

اثرات فتودینامیک درمانی بر ماتریکس خارج سلولی تومور و مولکول‌های مرتبط با آن

خاطره خرسندی^۱

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک درمانی (PDT) روش جدید در درمان سرطان است. این روش شامل فعال شدن یک حساسگر نوری به وسیله 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.

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

بحث و نتیجه‌گیری: فتودینامیک درمانی منجر به فعال شدن فاکتورهای رشد، ماتریکس متالوپروتئیناز و پروستاگلاندین‌های مشتق از COX-2 در ماتریکس خارج سلولی تومور می‌گردد. مهارکننده‌هایی که این مولکول را هدف می‌گیرند، می‌توانند کارایی فتودینامیک درمانی را افزایش دهند. بهبود در کارایی پاسخ فتودینامیک درمانی به تومور با به کارگیری روش‌های ترکیبی که سلول‌های سرطانی به ویژه التهاب و یا رگ‌زایی را هدف قرار می‌دهد، حاصل می‌گردد.

در این مقاله مروری اثرهای فتودینامیک درمانی بر روی سلول‌های توموری شامل تغییر در ماتریکس خارج سلولی تومور و مولکول‌های مرتبط با آن شرح داده می‌شود.

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

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

مقدمه

تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ایجاد شده بر اثر بیماری مرتبط است که بر روی گرفتن، انتقال و متابولیسم دارو و در نهایت بر مکانیسم‌های بقا و تکثیر تأثیر می‌گذارد. البته مهم‌ترین عامل مقاومت به درمان از ساختارهای سه‌بعدی موجود در تومورها منشأ می‌گیرد [۷و۶]. PDT نه تنها بر تخریب مستقیم سلول‌های توموری بلکه بر روی 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 شبکه پویا و پیچیده از گلیکوپروتئین‌ها، کلاژن‌ها، گلیکوز آمینوگلیکان‌ها، پروتئوگلیکان‌ها و پروتئین‌هایی شامل پروتئین‌های چسبنده مثل فیبرونکتین، ویترونکتین، لامینین، تناسکین و کلاژن می‌باشد که به وسیله سلول‌ها ترشح می‌شود. ماتریکس خارج سلولی بین سلول‌ها به صورت یک اسکلت سازنده 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 حرکت، موفوژنز، تمایز و تکثیر نقش دارند [۱۰]. در این مقاله 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 فتودینامیک درمانی

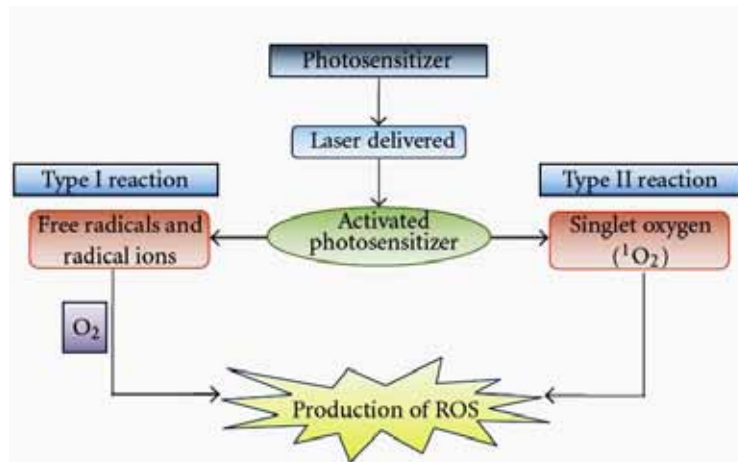
اینترنت‌ها:

اینترنت‌ها خانواده‌ای از مولکول‌ها هستند که چسبندگی به ماتریکس خارج سلولی یا اندوتلیوم و در ادامه مهاجرت به دیواره رگ‌ها از طریق میان‌کنش با لیگاند‌های ماتریکس خارج سلولی مثل فیبرونکتین، کلاژن و لامینین‌ها را تسهیل می‌کنند [۱۱]. اینترنت‌ها مولکول‌های چسبندگی غشایی هستند که اتصال بین محیط خارج سلولی و اسکلت سلولی را فراهم می‌کنند.

