از پروموتر قرار گرفته است (۳).

استفاده از نمونه‌های موشی که بصورت هدفمند Smad در آنها مهار

11. Sma and Mad Related Family

www.SID.ir



شکل ۴. عناصرفعال کننده‌ی سیس و فاکتورهای رونویسی ترانس را در پروموتر COL۱A۲ نشان می‌دهد (۱۴). (برای توضیح به متن مراجعه شود).

شده است)-/- (Smad3 نشان داده که در این موش‌ها آسیب بافتی و فیبروزه شدن در معرض اشعه‌ها کاهش پیدا می‌کند (۲). از طرف دیگر در این موش‌ها پاسخ‌های مورفولوژیکی فیبروتیکی در معرض بلئومایسین نیز کاهش می‌یابد (۲).

Sp1. فاکتور رونویسی انگشت- روی است که به توالی‌های مورد توافق غنی از GC در پروموتر متصل می‌گردد (۳). میزان Sp۱ فسفریله در فیبروبلاست‌های بیماران سیستمیک اسکلروزیس نسبت به فیبروبلاست‌های نرمال افزایش می‌یابد. Mithramycin که مانع اتصال Sp1 به جایگاه اتصالش در پروموتر می‌شود سبب مهار افزایش بیان ژن COL۱A۲ در فیبروبلاست‌های بیماران سیستمیک اسکلروزیس می‌گردد (۳).

CBF[12]. فاکتور متصل شونده به توالی CCAAT در پروموتر ژن COL1A2 می‌باشد. پروتئین هتروتریمری است که از سه زیرواحد CBF-A، CBF-B و CBF-C تشکیل شده است و هر سه زیرواحد برای اتصال این فاکتور به جایگاه آن در پروموتر نقش دارند (۳). فعالیت اتصالی این فاکتور به پروموتر ژن کلاژن در فیبروبلاست‌های SSc نسبت به فیبروبلاست‌های نرمال ۵-۳ برابر افزایش یافته است که این امر بیانگر نقشی است که این فاکتور رونویسی می‌تواند در افزایش بیان ژن کلاژن در این فیبروبلاست‌ها داشته باشد (۳).

CBP/p300[13]. این دو پروتئین‌های هومولوگ هستند، درحالیکه محصول دوژن می‌باشند. به عنوان پروتئین‌های کواکتیواتور عمل می‌نمایند. می‌توانند با پروتئین‌های Smad برهم‌کنش دهند و درمسیرهای TGF-β مستقل و وابسته به Smad که در بیان ژن کلاژن نوع I دخیلند نقش مهمی داشته باشند. افزایش برهم‌کنش p300 با Sp1 و Smad3 در فیبروبلاست بیماران سیستمیک اسکلروزیس مشاهده شده است (۳).

سایتوکان‌های تنظیم کننده‌ی تولید کلاژن

فعال شدن سلول‌های تولید کننده‌ی ماتریکس خارج سلولی تحت تاثیر سایتوکان‌های مختلف تنظیم می‌گردد (۳و۱۵). سایتوکان‌های مختلف توسط سلول‌های پلاکتی، مونوسیت‌ها، سلول‌های T و فیبروبلاست‌ها تولید می‌گردند (۳و۱۵). سایتوکان‌هایی که تکثیر فیبروبلاست‌ها و تولید ماتریکس خارج سلولی راتنظیم می‌نمایند شامل: TGF-β، CTGF، IL-13، IL-4، IFN-γ و PDGF می‌باشد (۳و۱۵). از این میان TGF-β و CTGF سبب افزایش بیان ژن کلاژن می‌گردند درحالیکه IFN-γ بیان ژن کلاژن را کاهش می‌دهد (۳و۱۵).

