

## An Overview of the Various Roles and the Effect of Cathepsin D in the Microenvironment of Various Tumors

Saeed Pirmoradi<sup>1\*</sup>

1- PhD in Biochemistry, Basic Sciences, Department of Biochemistry, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

E-mail: [pirmoradi150@gmail.com](mailto:pirmoradi150@gmail.com)

Received: 28 June 2023

Accepted: 7 Sep 2023

### Abstract

**Introduction:** Cancer is still a major and leading health problem worldwide. Lack of early detection, chemoresistance and cancer recurrence mean that extensive research and development is needed in this area.

**Methods:** This review study was conducted based on the Prism protocol and searching in international databases (PubMed, Google Scholar, Science). According to the desired strategy, all articles published in English until September 2022 were evaluated using the keywords "microenvironment", "cancer" and "cathepsin D" and the combination of these search words and selected articles with the PRISMA checklist.

**Results:** The complexity of the tumor microenvironment in the biological environment creates greater challenges for safe, selective and targeted treatments. Existing strategies such as chemotherapy, radiotherapy and anti-angiogenic treatments improve the survival of patients without disease progression and moderately, however, they are all associated with side effects. Therefore, targeting potential candidates in the microenvironment, such as extracellular cathepsin D (CathD), which plays an important role in the development of breast and ovarian cancer, can be a breakthrough in cancer treatment, especially with the use of new therapeutic methods such as immunotherapy and nanotechnology-based therapy.

**Conclusions:** Finally, in this review study on CathD, the general conclusion was that this compound can be carefully investigated by researchers as a pro-cancer agent and specifically as a pro-angiogenic agent that functions functionally in the tumor microenvironment. Therefore, possible ways to target this protein as a new therapeutic target compound are discussed and reviewed in research works based on laboratory and clinical processes

**Keywords:** Tumor microenvironment, Cathepsin D, Cancer, Immunotherapy.

## مروری بر بررسی نقش های مختلف و نحوه اثرگذاری کاتپسین D در ریزمحیط تومورهای گوناگون در جهت دستیابی به استراتژیهای درمانی جدید

سعید پیرمرادی<sup>\*۱</sup>

۱- دکتری بیوشیمی، علوم پایه، گروه بیوشیمی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.  
ایمیل: pirmoradi150@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۶/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۷

### چکیده

**مقدمه:** سرطان همچنان یک مشکل عمده و پیشرو سلامت در سراسر جهان است. عدم تشخیص زودهنگام، مقاومت شیمیایی و عود سرطان به این معنی است که تحقیقات و توسعه گسترده در این زمینه مورد نیاز است.

**روش کار:** این مطالعه مروری بر اساس پروتکل پریزما و جستجو در پایگاه های بین المللی (PubMed, Google Scholar, Science) انجام شد. با توجه به استراتژی مورد نظر تمام مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی تا سپتامبر ۲۰۲۲ با استفاده از کلمات کلیدی «میکرومحیط»، «سرطان» و «کاتپسین D» و ترکیب این کلمات جستجو و مقالات انتخاب شده با چک لیست PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:** پیچیدگی ریزمحیط تومور در محیط زیستی، چالش های بزرگ تری را برای درمان های ایمن، انتخابی و هدفمند داشتن ایجاد می کند. استراتژی های موجود مانند شیمی درمانی، رادیوتراپی و درمان های ضد رگ زایی، بقای بیماران را بدون پیشرفت بیماری و به طور متوسط بهبود می بخشد اما با این حال همگی آنها با عوارض جانبی همراه هستند. بنابراین هدف قرار دادن کاندیداهای بالقوه در ریزمحیط، مانند کاتپسین D خارج سلولی (CathD) که نقش مهمی در ایجاد سرطان سینه و تخمدان دارد می تواند پیشرفتی در درمان سرطان به ویژه با استفاده از روش های درمانی جدید مانند ایمونوتراپی و درمان مبتنی بر فناوری نانو باشد.

**نتیجه گیری:** در نهایت در این کارمطالعاتی مروری بر روی CathD نتیجه کلی بدین گونه بود که این ترکیب می تواند به عنوان یک عامل پیش سرطانی و به طور خاص یک عامل پیش رگ زایی که به صورت عملکردی در ریزمحیط تومور عمل می کند مورد بررسی دقیق محققین قرار گیرد. بدین خاطر راه های ممکن برای هدف قرار دادن این پروتئین به عنوان یک ترکیب هدف درمانی جدید در کارهای تحقیقاتی مبتنی بر فرایندهای آزمایشگاهی و بالینی مورد بحث و بررسی قرار می گیرد.

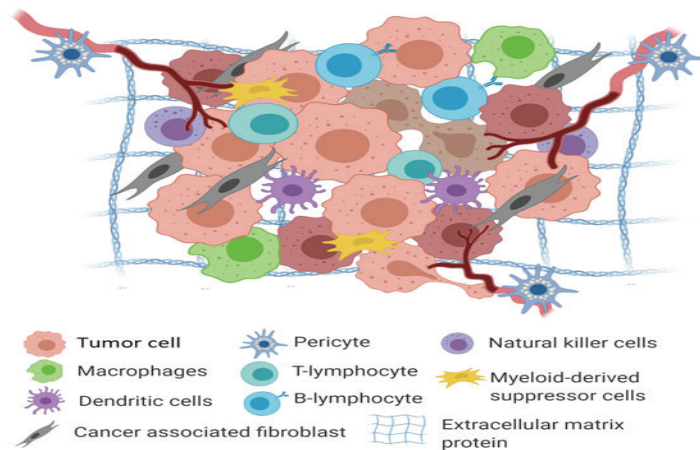
**کلیدواژه ها:** میکرومحیط تومور، کاتپسین D، سرطان، ایمونوتراپی.

### مقدمه

در سراسر جهان، بیش از ۲,۲۸ میلیون مورد جدید سرطان سینه و تخمدان دارای ریسک مرگ تشخیص داده می-شود [۱-۲] که مقابله با آنها این دو سرطان اصلی برای پزشکان و محققان یک کار دلهره آور است. تا سال ۲۰۲۵ احتمال تخمین افزایش تا بیش از ۲۰ میلیون سالانه سرطان زده میشود که این آمار محققان را وادار به تسریع تحقیقات برای کشف اهداف جدیدتر و توسعه

ترکیبات درمانی قوی تر برای غلبه بر مقاومت دارویی و همچنین ریشه کن کردن سلول های سرطانی از محیط زیستی کرده است [۳]. با این حال، این بیماری به دلیل عدم تشخیص زودهنگام، پیچیدگی بیولوژیکی ذاتی و تقاضاهای بالا برای طراحی داروهای ایمن و انتخابی برای محدود کردن رشد تومور به عنوان یک چالش جهانی هنوز باقی مانده است [۴]. اگرچه محققان درک بسیار بهتری از بسیاری از ویژگی های سرطان دارند [۵] اما هنوز سیستم های پیچیده ای که به تومورها اجازه تشکیل

ماتریکس خارج سلولی (ECM) و آنزیم‌های بازسازی‌کننده ECM که تغییراتی را به سمت یک پاسخ پرتومورفوژنیک‌تر از سلول‌های اطراف ایجاد می‌کنند را ترشح می‌کنند [۶]. به عنوان مثال، CAFs، پری‌سیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال (ECs) از ریز عروق موضعی و سلول‌های تومور، طیف وسیعی از آنزیم‌ها را ترشح می‌کنند که به طور موثر ECM اطراف را تخریب می‌کنند و اجازه می‌دهند تا سلول‌های تومور به بافت میزبان و EC‌های میکروواسکولار مهاجرت کنند و یک منبع خونی جدید برای تغذیه تومور در حال رشد را تشکیل دهند [۸]. طی چند دهه گذشته، کاتپسین‌های آسپارتیل به‌ویژه کاتپسین D (CathD)، به دلیل حضور خارج سلولی‌شان در ریزمحیط‌های توموری توجه بیشتری را به خود جلب کرده‌اند و نقش‌های گزارش شده از آن در توسعه و متاستاز تومور بیانگر پتانسیل آن به عنوان اهداف درمانی می‌باشد [۹].