از لحاظ ساختاری اینترنت‌ها پروتئین‌های هتروداایمر حاوی زنجیره‌های α و β می‌باشند که با اتصال غیر کووالان به یکدیگر اتصال می‌یابند و در سطح سلول قرار دارند. اغلب اینترنت‌ها 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 به طور غیر کووالان با یکدیگر در ارتباط می‌باشند. هر دو زیرواحد شامل یک پایانه آمین خارج سلولی بزرگ، یک ناحیه گذرنده از غشاء و یک ناحیه سیتوپلاسمی کوتاه است [۱۲]. (شکل ۲ [۱۳])

فتودینامیک درمانی (PDT) روشی برای از بین بردن تومور است که برای استفاده بالینی در برخی از کشورها برای حذف تومور در مراحل اولیه و تسکین علائم در بیماران با تومورهای مرحله آخر تأیید شده است [۲و۱]. درمان شامل چند مرحله (۱ حساسگر نوری، ۲ نور در محدوده طیف مرئی امواج الکترومغناطیس که معمولاً به وسیله یک منبع لیزر تولید می‌شود و ۳ اکسیژن مولکولی که در واکنش فتودینامیک درمانی برای تولید اکسیژن منفرد و یا دیگر گونه‌های سمی اکسیژن مثل رادیکال آنیون سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل به کار می‌رود، می‌باشد [۳]) (شکل ۱) [۴].

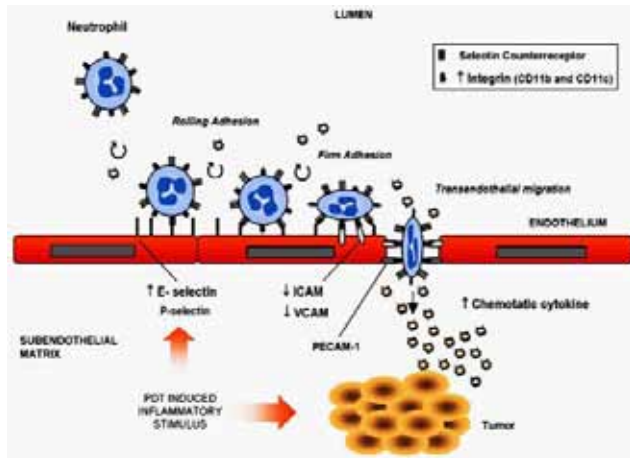
حساسگرهای نوری درون ارگان‌های سلولی مثل میتوکندری، لیزوزوم، شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی و با غشای پلاسمایی قرار می‌گیرند. حساسگرهای نوری برای سلول‌های توموری ویژه هستند و معمولاً ویژگی با انتقال مستقیم نور به دست می‌آید. فعال شدن حساسگرهای نوری منجر به تولید ROSها و مرگ سلول توموری می‌گردد [۵]. روش PDT مزیت‌های بسیار زیادی نسبت به دیگر روش‌های درمانی شامل سمیت پائین، ویژگی بالا برای تومور، اثرات جانبی کم، قابلیت تکرار پذیری روش درمان و همچنین قابلیت ترکیب با دیگر روش‌های درمانی مثل شیمی درمانی و رادیودرمانی را دارد.



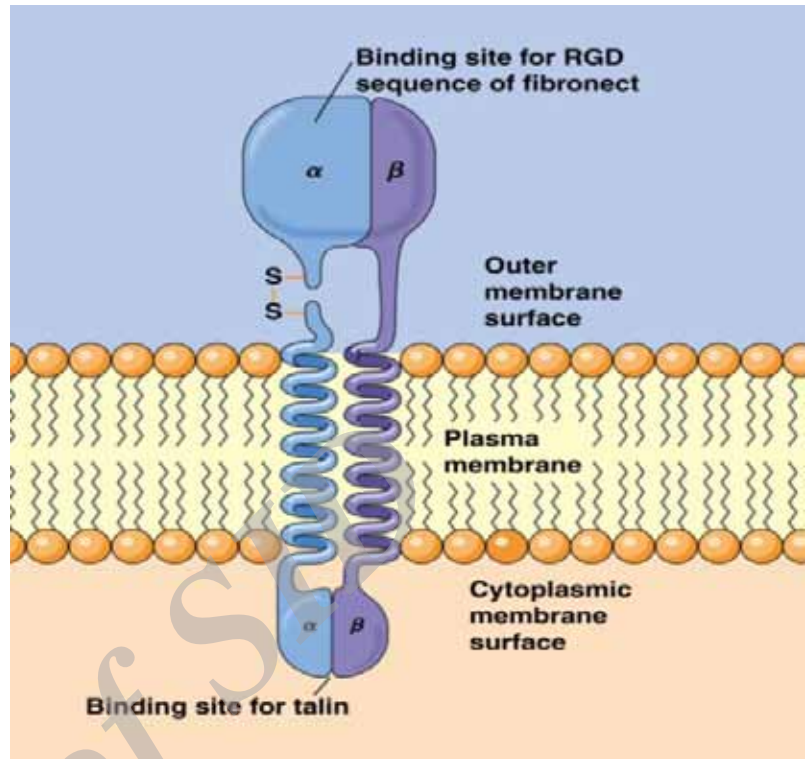
شکل ۱: مکانیسم‌های منجر به تولید ROS از طریق فرآیند فتودینامیک درمانی. نوع ۱ واکنش: در این نوع واکنش یون‌های رادیکال و رادیکال‌های آزاد از طریق میان‌کنش حساسگر نوری برانگیخته با مولکول‌های اطراف آن تشکیل شده است که در نهایت باعث تولید ROS می‌شود. نوع ۲: در این نوع واکنش حساسگر نوری برانگیخته شده مستقیماً 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،