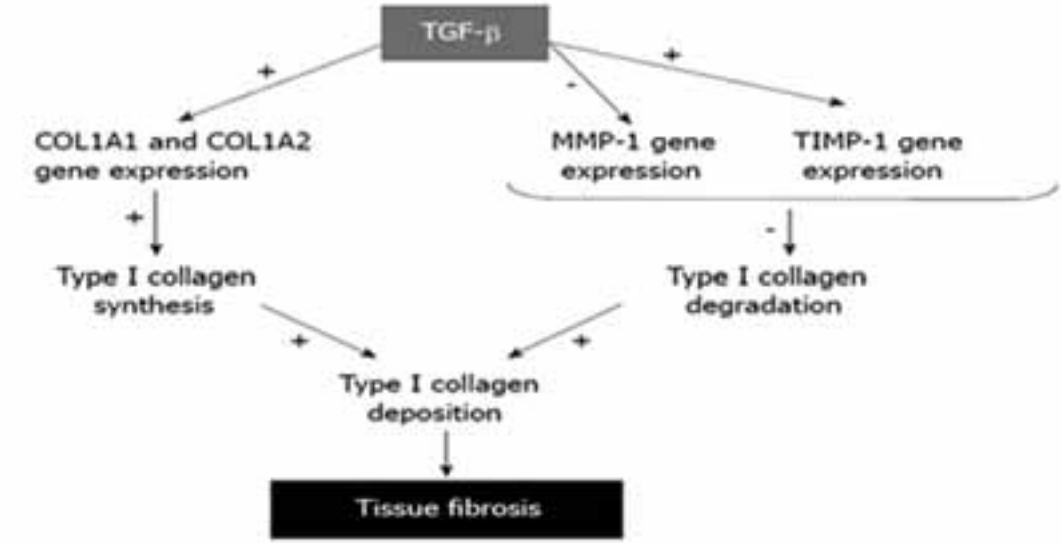
TGF-β. TGF-β یکی از اعضاء خانواده‌ای بزرگ از سایتوکان‌های ترشحی پلئوتروپ است که از نظر تکاملی حفظ شده‌اند. اعضاء این ابر خانواده اعمال فیزیولوژیکی مختلف از قبیل: تکامل جنین، هومئوستازی، ترمیم زخم‌ها، کموتاکسی و کنترل چرخه‌ی سلولی را برعهده دارند. درنتیجه، جای تعجب نیست که در بسیاری از بیماری‌های انسانی از قبیل: انواع سرطان‌ها، فیبروز، بیماری‌های خود ایمن و بیماری‌های درگیر کننده‌ی رگ های خونی دخیل باشند (۱۶و۱۷).

سه ایزوفرم TGF-β1, -β2, -β3 از TGF-β در پستانداران شناخته شده است که از لحاظ ساختاری یکسانند و از همه معمول‌ترند (۹و۱۷و۱۸). سایر اعضاء این خانواده شامل: پروتئین مورفوژن استخوان(BMPs) و activin می‌باشد (۱۶).

همه‌ی اعضاء این خانواده، هومودایمرند و بصورت یک پروتئین پیشساز بزرگ اولیه ساخته می‌شوند. ایزوفرم‌های TGF-β بصورت غیرفعال و یا فعال سنتز می‌شوند. فعال شدن با دایمریزاسیون و برش پروتئولیک

12. CCAAT binding factor
13. CREB-binding protein(CBP)

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۵. نقش محوری TGF-β در فیبروز بافتی نشان داده شده است (۲). (برای توضیح به متن مراجعه شود).

پپتید پیشساز صورت می‌گیرد (۱۹).

TGFβ1, β2, β3 تکثیر اغلب سلول‌ها را مهار کرده و آپوپتوزیس را در سلول‌های اندوتلیالی القاء می‌نمایند. از طرف دیگر TGFβ۱, β۲, β۳ سبب تحریک تکثیر سلول‌های مزانشیمی و تولید ماتریکس خارج سلولی می‌گردند. همچنین پاسخ های فیبروتیک را در بافت‌های مختلف در in vivo القاء می‌نمایند (۹و۱۷).