شکل ۱: تصویری از اجزای سلولی ریزمحیط توموری (۷)

و همکاران بیان و ترشح بیش از حد CathD را در بافت سرطانی و آسیب بیماران مبتلا به سرطان تخمدان گزارش دادند [۱۳] که پاسخ‌های پیش‌رگ‌زایی را مانند تکثیر، مهاجرت و تشکیل لوله‌های رگ‌زایی در EC‌های میکروواسکولار اومتال موضعی، افزایش می‌دهد [۱۰]. بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در حال حاضر در سایر انواع سرطان از جمله ریه، پروستات، آندومتر، گلیوم بدخیم و ملانوم نشان داده شده است و این پروتئین به عنوان یک بیومارکر پیش‌آگهی‌دهنده در سرطان پستان [۱۴] و یک نشانگر بالقوه در پیش‌بینی و پیش‌آگهی آدنوکارسینوم آندومتر در نظر گرفته می‌شود. این داده‌ها اهمیت تحقیقات بیشتر در مورد جنبه‌های بیولوژیکی

می‌دهند باید حل شوند. این ارتباطات پیچیده بین اجزای سلولی و غیر سلولی اندام‌های میزبان است که تحت تأثیر سلول‌های توموری به ایجاد فضایی برای رشد غیرقابل کنترل تومورها، حمله به بافتهای محلی، فرار از تخریب موضعی توسط سیستم ایمنی و تحریک رگ‌زایی و متاستاز کمک می‌کند [۶]. این محیط تازه تشکیل شده که در آن تومورها می‌نشینند و رشد می‌کنند، به عنوان ریزمحیط تومور شناخته می‌شود (شکل ۱). تعدادی از سلول‌ها مانند فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAF)، سلول‌های ایمنی، سلول‌های چربی، سلول‌های عصبی غدد درون‌ریز، خون و شبکه‌های عروقی لنفاوی و سلول‌های تومور به ساخت این جایگاه کمک می‌کنند [۷]. هنگامی که تومورها در این ریزمحیط هیپوکسیک شروع به رشد می‌کنند هم فاکتورهای رشد موثر در تومور و هم ضد تومور شامل سیتوکین‌ها، وزیکول‌های خارج سلولی، پروتئین‌های

CathD یک اندوپروتئیناز آسپارتیک است که در تمام بافت‌های انسانی بیان می‌شود. در لیزوزوم‌ها قرار دارد و پروتئین‌های غیرعملکردی را از نظر پرتئولیتیکی تجزیه می‌کند CathD. در فرآیندهای بیولوژیکی ضروری مانند توسعه و حفظ هموستاز بافتی که در آن اعتقاد بر این است که آنزیم‌ها خارج از محیط اسیدی خود به صورت پرتئولیتیکی عمل می‌کنند درگیر است [۱۱]. بنابراین، اختلال در بیان و یا عملکرد CathD با آسیب‌هایی مانند تصلب شرایین، اختلالات عصبی، پوستی و سرطان مرتبط است [۱۲]. همچنین CathD که از سلول‌های تومور به فضای خارج سلولی ترشح می‌شود نقش مهمی در تهاجم و متاستاز سرطان پستان دارد. در یک بررسی وینارسکی

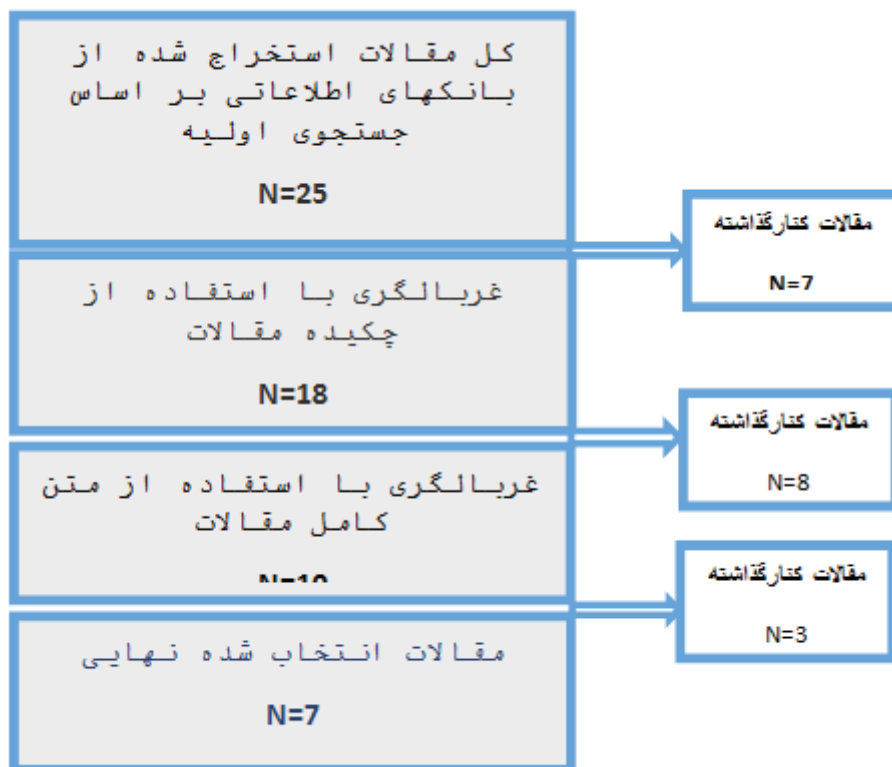
## سعید پیرمرادی

بررسی و مطالعه عنوان مقالات و مستندات جستجو شده، مقالات منتخب، براساس چکیده مورد بررسی مجدد قرار گرفته و سپس با مطالعه اجمالی متن کامل مطالعات انتخاب شده بر حسب چکیده، مقالات نهائی برای ورود به مطالعه انتخاب گردید. در گام نهایی کیفیت مقالات استخراج شده متناسب با نوع مطالعه با استفاده از چک لیست های PRISMA مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از غربالگری مقالات با بررسی خلاصه و اصل مقالات، کلیه مقالاتی که دارای معیارهای ورود به پژوهش بودند، وارد ارزیابی و آنالیز نهایی شدند. همچنین تعدادی از مقالات بخاطر نداشتن دیتاهای کافی و مناسب و تکراری بر اساس پروتکل پریزما حذف شدند و در نهایت ۷ مقاله با کیفیت مناسب برای ورود به مطالعه انتخاب شدند که شاکله اصلی مقاله و تفسیر و تشریح اطلاعات گردآوری شده بر مبنای آنها صورت گرفت.

و هدف درمانی CathD در توسعه سرطان را برجسته می کند که ما در ادامه به شرح برخی از این تغییرات بر پایه ژنتیک و نحوه پردازش و میزان بیان و فرایندهای عملکردی کاتپسین D بر جنبه های مختلف بیماریزایی در حوزه سرطان می پردازیم.