به وسیله سلول‌های اندوتلیال تحریک نمی‌شود اما بیان مولکول چسبان E-سلکتین (توسط اندوتلیال تحریک شده بیان می‌شود) در تومورهایی که تحت PDT با HPPH قرار گرفتند، افزایش یافت و بنابراین مهاجرت نوتروفیل‌ها به نواحی تومور تسهیل گردید [۱۶] (شکل ۳ [۱۷]).



شکل ۳: فتودینامیک درمانی محرک‌های التهاب را در بستر رگ القا می‌کند: مهاجرت نوتروفیل‌ها و بیان مولکول‌های چسبنده



شکل ۲: ساختار شماتیک اینتگرین‌ها

سوپر فامیلی ایمنوگلوبولین:

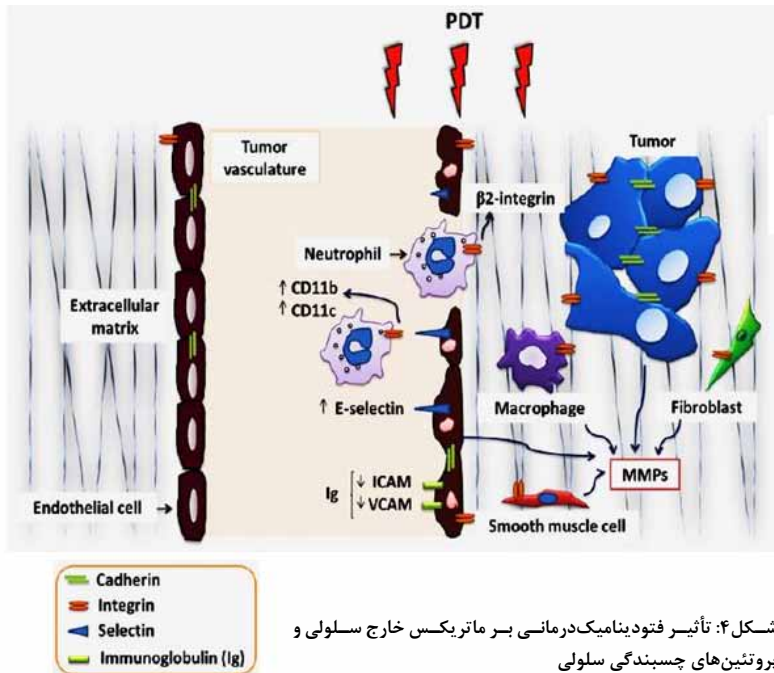
مولکول‌های چسبان بین سلولی (ICAM)

این مولکول‌ها اعضای خانواده ایمنوگلوبین‌ها هستند که در سطح لومینال سلول‌های اندوتلیال لنفوسیت‌ها و مونوسیت‌ها بیان می‌شوند. اینتگرین‌ها روی سطح لوکوسیت‌ها بیان می‌شوند و به مولکول ICAM-1 سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند و مولکول‌های چسبان پایدارتری را در جایگاه التهاب بافت فراهم می‌کنند. این اتصال، لوکوسیت‌ها را قادر می‌سازد تا در طول رگ‌های اندوتلیال مهاجرت کنند و بافت‌های زیری داخل شوند [۱۸]. در کنار ICAM-1، اینتگرین‌های لوکوسیت‌ها گلیکوپروتئین‌های سطح سلول‌های اندوتلیال به نام سلکتین‌ها متصل می‌شوند. همان‌طور که اشاره شد P-سلکتین یکی از مولکول‌های چسبان مهم است که به لوکوسیت‌ها متصل می‌گردد و E-سلکتین تنها بر روی اندوتلیوم ملتهب بعد از فعال شدن با سایتوکین‌های التهابی یا اندوتوکسین‌ها بیان می‌شود [۱۹].