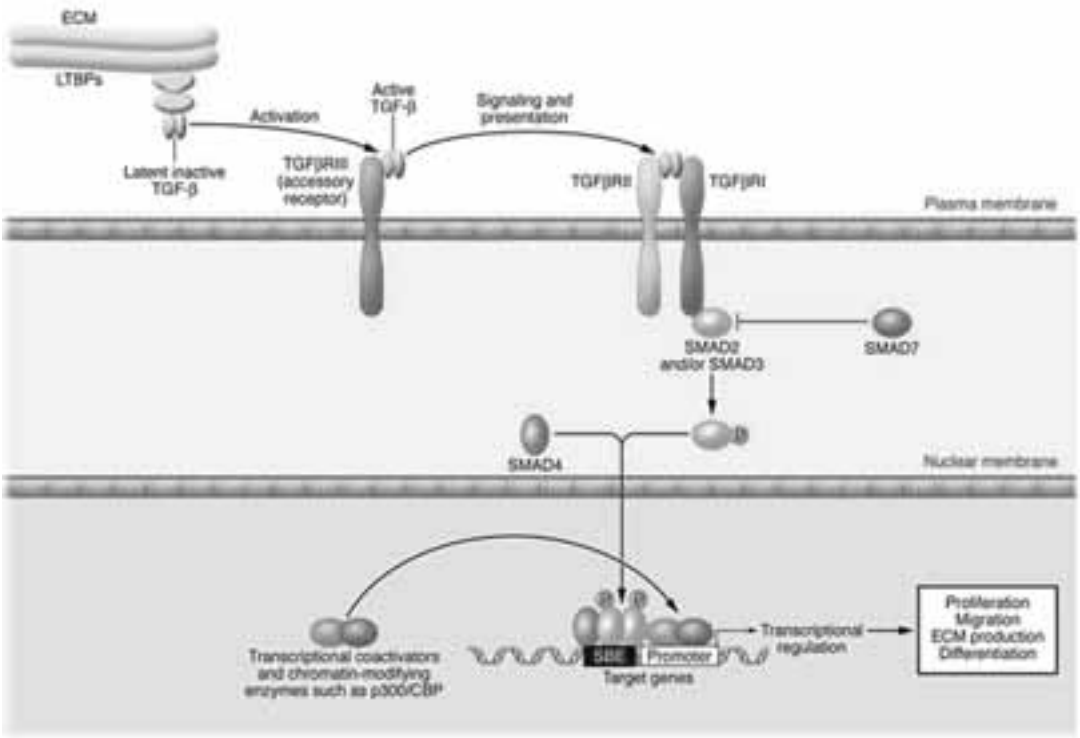
TGF-β نقش محوری در وقوع فیبروز دارد (شکل ۵) زیرا از یک طرف سبب افزایش بیان ژن کلاژن می‌گردد و ازطرف دیگر با نقش مهاری خود بر بیان MMPها و نقش القاء کننده بر بیان TIMPها سبب مهار تجزیه‌ی کلاژن می‌گردد. افزایش بیان ژن کلاژن و کاهش تجزیه‌ی آن در صورتیکه بصورت افزایشی رخ دهند می‌توانند سبب وقوع فیبروز گردند (۸و۱۷و۱۸).

لیگاندهای TGF-β اعمال بیولوژیکی خود را ازطریق برهمکنش با دوگیرنده‌ی سرین/ترئونین کینازی عبور کننده از غشاء (نوع I و II) که دراغلب سلول‌ها (از قبیل: سلول‌های اندوتلیالی و مزانشیمی) با هم بیان می‌شوند، اعمال می‌نمایند (۱۶). درغیاب لیگاند این دو گیرنده بصورت کمپلکس هومودایمر در غشاء پلاسمایی قرار دارند (۲). اتصال لیگاند فعال به TGF-β RII سبب فعال شدن آن اتصالش به TGF-β RI و به دنبال آن سرین فسفریلاسیون و فعال شدن TGF-β RI می‌گردد، درنتیجه کمپلکس هتروتترامر فعال از گیرنده که از دایمر گیرنده‌ی نوع I و دایمر گیرنده‌ی نوع II تشکیل شده ایجاد می‌شود (۹). TGF-β RI فسفریله و فعال Smad2/3 (R-Smad) را فسفریله و فعال می‌نماید. Smad2/3 فسفریله تمایلش را برای اتصال به TGF-β RI از دست داده، از طرف دیگر تمایلش برای اتصال به Smad4 (co-Smad) درون سیتوزول افزایش می‌یابد. کمپلکس ایجاد شده می‌تواند وارد هسته شده، به کواکتیواتورهای p300 و CBP متصل گردد و بیان ژن‌های هدف را تحت تاثیر قرار دهد (۱۶و۱۷)، مسیر سیگنالینگ TGF-β در شکل ۶ نشان داده شده است.