## روش کار

این مطالعه یک مطالعه مروری کلاسیک با جستجوی کلید واژه های سرطان، میکرومحیط تومور، کاتپسین D، آنژیوژنز، MAP کینازها، ایمونوتراپی و ترکیب احتمالی آنها و سایر کلید واژه های مرتبط با موضوع در بانکهای اطلاعاتی در دسترس مانند ساینس دایرکت، اسکوپوس، پاب مد و دیگر پایگاههای اطلاعاتی بدون محدودیت زمانی تا سال ۲۰۲۲ انجام شد. در این مطالعه تعداد ۲۵ مقاله لاتین با تایید نویسنده مسوول وارد مطالعه شدند در ادامه مطالعه، بعد از



نمودار ۱: فلوجارت جستجو، غربالگری و انتخاب مقالات

حاوی نیچ هایی (Niche) هستند که در آن سلول های سرطانی، فیبروبلاست، لنفوسیت ها و سلول های ایمنی و بسیاری فاکتورهای دیگر مانند کاتپسین D ساکن هستند، بدین خاطر آنها نقشی کلیدی در توسعه، تمایز، بقا و

## یافته ها

آغاز قرن جدید، پیشرفت های جدید در تحقیقات سرطان، از جمله گسترش دانش در مورد میکرومحیط های تومور (TME) را ارائه داد. از آنجا که میکرومحیط های تومورها

نشان داد که جهش های مادرزادی در ژن CathD منجر به تولید یک پروتئین غیر فعال آنزیمی میکند که منجر به ایجاد بیماری تخریب عصبی در سگ ها و انسان می شود. در یک مطالعه اخیر، ارتباطی بین کمبود CathD و بیماری پارکینسون نشان داده شد [۱۸]. جالب توجه است که افزایش بیان و فعالیت CathD در سلول های قلبی با نارسایی قلبی در موش های ماده پس از زایمان مرتبط است [۱۹]. سطوح بالاتر CathD همچنین با افزایش آپوپتوز در مخچه ارتباط دارد که این امر ممکن است در پاتوژنز اوتیسم نقش داشته باشد [۲۰]. سایر عملکردهای CathD مربوط به فعالیت عملکردی آن مانند، برش پروتئین های درون سلولی مرتبط با متابولیسم ناشی از CathD، فعال سازی و تخریب هورمون های پلی پپتیدی و فاکتورهای رشد مانند پلاسمینوژن، پرولاکتین، اندوستاتین، استروکلسین، تیروگلوبولین، پروتئین های اتصال دهنده به فاکتور رشد شبه انسولین (IGFBP) و کموکاین بافت لنفاوی ثانویه (SLC)؛ فعال سازی پیش سازهای آنزیمی CathL، CathB، و ترانس گلوتامیناز ۱ و پردازش فعال کننده ها و مهارکننده های آنزیم پروزایپوزین و سیستاتین C نیز مشاهده شده است. اگرچه CathD عمدتاً در لیزوزوم عمل می کند اما در دو دهه اخیر نقش آن در فضای خارج سلولی به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. CathD تحت برخی شرایط، pCathD/CathD می تواند از مسیر هدف گیری معمولی وابسته به ER/Golgi فرار کند و از سلول ها ترشح شود. بنابراین پروتئین در سیتوزول تجمع می یابد و متعاقباً ترشح می شود. اما مکانیسم ترشحاتی با این حال تا حدودی یک راز باقی مانده است. اعتقاد بر این است که افزودن گروه های کربوهیدرات به CathD در طی اصلاحات پس از ترجمه ممکن است سرنوشت آن را تعیین کند. به عنوان مثال، تونیکاماسین، یک مهارکننده گلیکوزیلاسیون، شکلی غیر گلیکوزیله از CathD را تولید کرده که از سلول های کبدی کشت شده ترشح می شود که این نشان می دهد ساختارهای کربوهیدراتی مرتبط با آنزیم لیزوزومی ممکن است نقش مهمی در هدایت این آنزیم ها داشته باشند. جالب توجه است که CathD در عرق انسان از نظر پروتئولیتیکی در pH=۵.۵ فعال است [۲۱] که این در جهت با شواهد فزاینده در پاتولوژی هایی مانند سرطان که خارج سلولی هستند می باشد.

#### بیان CathD در سرطان

تکثیر سلول های سرطانی ایفا می کنند. در طول پیشرفت سرطان، میکرومحیط های تومور نیز به طور مداوم در حال تغییر و تکامل هستند که این باعث می شود تا سلول های سرطانی بتوانند خود را با شرایط جدید سازگار کنند که در ادامه در این کار مطالعاتی به بررسی تفصیلی یکی از این موارد بنام کاتپسین D پرداخته شده است. فرایند سنتز این ترکیب (CathD) در مسیر معمولی شبکه آندوپلاسمی / گلژی تنظیم می شود. پس از سنتز در شبکه آندوپلاسمی خشن به عنوان پیش پروکاتپسین D غیرفعال (۴۳ کیلو دالتون) شکافته و گلیکوزیله می شود تا پروکاتپسین (pCathD) ۵۲ کیلو دالتون حاوی دو الیگوساکارید متصل به انتهای N تغییر داده شده با باقیمانده های مانوز ۶-فسفات (M۶p) در اتصال با امینواسیدهای اسپارازین ۷۰ و ۱۹۹ تشکیل شود. سپس پروکاتپسین اصلاح شده توسط مسیرهای وابسته به گیرنده (M6p) (M6PR) در مسیر انتقالی به سمت ساختارهای وزیکولی داخل سلولی مانند آندوزوم ها، لیزوزوم ها و فاگوزوم ها قرار می گیرد [۱۵]. پس از ورود به محیط اسیدی آندوزوم دیررس، M6PRs از pCathD جدا می شود و متعاقباً گروه فسفات حذف می شود. برش پروتئولیتیک پروپیتید (pCathD) 44aa ناشی از سیستمین پروتئاز با pH پایین، شکل فعال آنزیم را ایجاد می کند. پروپیتید نقش اساسی در تا کردن، فعال سازی و رساندن پروتئین به لیزوزوم ها دارد [۱۶]. این پیتید که در سلول های سرطانی بیان می شود و از آنها ترشح می شود به عنوان یک فاکتور رشد برای سلول های تومور نیز عمل می کند. فعالیت CathD به شدت در pH=3.5 تنظیم می شود. با این حال، اکنون مشخص شده است که این آنزیم در pH خنثی در سیتوزول سلول های آپوپتوزی و در طول انحطاط نوروفیبریلاری و همچنین در پیشرفت سرطان از نظر پروتئولیتیکی و غیرپروتئولیتیکی فعال است [۱۷].

نقش های فیزیولوژیکی CathD به عنوان پروتئین داخل سلولی و خارج سلولی علاوه بر فعالیت لیزوزومی، CathD همچنین نقش مهمی در رشد جنین ایفا می کند. یک بلوغ تدریجی در سیستم لیزوزومی مشاهده می شود که با افزایش سطح CathD در تمام بافت ها ارتباط دارد. موش های فاقد CathD در طول رشد جنین زنده می مانند اما حدود یک ماه پس از تولد به دلیل تخریب قابل توجه عصبی می میرند که این نشان دهنده نقش اساسی این پروتئین در زیست شناسی رشد است. مطالعات بیشتر

## سعید پیرمادی

که بیان CathD به تدریج با تمایز پیش‌آدیپوسیت‌ها به سلول‌های چربی بالغ هم در انسان و هم در موش ارتباط دارد [۲۳]. اختلال در تنظیم CathD همچنین در افراد چاق و موش‌ها گزارش شده است که نشان‌دهنده نقش قابل توجهی در افزایش چربی توسط CathD است. از آنجایی که سلول‌های چربی نقش حمایتی در روند رشد پستان دارند و مطالعات بالینی، نقش چاقی را در بروز سرطان پستان گزارش کرده‌اند. تحقیقات قبلی در مورد سرطان تخمدان نشان داد که سطح افزایش یافته بیان CathD با افزایش تمایز تومور و با نوع بافت‌شناسی پیشرفته بالینی و به عنوان یک شاخص بدخیمی در سرطان سرورزی تخمدان مرتبط است. [۲۴] و در بیش از ۷۰ درصد از سرطان‌های تهاجمی تخمدان نشان داده شده است که CathD را بیان می‌کنند [۲۵].