مولکول‌های چسبان عروقی (VCAM)

این مولکول‌ها اعضای خانواده ایمنوگلوبین‌ها هستند که بر سطح لومنی سلول‌های اندوتلیال در طول التهاب بیان می‌شوند

مطالعات Runnels و همکاران نشان داد که فتودینامیک درمانی با نروپورفیرین بر روی خصوصیات بقای سلول‌های توموری تأثیر دارد. به صورتی که بعد از فتودینامیک درمانی، اینتگرین‌های دارای $\beta 1$ عملکرد خود را از دست می‌دهند و الگوهای متفاوتی را روی سطح سلول نشان می‌دهند و کمتر به صورت پلاک‌های چسبنده سطحی دیده می‌شوند. لازم به ذکر است که این تغییرات به دلیل اتصال مستقیم حساسگر نوری به رسپتور مولکول اینتگرین در جایگاه‌های میان کنش با ماتریکس خارج سلولی نمی‌باشد. این تغییرات به دلیل کاهش قابلیت اینتگرین در اتصال به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی به ویژه کلاژن، فیبرونکتین، لامین و فیبرونکتین در حالت *In vitro* و *In vivo* می‌باشد [۱۱]. مطالعه دیگری نشان داد که حلقه A مونواسید مشتق بنزوفیرین در PDT در قابلیت اتصال فیبروبلاست‌ها به ماتریکس‌های خارج سلولی بدون تغییر در بیان اینتگرین، تداخل ایجاد می‌کند [۱۴]. علاوه بر این، مطالعات نشان داد که PDT با فتوفیرین منجر به چسبیدن لوکوسیت‌های چندهسته‌ای به دیواره رگ‌های نرمال در مقایسه با رگ‌های توموری می‌شود [۱۵]. علی‌رغم چسبندگی نوتروفیل‌ها به دیواره رگ‌ها بعد از فرآیند PDT در حالت *In vivo* بیان P-سلکتین (یکی از مولکول‌های مهم چسبندگی که به لوکوسیت‌ها متصل می‌شود)



شکل ۴: تأثیر فتودینامیک درمانی بر ماتریکس خارج سلولی و پروتئین‌های چسبندگی سلولی

پروتئوگلیکان‌ها و فتودینامیک درمانی

پروتئوگلیکان‌ها گروهی از گلیکوکائز و گه‌ها هستند که ساختار آن‌ها حاوی یک هسته پروتئینی است که با اتصال کوالان به یک یا چند پلیمر خطی از واحدهای تکرارشونده دی‌ساکاریدها متصل شده است و گلیکوزآمینوگلیکان نامیده می‌شود.

این ترکیبات بر روی 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 عبارت‌اند از: کندروایتین‌سولفات، درماتان سولفات، هیپران سولفات و هیالورونان [۲۷]. اطلاعات مربوط به اثر PDT بر روی پروتئوگلیکان‌ها بسیار کم می‌باشد. مشخص شده است که در سلول‌های adventitial آسیب‌دیده موشی تحت درمان با PDT 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 ارتباط‌دهنده شیمیایی و فتودینامیک درمانی

سایتوکین‌ها:

سایتوکین‌ها پروتئین‌ها یا گلیکوپروتئین‌هایی با وزن مولکولی کم

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 تک‌لایه 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 به نام 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 بر روی کادهرین‌ها مطالعه شده است و مشخص شده است که در طول سرطان چسبندگی با واسطه E-کادهرین‌ها کاهش می‌یابد [۲۴].

با بررسی منابع مختلف مشخص شده است که اثر PDT بر روی 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 دوز‌های تیمار بستگی دارد (شکل ۴ [۲۵]).