مطالعات بسیار نشان داده است که بیان TGF-β در فیبروبلاست‌های موضع زخم افزایش می‌یابد (۲). علاوه برآن افزایش بیان گیرنده‌های TβRI و TβRII و افزایش فسفریلاسیون Smad۳ نیز در این فیبروبلاست‌ها مشاهده شده است (۲).

CTGF. پپتید ۳۴۹ اسید آمینه‌ای غنی از سیستئین با وزن مولکولی kDa ۳۸-۳۶ می‌باشد (۱۸). متعلق به خانواده‌ای از فاکتورهای رشد به نام CCN (CTGF, cyr 61/cef 10, nov) می‌باشد (۸و۱۸). اعضای این خانواده به عنوان آداپتور عمل کرده و سطح سلول را به ماتریکس خارج سلولی متصل می‌نمایند (۱و۲۰). هرچند بیان این پروتئین در سلول‌های نرمال اندک است ولی بیان آن تحت تاثیر TGF-β و هایپوکسی القاء می‌گردد (۱). بیان سایتوکان CTGF در سلول‌های اندوتلیالی، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های غضروفی، سلول‌های ماهیچه‌ی صاف و برخی از رده‌های سلول‌های سرطانی مشاهده شده است (۱۸).

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۶. مسیر سیگنالینگ TGF-β نشان داده شده است (۱). (برای توضیح به متن مراجعه شود).

CTGF توسطTGF-β القاء شده و میانجی رشد سلول‌های فیبروبلاستی و ترشح ماتریکس خارج سلولی می‌باشد. این نتایج نشان می‌دهد که CTGF میانجی بسیاری از فعالیت‌های پروفیبروتیک TGF-β می‌باشد. همچنین طبق گزارشات، CTGFقادر است بیان mRNAی کلاژن نوع I و فیبرونکتین را در سلول‌های فیبروبلاستی افزایش دهد. CTGF در بسیاری از فیبروزها از قبیل: فیبروز کبدی، فیبروزریوی، فیبروزقلب و فیبروز پوست دیده می‌شود (۱۸و۲۰).

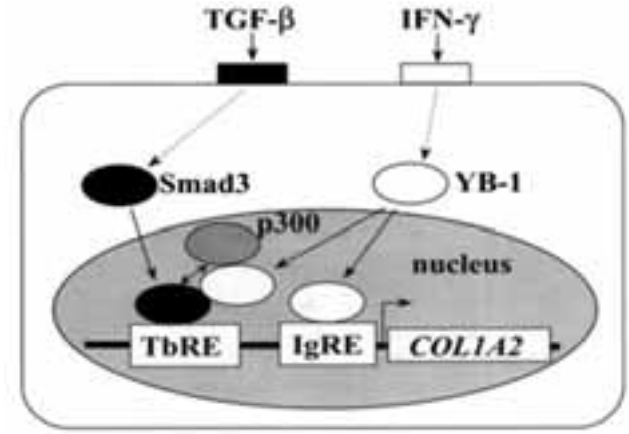
میزان بیان CTGF درفیبروبلاست‌های بیمار سیستمیک اسکلروزیس و مدل‌های موشی آن بصورت معنی داری افزایش می‌یابد، بیان آن متناسب با میزان فیبروز است و این افزایش بیان سبب مهاجرت، تکثیر و تولید ماتریکس خارج سلولی می‌گردد (۲و۲۰). مشخص شده است که در فیبروبلاست‌های کشت داده شده از موضع آسیب بیمار سیستمیک اسکلروزیس میزان mRNA و پروتئین CTGF حتی در عدم حضور TGF β- اضافه شده به محیط نیز افزایش می‌یابد (۲).

تزریق TGF-β به تنهایی سبب فیبروز پوستی موقت می‌گردد در حالیکه تزریق سریالی CTGF پس از TGF-β سبب فیبروز پایدار می‌شود. بنابراین، CTGF فیبروز پوستی القاء شده توسط TGF-β را با فعال نمودن پروموتر کلاژن و افزایش تعداد فیبروبلاست‌های فعال حفظ می‌نماید (۳).