اکنون CathD به عنوان یک پروتئین ترشحی اصلی موجود در ریزمحیط سرطان شناخته شده است. در طول دو دهه گذشته مطالعات نشان داده است که بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در بسیاری از انواع سرطان از جمله سرطان تخمدان، سرطان سینه، سرطان آندومتر، سرطان ریه، گلیوما بدخیم، ملانوم و سرطان پروستات (جدول ۱) مشاهده شده است [۲۲]. همچنین در سرطان سینه، CathD به عنوان یک نشانگر مرتبط با متاستاز در نظر گرفته می‌شود. بدینگونه که بیان بیش از حد CathD در سلول‌های سرطان سینه با افزایش خطر متاستاز بالینی و بقای کوتاه در سلول‌های سرطانی بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباط دارد. جالب اینکه افزایش سطح ترشح pCathD نیز در سرم بیماران مبتلا به بدخیمی پستان مشاهده شد. علاوه بر این ماسون و همکارانش برای اولین بار نشان دادند

جدول ۱: دخالت CathD در مراحل پیشرفت تومور در انواع مختلف سرطان (۱۰)

نوع سرطان	میزان متاستازیس	میزان تهاجم	انژیوزنز
سینه	زیاد	زیاد	زیاد
تخمدان	-	-	زیاد
پروستات	زیاد	زیاد	کم
اندومتریال	-	زیاد	-
ملانوسیت	زیاد	زیاد	-
گلیوما	زیاد	زیاد	-
ریه	-	زیاد	-

غشای میتوکندری را فعال می‌کند و منجر به آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری به داخل سیتوزول می‌شود [۲۶] که این فرایند تا حدی توسط پیوستاتین A به تعویق می‌افتد که یک مهارکننده فعالیت پروتئولیتیک CathD است. نقش CathD در القای آپوپتوز آزمایشگاهی زمانی که یک مهارکننده کاسپاز (Z-VAD-FMK) در ترکیب با pepA کاهش قابل توجهی در مرگ سلولی ایجاد کرد بیشتر تایید شد [۲۷]. علاوه بر این تخریب پروتئین تاو توسط یعنی CathD (pH 7) فعال با فعالیت پروتئولیتیکی سیتوزولی در تخریب نوروفیبریلاری آلزایمر گزارش شده است. این مطالعات قویاً نشان می‌دهد که CathD در pH‌های بالاتر از حد مطلوب فعال است [۲۸]. اگرچه می‌توان استدلال کرد که نقش پیش‌آپوپتوز برای CathD درون سلولی ممکن است ضد تومور باشد اما این برخلاف مشاهدات

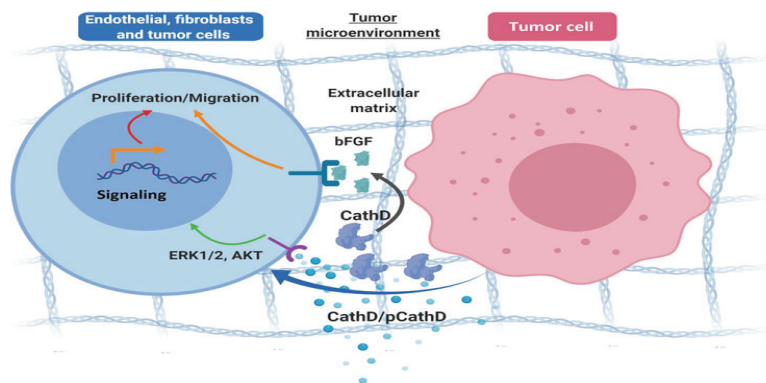
## نقش CathD در پیشرفت تومور

بطور کلی این ترکیب به دو طریق وابسته و غیر وابسته به پروتئولیتیک در پیشرفت تومورها نقش ایفا می‌کند. طی فرایند وابسته به پروتئولیتیک و پس از آنکه مشخص شده است که CathD در ریزمحیط تومور نقش دارد حال تعدادی سوال مطرح می‌شود که چگونه این آنزیم با pH بهینه ۳٫۵ به صورت پروتئولیتیک در حالت خنثی عمل می‌کند. pH‌های مطالعات قبلی نشان داد که CathD نقش سیتوزولی درون سلولی را در pH خنثی در القای آپوپتوز ایفا می‌کند، که این نشان‌دهنده قابلیت پروتئولیتیک آن در pH‌های خنثی یا نزدیک به خنثی است. به دلیل نفوذپذیری غشای لیزوزومی، و ورود آنزیمها به سیتوزول سلول، به طور فعال دمین برهمکنش BH<sup>۳</sup> (Bid) را می‌شکند تا Bid کوتاه شده (tBid) را تشکیل دهد. سپس tBid و ورود Bax به



که نشان داده شده است که در تجزیه انتخابی پروتئین التهابی ماکروفاژ  $MIP-1\beta(CCL4)$ ،  $MIP-1\alpha(CCL3)$  و  $(CCL21)$  (SLC) که به نوبه خود ممکن است بر تولید پاسخ ایمنی ضد تومور، مهاجرت سلول های سرطان سینه یا هر دو فرآیند انسان تأثیر بگذارد نقش ایفا می کند [۳۱]. اگرچه pCathD ترشح شده عموماً از نظر پروتئولیتی غیرفعال در نظر گرفته می شود [۳۲]، اما در ریزمحیط تومور هیپوکسیک و اسیدی این شکل پیش ساز آنزیم ممکن است توسط یک مکانیسم اتوکاتالستی به فرم بالغ تبدیل شود که این فرمی است که قادر به تجزیه پروتئین های ECM است. بنابراین میتواند فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را آزاد می کند. ترکیبی از تخریب پروتئین های ECM و bFGF آزاد شده (شکل ۲) و یک فاکتور رشد پیش پرولیفراتیو به سلول های تومور محلی و ECs اجازه رشد و حمله به بافت میزبان محلی را می دهد و به متاستاز تومور کمک می کند.

مطالعاتی است زیرا نه تنها CathD از سلول های تومور ترشح می شود، بلکه این CathD خارج سلولی ممکن است عملکردهای کلیدی پروتومورزا داشته باشد. برای مثال مشاهده شد که CathD در آزمایش های آزمایشگاهی از سلول های سرطان سینه MCF7 بیش از حد بیان و ترشح می شود که منجر به افزایش رشد تومور و تهاجم در سرطان پستان شد [۲۹]. CathD به طور فعال پروتئین ماتریکس خارج سلولی را در استرومای تومور می شکافد و به سلول های سرطانی اجازه می دهد تا به بافت محلی حمله کنند و فعالیت پلاسمینوژن ترشح شده را تحریک می کند و نیز فعالیت فعال کننده های پلاسمینوژن ترشح شده را با تخریب بازدارنده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ در pH 6.6 شبیه به ریزمحیط تومور تحریک می کند که این فرآیند می تواند یک عامل کمک کننده در راه اندازی یک آبشار پروتئولیتیک باشد که تهاجم و متاستاز سلول های سرطان سینه را تسهیل می کند [۳۰]. جالب توجه است



**شکل ۲: CathD:** ترشح شده از سلول های توموری و نقش سرطانی آن در ریزمحیط تومور. بیان بیش از حد pCathD/CathD منجر به ترشح بیش از حد آن در فضای خارج سلولی توسط سلول های تومور می شود. CathD فعال از نظر پروتئولیتیک، پروتئین های ECM را می شکند و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) را آزاد می کند که رگ زایی را القا می کند. همچنین باعث تکثیر فیبروبلاست ها و تکثیر و مهاجرت EC ها از طریق فعال سازی مسیرهای ERK1/2 و AKT می شود. (۱۵).

اما در شیوه غیرپروتئولیتیک بر اساس یکسری گزارشات مشخص شده که pCathD به عنوان یک میتوزن به عنوان یک لیگاند پروتئینی، به جای آنزیمی، برای تحریک سلول MCF7 از طریق مکانیسم اتوکرین عمل می کند. در سال های اخیر، مطالعات متعددی نقش پیش رگ زایی غیرپروتئولیتیکی را برای CathD هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی نشان می دهند. به عنوان مثال در زونوگرافت (رده سلولی 3Y-Ad12 ترانسفکت شده با نوع وحشی و/یا جهش یافته Asn231 CathD) در یک مدل موش آتیمیک مشخص شد که بیان بیش از حد CathD

در یک مطالعه جدیدتر نشان داده است که هم pCathD و هم CathD بالغ در مهاجرت سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به محل های تومور نقش دارند. سلول های بنیادی مزانشیمی سیتوکین ها و کموکاین هایی ترشح می کنند که هم پاسخ های پیشرو و هم ضد تومور را در ریزمحیط تومور ایجاد می کنند. انتقال این سلول های بنیادی به ریزمحیط تومور ناشی از CathD فرآیند تهاجم بیشتر سلول های تومور را به بافت اطراف تسهیل می کند [۳۳]. این مطالعه همچنین نشان داد که pCathD به عنوان یک محرک قوی مهاجرت MSC عمل می کند.