شده است [۳۶ و ۳۷]. 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 مشتق شده از اپی‌تلیوم رنگدانه‌ای (PEDF) در نواحی تیمار شده اندوتلیال رگی بیشتر بیان شده‌است در حالی که 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].

پروستاگوانوئیدها و فتودینامیک درمانی:

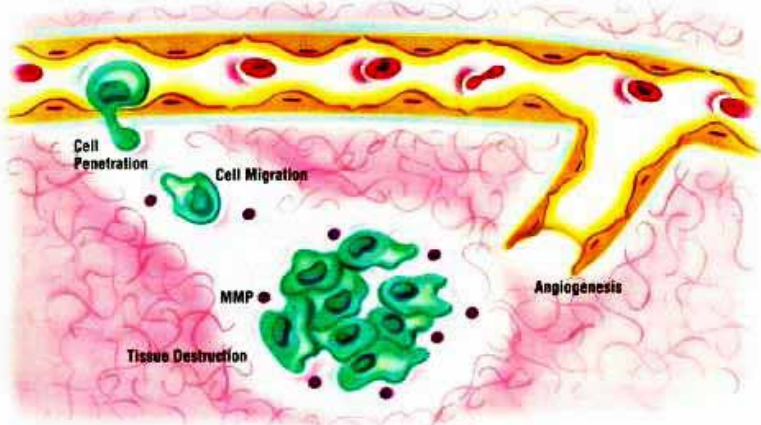
پروستاگوانوئیدها متابولیت‌های سیکلواکسیژناز (COX) آراشیدونیک‌اسیدها هستند و وظایف متعددی را در بدن به عهده دارند. COX یک آنزیم کلیدی در تبدیل آراشیدونیک‌اسید به لیپیدهای فعال زیستی شامل پروستاگلاندین و ترومبوکساین می‌باشد [۴۱]. دو ایزوفرم از COX شامل COX₁ و COX₂ به وسیلهٔ ژن‌های جداگانه‌ای کد می‌شوند و نقش‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مهمی را ایفا می‌کنند. COX₁ به طور معمول در اغلب سلول‌ها بیان می‌شود و در عملکردهای هموستاتیک نقش دارد در حالی که COX₂ در پاسخ به التهاب و میتوز نیز بیان می‌شود. یک سری از مهارکننده‌های اختصاصی COX₂ مثل celecoxib در درمان پوکی استخوان، آرتروز و مایگروتوئید و دردهای پس از جراحی مؤثر هستند. تحقیقات نشان داده است که فعالیت COX₂ در پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها درگیر است [۴۲]. از طرفی، مهارکننده‌های COX₂ می‌توانند رشد تومور را کم کنند و این عملکرد منجر به استفادهٔ درمانی مهارکننده‌های اختصاصی COX₂ در درمان تومورها شده است. مشخص شده است که PDT منجر به بیان طولانی COX₂ در مدل تومور فیبروسارکوما موشی و ترکیب PDT با مهارکنندهٔ COX₂، NS-398، پاسخ‌دهی به تومور را بدون برانگیختگی نوری در سلول‌های نرمال افزایش می‌دهد [۴۳]. اخیراً اثر ترکیبی PDT با celecoxib بر روی مدل کارسینوما پستان موش مطالعه شده است و مشخص گردید این ترکیب منجر به افزایش طولانی مدت بقا می‌گردد. نتایج نشان داد که مهارکنندهٔ COX₂ آپاتوز از طریق 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 قابل توجهی در سیتوتوکسیسیته و آپاتوز از طریق PDT را در سلول‌های کارسینوما پستان موش القاء می‌کند. PDT شکست آنزیم PARP، تجزیهٔ BCL-2 و قطعه‌قطعه شدن DNA (پارامترهای مرتبط با آپاتوز) را القاء می‌کند که تمامی این فرآیندها با ترکیب PDT با celecoxib و NS-398 افزایش می‌یابد. این