IFN-γ. سایتوکان پلئوتروپ می‌باشد که توسط لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی[14] تولید می‌شود. IFN-γ بطور معمول عملی متضاد با TGF-β دارد. ناحیه‌ای غنی از پیریمیدین (IgRE[15]) بین نواحی ۱۵۰- و ۱۶۱- در پروموتر ژن کلاژن وجود دارد که برای اثر مهاری IFN-γ بر ژن کلاژن لازم است. پروتئین YB-1[16] میانجی عمل مهاری IFN-γ می‌باشد و به ناحیه‌ی IgRE متصل می‌شود. YB-1 همچنین قادر است با p۳۰۰ برهم‌کنش داده و مانع برهم‌کنش

14. Natural killer cell
15. IFN-γ response element
16. Y box-binding protein

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۷. نقش‌های عملکردی متضاد TGF-β و IFN-γ نشان داده شده است (۲۱). (برای توضیح به متن مراجعه شود).

آن با Smad۳ شود (۲۱)، مکانیسم عمل YB-1 در شکل ۷ نشان داده شده است.

پروتئین‌های دخیل درتجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی

هومئوستازی بافت پیوندی از تعادل میان سنتز و تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی ناشی می‌شود. تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی تحت کنترل MMPها[17] می‌باشد که آنها نیز توسط TIMPها[18] تنظیم می‌گردند (۳). تجمع کم یا زیاد ماتریکس خارج سلولی به ترتیب سبب ایجاد بیماری‌های بافت پیوندیosteogenesis imperfect) و Ehlers-Danlos syndrome) و ارگان‌های فیبروزه (اسکلرودرما، ریه و کبد فیبروزه) می‌گردد (۳).

MMPs. خانواده‌ای از پروتئینازها می‌باشند که توسط سلول‌های بافت پیوندی، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها بصورت غیرفعال سنتز می‌شوند. این خانواده آنزیم‌های اصلی تجزیه کننده‌ی ماتریکس خارج سلولی می‌باشند و به چند گروه تقسیم می‌شوند. هر گروه پروتئین‌های خاصی را تجزیه می‌نمایند. از میان آنها کلاژناز (MMP1, 8, 13)، نقش مهمی در تجزیه کننده‌ی کلاژن نوع I دارا می‌باشد. فعالیت MMPها تحت کنترل دقیق مهار کننده‌های MMPها قرار دارد. مطالعات نشان داده است که میزان اتوآنتی بادی‌ها بر علیه MMP1, 3 در بیماران سیستمیک اسکلروزیس به شدت بالا می‌رود (۳و۲۲).

TIMPs. مهار کننده‌ی اختصاصی MMPها می‌باشد و مانع تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی می‌شود. ۴ عضو از خانواده‌ی TIMP با نام‌های TIMP1, 2, 3, 4 شناخته شده‌اند که توسط سلول‌های فیبروبلاستی، میوفیبروبلاست، ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها سنتز می‌شوند. دومین انتهای N در میان TIMPها به شدت حفظ شده است که احتمالا نقش مهمی درمهار MMPها ایفاء می‌نماید. TIMPها بطور ویژه توسط TGF-β القاء می‌گردد و میزان بیان آنها درفیبروبلاست‌های بیماران سیستمیک اسکلروزیس درمقایسه با فیبروبلاست‌های نرمال افزایش می یابد (۳).

همانطور که در بالا آمده است کاهش فعالیت MMPها در فیبروبلاست‌های پوستی بیماران سیستمیک اسکلروزیس به دلیل افزایش بیان TIMP-1ها از یک سو و افزایش آنتی بادی ها بر علیه MMP-1 از سوی دیگر می‌باشد که هر دوی اینها سبب کاهش تجزیه‌ی ماتریکس خارج سلولی و افزایش تجمع آن می‌شود (۳).