## سعید پیرمرادی

و هم CathD تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطان سینه، فیبروبلاست‌ها و ECs را به صورت وابسته به پروتئولیتیک و مستقل از پروتئولیتیک القا می‌کنند. در تحقیقی بر روی مسیرهای غیر VEGF بالقوه در القای رگ‌زایی تومور در سرطان تخمدان اپیتلیال (EOC) عوامل ترشحی مانند CathD، CathL و IGFBP7 را هم در شرایط *in vitro* و هم *in vivo* دخیل داده شدند (جدول ۲) [۳۳].

با افزایش تراکم عروقی مرتبط است. در این موش‌ها، افزایش ۱٫۵ و ۱٫۹ برابری در تراکم رگ‌های کوچک به ترتیب در گروه‌های CathD-Asn231 و CathD (موش‌های ترانسفکت‌شده از نظر پروتئولیتیکی غیرفعال) مشاهده شد که نشان می‌دهد که CathD از طریق مکانیسم ناشناخته‌ای غیر از فعالیت پروتئولیتیک خود اثرات رگ‌زایی را القا می‌کند. مطالعه دیگری گزارش داد که هم pCathD

جدول ۲: عوامل پیش رگ‌زایی ترشح شده توسط سلول‌های سرطانی تخمدان (۱۳)

فعالسازی	عملکرد
فاکتور رشد VEGF	رگ‌زایی و نفوذپذیری را تحریک می‌کند.
کاتپسین D	تکثیر EC و مهاجرت را تحریک می‌کند.
کاتپسین L	تکثیر EC و مهاجرت را تحریک می‌کند.
آنژیوبیوتین-۱ و گیرنده Tie2	Ang1، عروق را با تقویت فعل و انفعالات اندوتلیال-عضله صاف تثبیت می‌کند. Tie2R، نفوذپذیری را مهار می‌کند.
فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF)	رگ‌زایی و آنژیوژنز را تحریک می‌کند.
TGF-B	با تحریک تولید ECM عروق را تثبیت می‌کند.
عامل رشد اپیدرمی اتصال دهنده هپارین شبه فاکتور رشد	اتصال به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و باعث رگ‌زایی می‌شود.
اینترلوکین-6 (IL6)	باعث مهاجرت EC‌ها در مزانتز در EOC می‌شود.
اینترلوکین-8 (IL8)	بیان VEGF و فعال‌سازی اتوکراین VEGFR2 را در EC‌ها تحریک می‌کند.

(CAM) می‌شود. نقش CathD در رگ‌زایی با مشاهده این که مهاجرت EC‌های ورید ناف انسانی و تشکیل لوله رگ‌زایی در شرایط آزمایشگاهی زمانی که سلول‌ها با CathD خالص فعال درمان می‌شدند، بیشتر نشان داده شد. همانطور که قبلاً ذکر شد، CathD فعال از نظر پروتئولیتیک نیز برای القای رگ‌زایی در سرطان پستان با جدا کردن و آزاد کردن bFGF پیش رگ‌زایی متصل به ECM پیشنهاد شده است. مطالعات مختلف از این پیشنهاد حمایت می‌کنند که CathD می‌تواند از طریق عمل پروتئولیتیک و مکانیسم ناشناخته‌ای که به فعالیت پروتئولیتیک آن وابسته نیست، پاسخ‌های پیش‌رگ‌زایی را القا کند. در مقابل همچنین مشاهده شده است که فعالیت CathD ممکن است ضد رگ‌زایی باشد بدینگونه که pCathD ترشح شده توسط سلول‌های سرطان پروستات نقشی احتمالی در تولید آنژیواستاتین از طریق پروتئولیز دارد که یک مهارکننده خاص رگ‌زایی در شرایط آزمایشگاهی و همچنین در داخل بدن شواهد زیادی وجود دارد که CathD ممکن است از طریق مکانیسم‌های وابسته به پروتئولیتیک و مستقل از پروتئولیتیک پاسخ‌های میتوژنیک را در سلول‌های ریزمحیط تومور القا کند. ویگنون

افزایش ترشح CathD نیز از رده‌های سلولی سرطان EOC (SKOV3 و A2780) مشاهده [۵۵]. در این مطالعه نشان داده شد که CathD اگزوزن باعث تکثیر و مهاجرت EC‌های میکروواسکولار ذهنی انسان می‌شود که نشان دهنده نقش میتوژنیک برای این آنزیم است [۱۱]. پیشتر این پاسخ پیش رگ‌زایی با نشان دادن فعال شدن مسیرهای سیگنال دهی پایین دست (ERK1/2 و AKT) در پاسخ به CathD در این سلول‌ها تأیید شد که با مطالعه‌ای که در آن CathD غیرفعال پروتئولیتیکی باعث القای تکثیر فیبروبلاست پوست انسان از طریق فعال‌سازی مسیر [MAPK/ERK1/2] شد مطابقت داشت (شکل ۲) [۱۳]. CathD ترشح شده توسط EOC به صورت موضعی پاسخ‌های رگ‌زایی و تکثیر و مهاجرت EC را در طی مراحل اولیه توسعه تومور ثانویه، یعنی در یک محیط اسیدی و پیش هیپوکسیک القا می‌کند. با این حال، هنگامی که کانون‌های تومور ثانویه در انتوم ایجاد می‌شوند، CathD ممکن است به صورت پروتئولیتیکی در ریزمحیط تومور عمل کند تا روند متاستاتیک را تسریع کند [۳۴]. همچنین مشاهده شد که CathD باعث ایجاد رگ‌خونی در مدل غشای کوریوآلاتوئیک جوجه



بدن گزارش کردند. علاوه بر این، تکثیر سلول‌های 3Y1-Ad12 در پاسخ به CathD نوع وحشی و جهش‌یافته (Asn 231، غیرفعال پروتئولیتیکی) در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی القا شد. بر اساس مطالعه قبلی، محققین آزمایش کردند که آیا M6P از تکثیر ناشی از CathD جلوگیری می‌کند یا خیر و به این نتیجه رسیدند که M6P با آن رقابت نمی‌کند. تعامل CathD با M<sup>6</sup>PR، نشان دهنده یک گیرنده جدید، بنام پروتئین ۱ مرتبط با گیرنده LDL (LRP1) است که در القای پاسخ سلولی نقش دارد. از طرف دیگر، سلولهای تومور بطور مداوم با ریز محیط اطراف ارتباط برقرار می‌کنند و هدف قرار دادن ریز محیط تومور می‌تواند درمانهای سنتی را تکمیل کرده و نتایج درمانی را برای این بدخیمی‌ها بهبود بخشد.