هستند که توسط گلبول‌های سفید یا دیگر سلول‌ها در پاسخ به تعدادی از محرک‌ها ترشح می‌شوند. این پروتئین‌ها در گسترش سلول‌های مؤثر ایمنی در طول پاسخ ایمنی شرکت دارند. رهایی بسیاری از سایتوکین‌های التهابی در فرآیند PDT گزارش شده‌است و فاکتورهای مثل فاکتور نکروز کنندهٔ تومور (TNF α) و اینترلوکین‌ها نقش مهمی در کارایی فرآیند PDT ایفا می‌کنند [۲۹]. بیان بالای IL-6 در PDT با فتوفورین بر روی سلول‌های سرطانی HeLa و سلول‌های EMT6 مشاهده شده است [۳۰]. در مطالعهٔ دیگری، PDT با هایپرسیپین میزان mRNA در سلول‌های سرطانی کارسینوما nasopharyngeal کم‌تمایز یافته را در مقایسه با سلول‌های تمایز یافته‌تر افزایش داد [۳۱]. مشخص شده است که PDT با واسطهٔ فتوفورین بر تومورهای التهاب سلولی همراه با افزایش 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 ایمنوژنیسیتهٔ تعدادی از سلول‌های توموری را با افزایش مقدار اینترفرون گامای ترشح شده توسط سلول‌های طحال افزایش دهد [۳۳]. بنابراین فرآیند PDT پاسخ ایمنی میزبان را تقویت می‌کند. با مطالعات صورت گرفته بر روی سلول‌های کارسینوما تیمار شده با مشتقات بنزوپورفیرین و در ادامه با دوزهایی از اشعهٔ X، واکسن از فرآیند PDT تولید گردید. سلول‌های واکسن بعد از یک ساعت تیمار و در مخلوطی با سلول‌های دندریتیک بازاریبی شدند. از طرف دیگر مطالعات Jee و همکاران مشخص نمود که بیان بالای اینترلوکین-۶ در سلول‌های بازال کارسینوما انسانی تحت درمان با ALA و فرآیند PDT فعالیت آنتی‌آپاتوزی را افزایش می‌دهد. مطالعات بسیار زیادی نشان داده است که برای مثال اینترلوکین-۶ به عنوان یک فاکتور رشد برای بسیاری از تومورها عمل می‌کند [۳۴]. به عبارت دیگر، PDT با کاهش در عملکرد اینترلوکین-۶ و دیگر رسپتورهای سایتوکین از وقوع اثرات پیش‌بینی شدهٔ سایتوکین در سلول جلوگیری می‌کند. اثرات واقعی در کاهش یا افزایش بیان سایتوکین‌ها در فرآیند PDT نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد اما، وقوع و ادامهٔ سرطان به نوعی با عملکرد پلی‌مورفیس ژن‌های سایتوکین‌ها و تغییر در بیان سایتوکین‌های التهابی در ارتباط است [۳۵].

فاکتورهای رشد و رسپتورهای فاکتورهای رشد:

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 از 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 تیمار شده با PDT در حالت In vivo و In vitro دیده

مورگی و به‌کارگیری VEGF در محیط اطراف تومور در ارتباط است. در مورد ارتباط MMP-9 با پاسخ‌دهی فرآیند PDT نیاز به مطالعات بیشتری دارد [۵۰] (شکل ۵۱).



شکل ۵: نقش ماتریکس متالوپروتئیناز در متاستاز و رگ‌زایی سلول‌های توموری

بحث و نتیجه‌گیری

شواهد مختلف نشان می‌دهد که ترکیبات مختلف در محیط اطراف تومور در کارایی شیمی‌درمانی و رادیوتراپی و همچنین فرآیند PDT وظایف مهمی ایفا می‌کنند. محیط اطراف تومور از سلول‌های سرطانی و بافت همبند و همچنین بسیاری از سلول‌های میزبان شامل سلول‌های اندوتلیال، لوکوسیت‌های التهابی (ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) تشکیل شده است.

فتودینامیک‌درمانی به‌عنوان یکی از روش‌های درمان سرطان دارای مزایای شاخصی نسبت به دیگر روش‌های درمانی است و همین امر موجب پیشرفت و تحقیقات گسترده در این زمینه شده است. بررسی اثر فتودینامیک‌درمانی به‌دلیل پیچیدگی محیط اطراف تومور، مرگ پیچیده و همچنین سیگنالینگ سلول مقاوم‌شده مشکل می‌باشد. روش فتودینامیک‌درمانی می‌تواند براساس نوع حساسگر نوری، دوزهای نور و منابع نوری پروتکل‌های متعددی داشته باشد.