بحث و نتیجه گیری

بیماری سیستمیک اسکلروزیس بر اثر فیبروزه شدن پوست و ارگان‌های داخلی ایجاد می‌گردد. فیبروز علامت اصلی این بیماری است که بر اثر رسوب ماتریکس خارج سلولی بویژه کلاژن ایجاد می‌شود. عوامل مختلفی در تنظیم میزان کلاژن دخیلند که از جمله آنها می توان فاکتورهای رونویسی مختلف، سایتوکان‌های TGF-β، CTGF، IFN-γ و پروتئین‌های تجزیه کننده ماتریکس خارج سلولی را نام برد. با توجه به اینکه فیبروز مهمترین نشانه این بیماری می‌باشد، استفاده از داروهایی که از طریق تداخل در ایمنی عمل می‌کنند، نقش ناچیز و یا اندکی در فرآیند فیبروز ایفاء می‌نمایند، در نتیجه درمان‌های موثری مورد نیاز است که بصورت هدفمند بر فرآیند فیبروز تاثیر بگذارند. مهار کننده‌های اختصاصی که بتوانند در ناحیه‌ی فیبروتیک سبب مهار سنتز ماتریکس خارج سلولی یا القاء تجزیه‌ی آن شوند ممکن است کارآمد باشد. از طرف دیگر شناسایی مکانیسم‌های فیبروزه شدن در ارگان‌های درونی علاوه بر پوست می‌تواند به شناسایی مارکرهای اساسی جهت درمان منتهی گردد. مطالعات بیشتری برای آشکارساختن پاتولوژی دقیق بیماری سیستمیک اسکلروزیس لازم است.

17. Matrix metaloproteinases
18. Tissue inhibitor of Matrix metaloproteinases

Archive of SID
www.SID.ir

References

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. The Journal of Clinical Investigation 2007; 117:557-567.
2. Verrecchia F, Mauviel A.Transforming growth factor-β and fibrosis. World J Gastroenterol 2007; 22:3056-3062.
3. JINNIN M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. Journal of Dermatology 2010; 37:11–25.
4. Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. Rheumatology 2009; 48:213–221.
5. Gu Y, Kong J, Cheema G, Keen C, Wick G, Gershwin M. The Immunobiology of Systemic Sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2008; 38:132-160.
6. Derk ChT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. Autoimmunity Reviews 2003; 2:181–191.
7. Ihn H. Scleroderma, Fibroblasts, Signaling, and Excessive Extracellular Matrix. Current Rheumatology Reports 2005; 7:156–162.
8. Hunzelmann N, Krieg T. Scleroderma: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. Experimental Dermatology 2010; 19:393–400.
9. Leask A, Abraham D. TGF-β signaling and the fibrotic response. The FASEB Journal 2004; 18: 816-827.
10. Thomas A. Wynn. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. J. Clin. Invest. 117:524–529 (2007).
11. Tsukada Sh, Parsons Ch, Rippe R. Mechanisms of liver fibrosis. Clinica Chimica Acta 2006; 364:33 – 60.
12. Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. molecular biology of the cell. Anderson M, Granum S, editors. The extracellular matrix of animal connective tissues. 5th ed. New York: Garland science; 2008. P.1185.
13. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser C, Krieger M, Scott MP, and et al. Molecular cell biology. Katherine Ahr, editor. Integrating cells into tissues. 5th ed. New York: W.H. Freeman; 2004.p.217.
14.
15. Francesco Ramirez, Shizuko Tanaka, George Bou-Gharios. Transcriptional regulation of the human α2(I) collagen gene (COL1A2), an informative model system to study fibrotic diseases. Matrix Biology 25 (2006) 365–372.
16. Ghosh A. Factors Involved in the Regulation of Type I Collagen Gene Expression: Implication in Fibrosis. Exp Biol Med 2002; 227:301–314.
17. Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFβ signaling in vascular development and disease. nature reviews of molecular cell biology 2007; 8:857-869.
18. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor β as a therapeutic target in systemic sclerosis. Nat. Rev. Rheumatol 2009; 5:200–206.
19. IHN H. The Role of TGF-β Signaling in the Pathogenesis of Fibrosis in Scleroderma. A_ rchivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 2002; 5:325–331
20. COTTON Sh, HERRICK A, JAYSON M, FREEMONT A. TGFβ—A ROLE IN SYSTEMIC SCLEROSIS. JOURNAL OF PATHOLOGY 1998; 184: 4–6.
21. Liu S, Taghavi R, Leask A. Connective tissue growth factor is induced in bleomycin-induced skin scleroderma. J. Cell Commun. Signal 2010; 4:25–30.
22. Higashi K. Interferon-γ Interferes with Transforming Growth Factor-β Signaling through Direct Interaction of YB-1 with Smad3. Journal of Biological Chemistry 2003; 278: 43470-43479.
23. WANG Q, RAGHOW R. Molecular mechanisms of regulation of type I collagen biosynthesis. Proc. Indian Acad. Sci 1999:185-195.

Archive of SID

www.SID.ir