و همکاران نشان داد که پیش‌ساز pCathD، CathD، رشد غیرپروتئولیتی سلول‌های سرطان سینه MCF7 را در شرایط آزمایشگاهی القا می‌کند. افزایش قابل توجهی در تکثیر فیروبلاست CCD45K پوست انسان، تحرک و ظرفیت مهاجرتی نیز مشاهده شد که توسط CathD فعال و غیرفعال از نظر پروتئولیتیکی القا شده است [۱۳]. این امر باعث تحقیق در مورد مولکول گیرنده هدف در این سلول‌ها شد و محققان کاهش نسبی در تکثیر فیروبلاست را در حضور M6P و pCathD مشاهده کردند. مطالعات بیشتر در مورد بررسی اثرات CathD بر سلول‌های تومور، رشد سریع سلول‌های تومور 3Y1-Ad12 موش صحرایی 3Y1-Ad12 با cDNA ترانسفکت شده با CathD انسانی را در شرایط آزمایشگاهی، با افزایش پتانسیل متاستاتیک تجربی در داخل

جدول ۳: مقالات انتخابی نهایی

سال انتشار	مقاله انتخابی	ردیف
2015	Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, Shi Y, Hu G, Sun Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. BMC medicine. 2015 Dec;13(1):1-4. <a href="https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7">https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7</a>	1
2018	Pranjoli MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin D non-proteolytically induces proliferation and migration in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 and PI3K/AKT pathways. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2018 Jan 1;1865(1):25-33. <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.005">https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.005</a>	2
2020	Whatmore JL, pranjoli MZ. Cathepsin D in the tumor microenvironment of breast and ovarian cancers. Tumor Microenvironment: Molecular Players-Part A. 2020:1-6. <a href="https://doi.org/10.1038/ng.2563">https://doi.org/10.1038/ng.2563</a>	3
2014	Winiarski BK, Cope N, Alexander M, Pilling LC, Warren S, Acheson N, Gutowski NJ, Whatmore JL. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. Translational oncology. 2014 Apr 1;7(2):267-76. <a href="https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.02.013">https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.02.013</a>	4
2022	Wojtukiewicz MZ, Pogorzelska M, Politynska B. Immunotherapy for triple negative breast cancer: the end of the beginning or the beginning of the end?. Cancer and Metastasis Reviews. 2022 Sep;41(3):465-9. <a href="https://doi.org/10.1007/s10555-022-10060-4">https://doi.org/10.1007/s10555-022-10060-4</a>	5
2021	Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, Dieryckx C, Mollevi C, Boissière-Michot F, Simony-Lafontaine J, Du Manoir S, Huesgen PF. A 9-kDa matrix-cellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. Theranostics. 2021;11(13):6173. <a href="https://doi.org/10.7150/thno.58254">https://doi.org/10.7150/thno.58254</a>	6
2020	Ketterer S, Mitschke J, Ketscher A, Schlimpert M, Reichardt W, Baeuerle N, Hess ME, Metzger P, Boerries M, Peters C, Kammerer B. Cathepsin D deficiency in mammary epithelium transiently stalls breast cancer by interference with mTORC1 signaling. Nature communications. 2020 Oct 12;11(1):5133. <a href="https://doi.org/10.1038/s41467-020-18935-2">https://doi.org/10.1038/s41467-020-18935-2</a>	7

تومورزایی یک فرآیند پیچیده و پویا است. میکرو محیط تومورها نقش مهمی در شکل گیری، آغاز و پیشرفت تومورها بر عهده دارد. مطالعات انجام شده بر روی تحولات نئوپلاستی که بر رویدادهای میکرومحیطهای تومورها متمرکز شده اند اثرگذاری آن در پیشرفت تومور را نشان می دهند. پیش از متاستاز تومورها، تومورهای اولیه فاکتورهایی را ترشح می کنند که این باعث ایجاد یک محیط مناسب متابولیکی پیش از متاستاز تومورها می شود، این شرایط، میکرومحیط را برای رشد بهتر و مناسب تر تومور مهیا می کند (۴۴). بطور کلی طی مطالعات مختلف مشخص شد تولید بیش از حد ترشح CathD می تواند از طریق تأثیر مستقیم بر سلولهای سرطانی و سلولهای استرومایی مانند فیروبللاستها و ECs به طور غیرپروتئولیتیکی و غیرمستقیم از طریق شکافتن پروتئینهای ECM، سیتوکینها و کموکاینها به صورت موضعی در جهت پیشرفت تومور کمک کند. اخیراً طی برخی مطالعات نشان داده شد که CathD خارجی فرایند تکثیر و مهاجرت را در EC های میکروواسکولار انسان طی فرایند متاستاز سرطان تخمدان از طریق القای فسفوریلاسیون مسیره های سیگنالینگ وابسته به ERK1/2 و PI3K/AKT به شیوه ای مستقل از پروتئولیتیک افزایش می دهد، که این نشان دهنده فعال سازی یک رسپتور تیروزین کیناز است [۱۱]. همچنین CathD با اتصال به گیرنده LRP1 باعث رشد فیروبللاست ها می شود که به طور بالقوه می تواند در تکثیر CAF به رشد تومور در ریزمحیط تومور بیشتر کمک کند [۳۵]. از عوامل کلیدی تومورزای دیگر در TME پری سیت های مرتبط با تومور هستند این ترکیبات از طریق یک تالاقی تنظیم شده pericyte-EC، نقش مهمی در تثبیت عروق میکروواسکولار تحت شرایط فیزیولوژیک دارند که این ارتباط نزدیک بین EC و پری سیتها به این معنی است که رگهای موجود در فرایند رگزایی از نظر عملکردی و پایداری دارای شرایط پایدارتری از آنهایی هستند که فاقد پشتیبانی پری سیتها هستند [۳۶]. پس بطور کلی CathD باعث تکثیر EC، مهاجرت و رگزایی در TME می شود، همچنین می تواند نقشی تنظیمی در ارتباط بین EC و پری سیت ها داشته باشد بطوری که در یک مطالعه اخیر مشخص شد که EC های میکروواسکولار شبکه ای انسانی تحت

درمان با CathD و پری سیت های شبکه ای انسانی، منجر به افزایش نفوذپذیری عروقی از طریق تنظیم پروتئین های مرتبط با اتصالات سلولی، کاهش بیان گیرنده فاکتور رشد مشتق شده از پلاکتها (مورد نیاز برای بقای پری سیت) و افزایش بیان عامل بی ثبات کننده عروق آنژیوپوئین-۲ در رتینوپاتی دیابتی میشوند. جالب توجه است که لیگاند CathD از طریق اتصال به گیرنده M6PR منجر به فعال شدن مسیر سیگنال دهی پایین دست پروتئین کیناز C-α/Ca<sup>2+</sup> پروتئین کیناز II وابسته به کالمودولین در هر دو گروه سلولی EC و پری سیت شد که این منجر به یک تعامل بی ثبات کننده در EC-pericyte می شود [۳۷]. Birbrair و همکاران به طور خاص پری سیت های نوع ۲ را شناسایی کردند که نقش عمده ای در بازسازی عروق تومور ایفا می کنند. بنابراین یک نقش بالقوه برای CathD در TME می تواند القای اختلال در یک ارتباط عادی و EC-pericyte و بی نظمی عملکرد پری سیتی باشد که منجر به ایجاد یک ریز عروق تومور بی ثبات می شود. با این حال، این فرضیه کلی نیاز به بررسی دارد زیرا هم ECs و هم پری سیتها ناهمگونی گسترده ای را در سیستم های اندام مختلف نشان می دهند [۳۶]. استراتژی های مرسوم ضد سرطان مانند شیمی درمانی، رادیوتراپی، آنتی بادی مونوکلونال ضد VEGF بواستینوماب (Avastin) [۳۷، ۳۸] و درمان ضد رگ زایی برای درمان بیماری های پیشرفته که در دسترس هستند دارای نکته مهم عملکردی هستند بدینگونه که همگی آنها اثرات ضد رگ زایی دارند. اما بسیاری از آنها عوارض جانبی را گزارش کرده اند که ایمنی را در بیماران محدود می کند [۳۹]. بنابراین تمرکز بر اهداف درمانی جدید، مانند CathD خارج سلولی چه در شکل پروتئولیتیک و چه غیر پروتئولیتیک، ضروری است. در یک مطالعه اخیراً یک اثر ضد توموری برای آنتی بادی ضد CathD در مدل های موش های سرطان سینه سه گانه منفی (TNBC) را نشان داده شده است [۱۷]. TNBC که ۱۵ تا ۲۰ درصد از کل موارد سرطان سینه را تشکیل می دهد که فاقد بیان بیش از حد گیرنده های استروژن، گیرنده های پروژسترون و گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER-2) هستند [۴۰]. هدف قرار دادن CathD خارج سلولی که در TNBC [۴۱] بیش از حد بیان می شود و یک نشانگر قوی برای پیش آگهی ضعیف در بیماران سرطان پستان

می‌کند. ویژگی‌های مهم اکسید گرافن مانند بار سطحی، مساحت سطح بزرگ، ویژگی‌های الکترونیکی، واکنش پذیری شیمیایی و فراهمی زیستی خوب بودند که از آنها برای به دام انداختن CathD در شرایط آزمایشگاهی استفاده شد [۱۶]. داده‌ها نشان دادند که جذب CathD منجر به دناتوره شدن این آنزیم روی سطح اکسید گرافن می‌شود. این نتیجه امیدوارکننده همچنین در غلظت‌های پایین اکسید گرافن نیز مشاهده شد. بنابراین، کارهای تحقیقاتی آینده می‌تواند به توسعه بیشتر برای ادغام رساندن هدفمند و ایمن اکسید گرافن به محل‌های تومور و آزمایش این ترکیب در ریزمحیط تومور در مدل‌های تومور درون تنی و نیز به بررسی ویژگی‌های هدف‌گیری CathD بپردازد.