افزایش کارایی این روش درمانی یکی از مسائل مهم است و به‌همین دلیل بررسی‌های متعددی در این زمینه لازم می‌باشد. مطالعات مختلف نشان داده است که فرآیند فتودینامیک‌درمانی می‌تواند ماتریکس خارج سلولی را تغییر دهد. برای مثال PDT تغییرات در کلاژن ماتریکس را القاء می‌کند. ماتریکس خارج سلولی برای چیدمان بافتی در ارگان‌سبم‌های چندسلولی حیاتی است. همراه با فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها، کلاژن سیگنال‌های مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی برای مثال مهاجرت و چسبندگی سلول، مرگ، تمایز و تکثیر سلول فراهم می‌کند.

نتایج در تطابق با یافته‌های حاصل از ترکیب مهارکننده‌های COX₂ با شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی می‌باشند [۴۴].

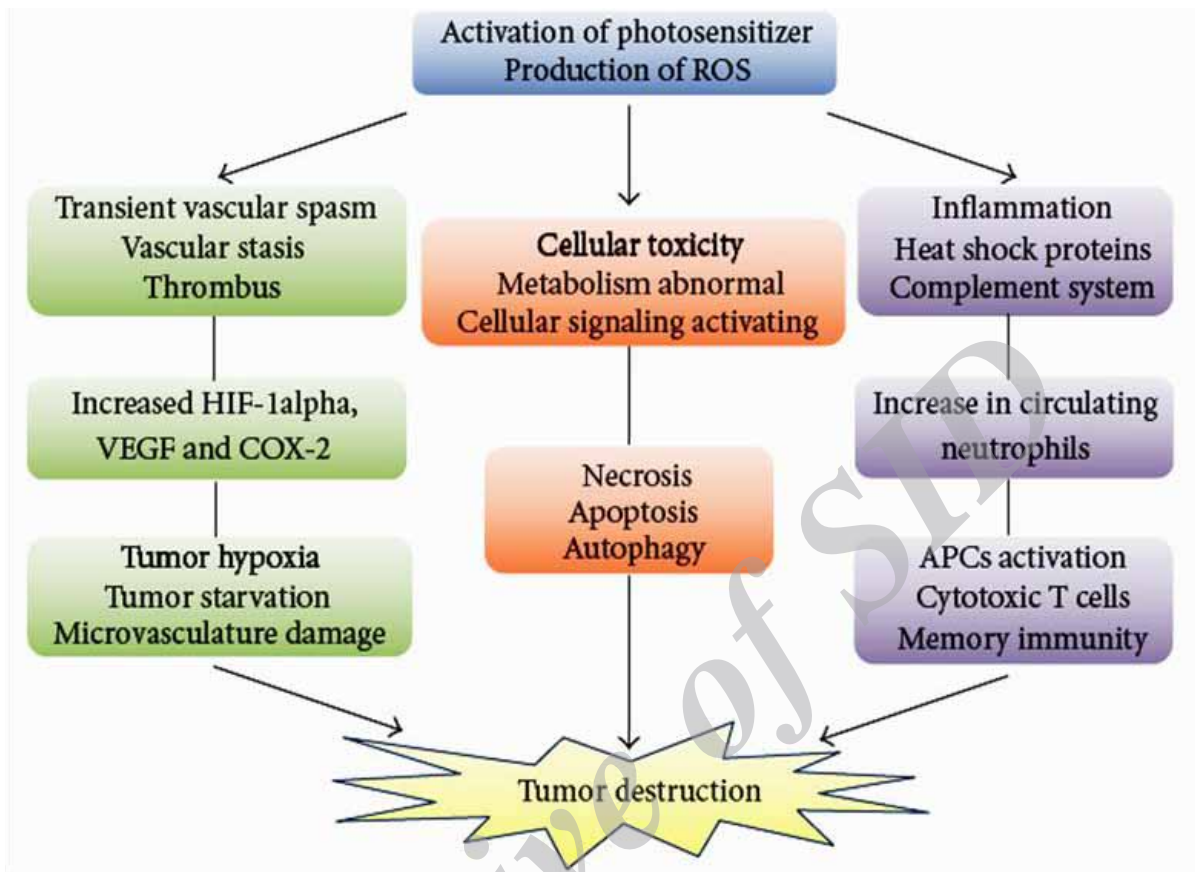
تحقیقات نشان داده است که تیمار سلول‌های توموری با فتوفرین در فرآیند PDT منجر به رهاسازی پروستاگلندین‌ها شامل پروستاگلاندین E₂ (PGE₂)، پروستاگلین و ترومبوکساین و همچنین پروتئینی درگیر در چسبندگی پلاکت و تجمع آن می‌شود [۴۵].