### نتیجه‌گیری

پیچیدگی ریزمحیط تومور مانند تداخل بین اجزای سلولی و غیر سلولی، همراه با مانع برای تحویل دارو، چالش‌های بیشتری را در کشف اهداف جدیدتر در درمان سرطان ایجاد می‌کند. بدین خاطر امروزه استراتژی‌های ضد سرطان مرسوم قوی‌ترین سلاح‌ها برای شکست تومور بوده‌اند، اگرچه بسیاری از این استراتژی‌ها دارای ضعفهایی در نحوه اثرگذاری بودند زیرا بسیاری از تومورها در مکان‌های ثانویه، درمان‌های موثره را محدود می‌کند بدین خاطر امروزه نیازمند روش‌هایی نوین بر پایه فاکتورهای جدیدتر و موثرتری مانند CathD هستیم. از طرف دیگر درمان‌های ضد رگ‌زایی کنونی، در ترکیب با شیمی‌درمانی‌ها، بقای برخی تومورها را با عوارض جانبی که می‌تواند تهدیدکننده زندگی باشد به طور متوسط افزایش می‌دهند. بنابراین، اهداف جدیدتر در ریزمحیط، مانند CathD خارج سلولی، که دارای عملکردهای موثر در فرایند انژیوژنز تومورهاست اکنون CathD به عنوان یک پروتئین ترشحی اصلی موجود در ریزمحیط سرطان شناخته شده است. در طول دو دهه گذشته مطالعات نشان داده است که بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD در بسیاری از انواع سرطان از جمله سرطان تخمدان، سرطان سینه، سرطان آندومتر، سرطان ریه، گلیوما بدخیم، ملانوم و سرطان پروستات مشاهده شده است. همچنین در سرطان سینه، CathD به عنوان یک «نشانه‌گر» مرتبط با متاستاز در نظر گرفته می‌شود. به ما نوید بیشتری در کاهش پیشرفت این گروه از سرطانها را از طریق تمرکز بر فرایندهای درمانی مبتنی بر تنظیم عملکرد CathD در آینده می‌تواند به

(با اثرات قوی تقویت‌کننده تومور) است از طریق یک رویکرد ایمونوتراپی می‌تواند دارای اهمیت بالینی باشد. در این مطالعه گزارش داده شد که دو آنتی‌بادی ضد CathD انسانی به طور موثر به CathD انسان و موش حتی در pH پایین ریزمحیط TNBC متصل می‌شوند و به طور قابل توجهی رشد تومور را در سه مدل مختلف موش TNBC (زنوگرافت سلولی MDAMB-231 و دو زنوگرافت مشتق از بیمار TNBC) بدون عوارض جانبی مهار میکنند [۱۷]. جالب توجه است که این آنتی‌بادی از به کارگیری ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs) و سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید در داخل تومور که نقشی در سرکوب سیستم ایمنی تومور دارند، جلوگیری کرد. در متاستازهای صفاقی، مانند کارسینوم سروزی با درجه بالا (سرطان تخمدان پیشرفته)، TAM ها بیش از ۵۰ درصد از سلول‌ها را در ایمپلنت‌های تومور صفاقی و آسیتها تشکیل می‌دهند [۴۲]. بیان بیش از حد و ترشح بیش از حد CathD همچنین در مزوتلیوم امتوم مرتبط با تومور و آسیتها در بیماران [۲۳] و محیط‌های تومور تخمدان مشاهده شده است و مشخص شده است که CathD یک اثر پیش‌آنژیوژنیک در ریزمحیط تومور ایجاد می‌کند [۱۱]. بنابراین، هدف قرار دادن CathD با استفاده از روش ایمونوتراپی ممکن است در درمان سرطان تخمدان روشی ایمن تر و موثرتر باشد. با این حال، فراهمی زیستی، هدف‌گیری انتخابی، و تحویل دارو چالش‌های بزرگ‌تری را ایجاد می‌کند که به تحقیقات بیشتر نیاز دارد. از طرفی دیگر به دلیل پیچیدگی ریزمحیط تومور، سیستم‌های مرسوم دارورسانی نمی‌توانند شیمی‌درمانی‌ها را در غلظت مؤثری برای کشتن انتخابی سلول‌های سرطانی ارائه کنند بدین خاطر می‌تواند با عوارض جانبی ناتوان‌کننده همراه باشد. در سال‌های اخیر، نانوپزشکی و علوم زیربنایی آن به طور قابل توجهی به فراهمی زیستی دارو و شاخص درمانی در درمان سرطان کمک کرده است. نانو ساختارها/ داروهای شیمیایی مورد تایید FDA مانند فرمول لیپوزومی دوکوروبیسین (Doxil یا DOX یا Caelyx)، دانوروبیسین (DaunoXome) و پاکلیتاکسل متصل به آلبومین (PTX-Abraxane)) استفاده شده است. با این حال، از نظر بالینی، این فرمول‌ها به دلیل تحویل ناکافی به ریزمحیط تومور نسبتاً موفق بودند [۴۳]. و در این راستا در تلاش برای هدف قرار دادن CathD، یک ترکیب مبتنی بر گرافن (اکسید گرافن) نیز ایجاد شد که این پروتئین را تجزیه و جذب

**تضاد منافع**

هیچ گونه تعارض منافی از طرف نویسندگان در مورد مقاله مذکور گزارش نشده است.

**سپاسگزاری**

نویسندگان مقاله بر خود لازم می دانند از همکاری اساتید گروه بیوشیمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید

**References**

1. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nature genetics*. 2013 Apr;45(4):353-61..
2. Van Dam GM, Themelis G, Crane LM, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- $\alpha$  targeting: first in-human results. *Nature medicine*. 2011 Oct;17(10):1315-9. <https://doi.org/10.1038/nm.2472>
3. Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, Ferrer I, Molina-Pinelo S, et al. Current challenges in cancer treatment. *Clinical therapeutics*. 2016 Jul 1;38(7):1551-66. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.03.026>
4. Raavé R, van Kuppevelt TH, Daamen WF. Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. *Journal of Controlled Release*. 2018 Mar 28;274:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.01.029>
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
6. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2017 Aug;17(8):457-74. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51>
7. Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC medicine*. 2015 Dec;13(1):1-4. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0278-7>
8. Paiva AE, Lousado L, Guerra DA, Azevedo PO, Sena IF, et al. Pericytes in the Premetastatic Niche Pericytes Form the Premetastatic Niche. *Cancer research*. 2018 Jun 1;78(11):2779-86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3883>
9. Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, et al. A 9-kDa matricellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. *Theranostics*. 2021; 11 (13):6173. <https://doi.org/10.7150/thno.58254>
10. Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin D non-proteolytically induces proliferation and migration in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 and PI3K/AKT pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2018 Jan 1;1865(1):25-33. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.10.005>
11. Dubey V, Luqman S. Cathepsin D as a promising target for the discovery of novel anticancer agents. *Current cancer drug targets*. 2017 Jun 1;17(5):404-22. <https://doi.org/10.2174/15680096166666161229145115>
12. Cocchiari P, De Pasquale V, Della Morte R, Tafuri S, Avallone L, et al. The multifaceted role of the lysosomal protease cathepsins in kidney disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2017 Dec 19;5:114.. <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00114>
13. Winiarski BK, Cope N, Alexander M, Pilling LC, Warren S, et al. Clinical relevance of increased endothelial and mesothelial expression of proangiogenic proteases and VEGFA in the omentum of patients with metastatic ovarian high-grade serous carcinoma. *Translational oncology*. 2014 Apr 1;7(2):267-76. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2014.02.013>
14. Ketterer S, Mitschke J, Ketscher A, Schlimpert M, Reichardt W, et al. Cathepsin D deficiency in mammary epithelium transiently stalls breast cancer by interference with mTORC1 signaling. *Nature communications*. 2020 Oct 12;11(1):5133. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18935-2>
15. Whatmore JL, pranjol MZ. Cathepsin D in the tumor microenvironment of breast and ovarian cancers. *Tumor Microenvironment:*

- Molecular Players-Part A. 2020:1-6  
<https://doi.org/10.1038/ng.2563>
16. Tabish TA, Pranjol MZ, Horsell DW, Rahat AA, Whatmore JL, et al. Graphene oxide-based targeting of extracellular cathepsin D and cathepsin L as a novel anti-metastatic enzyme cancer therapy. *Cancers*. 2019 Mar 6;11(3):319.  
<https://doi.org/10.3390/cancers11030319>
  17. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, et al. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019 Dec;7:1-7.  
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0498-z>
  18. Cullen V, Lindfors M, Ng J, Paetau A, Swinton E, et al. Cathepsin D expression level affects alpha-synuclein processing, aggregation, and toxicity in vivo. *Molecular brain*. 2009 Dec;2:1-7.  
<https://doi.org/10.1186/1756-6606-2-5>
  19. Wojtukiewicz MZ, Pogorzelska M, Politynska B. Immunotherapy for triple negative breast cancer: the end of the beginning or the beginning of the end?. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2022 Sep;41(3):465-9.  
<https://doi.org/10.1007/s10555-022-10060-4>
  20. Sheikh AM, Li X, Wen G, Tauqeer Z, Brown WT, et al. Cathepsin D and apoptosis related proteins are elevated in the brain of autistic subjects. *Neuroscience*. 2010 Jan 20;165(2):363-70..  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.035>
  21. Ashraf Y, Mansouri H, Laurent-Matha V, Alcaraz LB, Roger P, et al. Immunotherapy of triple-negative breast cancer with cathepsin D-targeting antibodies. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019 Dec;7:1-7. ..  
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0498-z>
  22. Zhang M, Wu JS, Yang X, Pang X, Li L, et al. Overexpression cathepsin D contributes to perineural invasion of salivary adenoid cystic carcinoma. *Frontiers in oncology*. 2018 Oct 31;8:492.  
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00492>
  23. Masson O, Prébois C, Derocq D, Meulle A, Dray C, et al. Cathepsin-D, a key protease in breast cancer, is up-regulated in obese mouse and human adipose tissue, and controls adipogenesis. *Plos one*. 2011 Feb 2;6(2):e16452..  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016452>
  24. Chai Y, Wu W, Zhou C, Zhou J. The potential prognostic value of cathepsin D protein in serous ovarian cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012 Aug;286:465-71..  
<https://doi.org/10.1007/s00404-012-2318-2>
  25. Lösch A, Schindl M, Kohlberger P, Lahodny J, Breitenacker G, et al. Cathepsin D in ovarian cancer: prognostic value and correlation with p53 expression and microvessel density. *Gynecologic oncology*. 2004 Feb 1;92(2):545-52..  
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.016>
  26. Heinrich M, Neumeyer J, Jakob M, Hallas C, Tchikov V, et al. Cathepsin D links TNF-induced acid sphingomyelinase to Bid-mediated caspase-9 and-3 activation. *Cell Death & Differentiation*. 2004 May;11(5):550-63..  
<https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401382>
  27. Dubey V, Luqman S. Cathepsin D as a promising target for the discovery of novel anticancer agents. *Current cancer drug targets*. 2017 Jun 1;17(5):404-22. ..  
<https://doi.org/10.2174/1568009616666161229145115>
  28. Beaujouin M, Baghdiguian S, Glondul-Lassis M, Berchem G, Liaudet-Coopman E. Overexpression of both catalytically active and-inactive cathepsin D by cancer cells enhances apoptosis-dependent chemo-sensitivity. *Oncogene*. 2006 Mar;25(13):1967-73..  
<https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209221>
  29. Laurent-Matha V, Huesgen P, Masson O, Derocq D, Prébois C, et al. Proteolysis of cystatin C by cathepsin D in the breast cancer microenvironment. *FASEB Journal*. 2012 Dec;26(12):5172-81..  
<https://doi.org/10.1096/fj.12-205229>
  30. Maynadier M, Farnoud R, Lamy PJ, Laurent-Matha V, Garcia M, et al. Cathepsin D stimulates the activities of secreted plasminogen activators in the breast cancer acidic environment. *International journal of oncology*. 2013 Nov 1;43(5):1683-90..  
<https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2095>
  31. Liu J, Yang L, Tian H, Ma Q. Cathepsin D is involved in the oxygen and glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis of astrocytes. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016 Oct 1;38(4):1257-63..  
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2709>
  32. Gan P, Xia Q, Hang G, Zhou Y, Qian X, Wang X, et al. Knockdown of cathepsin D protects dopaminergic neurons against neuroinflammation-mediated neurotoxicity through inhibition of NF-κB signalling pathway in Parkinson's disease model.



- Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2019 Apr;46(4):337-49. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13052>
33. Vangala G, Imhoff FM, Squires CM, Cridge AG, Baird SK. Mesenchymal stem cell homing towards cancer cells is increased by enzyme activity of cathepsin D. *Experimental cell research*. 2019 Oct 1;383(1):111494. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.07.007>
  34. Pranjol MZ, Gutowski NJ, Hannemann M, Whatmore JL. Cathepsin L induces proangiogenic changes in human omental microvascular endothelial cells via activation of the ERK1/2 pathway. *Current cancer drug targets*. 2019 Mar 1;19(3):231-42. <https://doi.org/10.2174/1568009618666180831123951>
  35. Derocq D, Prébois C, Beaujouin M, Laurent-Matha V, Pattingre S, et al. Cathepsin D is partly endocytosed by the LRP1 receptor and inhibits LRP1-regulated intramembrane proteolysis. *Oncogene*. 2012 Jun;31(26):3202-12. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.501>
  36. Birbrair A, Zhang T, Wang ZM, Messi ML, Olson JD, et al. Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2014 Jul 1;307(1):C25-38.. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00084.2014>
  37. Monickaraj F, McGuire P, Das A. Cathepsin D plays a role in endothelial-pericyte interactions during alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy. *The FASEB Journal*. 2018 May;32(5):2539.. <https://doi.org/10.1096/fj.201700781RR>
  38. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799>
  39. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012 Jun 6;30(17):2039.. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.0505>
  40. Stone RL, Sood AK, Coleman RL. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *The lancet oncology*. 2010 May 1;11(5):465-75. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70362-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70362-6)
  41. Rodriguez M. Ziv-aflibercept use in metastatic colorectal cancer. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2013 Sep;4(5):348. . <https://doi.org/10.6004/jadpro.2013.4.5.6>
  42. Gupta V, Yull F, Khabele D. Bipolar tumor-associated macrophages in ovarian cancer as targets for therapy. *Cancers*. 2018 Sep 29;10(10):366. <https://doi.org/10.3390/cancers10100366>
  43. Fernandes C, Soares D, Yergeri MC. Tumor microenvironment targeted nanotherapy. *Frontiers in pharmacology*. 2018 Oct 31;9:1230. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01230>
  44. Pirmoradi S, Dariushnejad H, Ghorbanzadeh V. The Role of Distinct Tumor Micro-Environments in the Heterogeneity of Metabolic Tumor Phenotypes. *Yafteh*. 2020;21(4).