مطالعه دیگری نشان داده است که PDT منجر به افزایش بیان COX₂ همراه با افزایش سنتز PGE₂ می‌گردد ولی بیان مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئیناز را مهار می‌کند [۴۶ و ۴۷]. به‌طور کلی مطالعات در این زمینه نشان می‌دهد که کاربرد هم‌زمان PDT با مهارکننده‌های COX₂ می‌تواند در درمان کارسینومای پوستی، دهانی و دیگر تومورها مؤثر باشد.

ماتریکس متالوپروتئینازها و فتودینامیک‌درمانی:

رشد تومور به تشکیل و افزایش رگ‌های خونی جدید و همچنین تخریب ماتریکس خارج سلولی وابسته است. شواهد متعددی در ارتباط با بیان ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) و این فرآیند وجود دارد [۴۸]. MMPs اعضای خانواده آنزیم‌های دارای روی هستند که در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی فعالیت می‌کنند. MMPs جزء دسته اندوپپتیازها می‌باشند. تعدادی از این آنزیم‌ها در محیط اطراف تومورها دیده شده‌اند که در رگ‌زایی و گسترش تومور نقش دارند. به‌طور کلی پروتئین‌های ترجمه‌شده به‌صورت غیر فعال یا پروآنزیم بیان می‌شوند و به شکست پروتئولیتیک برای فعال شدن به یک پروتئیناز فعال نیاز دارند. در تومورها اغلب توسط سلول‌های استروما و ماکروفاژها بیشتر از سلول‌های توموری بیان می‌گردند. فعالیت درون‌تنی MMPs به‌وسیله مهارکننده‌های بافتی درون‌زا یا TIMPs تنظیم می‌گردد. تعادل در بیان و فعال‌سازی TIMPs و MMPs منجر به تغییراتی در رشد تومور می‌گردد. یافته‌ها نشان می‌دهد که MMP-9 نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌دهی فرآیند PDT دارد [۴۹]. MMP-9 (ژلاتیناز-B) می‌تواند ماتریکس خارج سلولی، غشاء، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های متصل به فاکتور رشد را تجزیه کند. مطالعات نشان می‌دهد که درمان تومورهای موشی با PDT بیان بالایی از MMP-9 و القاءکننده MMP-9 خارج سلولی (EMMPRIN) همراه با کاهش در بیان TIMP-1 را القاء می‌کند [۴۹].

MMP-9 در سلول‌های میزبان در محیط اطراف تومور و نه در خود سلول‌های تومور بیان می‌گردد. تحقیقات نشان داده‌است که گروهی از مهارکننده‌های MMP، prinomastat، پاسخ PDT در درمان تومور را بدون اثر بر روی سلول‌های نرمال پوست افزایش می‌دهد. شواهد نشان می‌دهد که MMP-9 با رگ‌زایی تومور از طریق ساخت شبکه‌های



شکل ۶: مسیریابی که PDT از طریق آن‌ها منجر به مرگ سلولی و تخریب تومور می‌گردد. اثرات ضد توموری PDT شامل سه مکانیسم اصلی می‌باشد: کشتن مستقیم سلول‌های توموری، تخریب رگ و فعال نمودن سیستم ایمنی.

سلولی، تخریب ماتریکس خارج سلولی، تغییر در مسیرهای اتوفاژی تومور و افزایش ایمنی ضد تومور، تعدادی از راه‌کارهای مؤثر در بهبود روش فتودینامیک درمانی می‌باشند. به‌علاوه ترکیب روش فتودینامیک درمانی با روش‌های درمانی دیگر مثل شیمی درمانی و رادیوتراپی یکی از روش‌های جالب برای بهبود عملکرد فتودینامیک درمانی بر روی تومورها می‌باشد.

در این مقاله مروری اثرهای PDT بر ماتریکس خارج سلولی و ملکول‌های مرتبط با آن مثل ملکول‌های چسبان، ماتریکس متالوپروتئیناز، فاکتورهای رشد و میانجی‌های ایمنولوژیکی و همچنین مکانیسم‌های سلولی و ملکولی که می‌توانند در بالابردن کارایی فتودینامیک درمانی مؤثر باشند، مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۶ [۴]). تغییر در چسبندگی

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 $\beta(1)$ 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, Vanderplassen 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, Foutier 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, Fungalo 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.