مروری بر رسپتورهای ICAM-1 و VCAM-1

● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com

● مهدیس امیری

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

mahdisamiri89@gmail.com

چکیده

مولکول‌های چسبنده سلولی (CAM) زیر مجموعه‌ای از پروتئین‌های سطح سلولی هستند. عملکرد آن‌ها اتصال سلول‌ها به سلول‌های دیگر یا ماتریکس خارج سلولی است. از این رو، این پروتئین‌ها به سلول‌ها کمک می‌کنند تا به هم و به محیط اطراف خود بچسبند. آن‌ها بخش مهمی از عوامل حفظ ساختار بافت هستند. آن‌ها علاوه بر این که به عنوان مولکول‌های چسبنده عمل می‌کنند، نقش مهمی در رشد، مهار تماس و آپوپتوز دارند. بیان نابجای این مولکول‌ها منجر به بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان می‌شود. ICAM-1 و VCAM-1 دو نوع مولکول چسبنده سلولی هستند.

رسپتور ICAM-1 یک مولکول چسبنده سلولی است که به طور ساختاری در غشای لکوسیت ها و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود. همچنین به عنوان پروتئین CD54 نیز شناخته می‌شود. در انسان، این پروتئین توسط ژن ICAM-1 کد گذاری می‌شود. ICAM-1 به طور مداوم در غلظت‌های کم در غشای لکوسیت ها و سلول‌های اندوتلیال وجود دارد.

مولکول چسبنده سلول عروقی-۱ (VCAM-1) یک مولکول چسبنده سلولی القایی با سایتوکاین است که فقط در غشای سلول‌های اندوتلیال عروقی بیان می‌شود. به آن CD106 نیز می گویند. این مولکول چسبنده سلولی پروتئینی است که توسط ژن VCAM1 در انسان کد گذاری شده است. VCAM-1 در هر دو رگ‌های خونی بزرگ و کوچک پس از تحریک سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکاین ها بیان می‌شود.

تاکنون توانسته‌اند فرم محلول این مولکول‌ها (sICAM-1 و sVCAM-1) را در بدن اندازه گیری کنند.

تحقیقات زیادی نشان داده که انفارکتوس حاد میوکارد و سندرم‌های کرونری با ICAM-1 و VCAM-1 در ارتباط است. مطالعه اثر تهدید کننده ICAM-1 و VCAM-1 بر عملکرد عروق، علاوه بر کمک به پیشرفت‌های قابل توجه در ارزیابی خطر بیماری می‌تواند بیشتر به عنوان درمان مولکولی در استراتژی مدیریت و پیشگیری عمل کند.

همچنین اگر بتوان اثر این مولکول‌ها را در متاستاز سرطان‌ها از بین برد، کمک قابل توجهی به درمان و بهبود این بیماران خواهد بود.

امید است در آینده با مطالعات و بررسی‌های بیشتر این مولکول‌ها، بتوان عملاً به بهبود این بیماری‌ها کمک کرد.

کلمات کلیدی: ICAM-1،VCAM-1، گیرنده‌ها، انفارکتوس حاد میوکارد

مقدمه

مشکلات قلبی-عروقی

مولکول‌های چسبنده سلولی (CAM)[1] که شامل مولکول چسبنده داخل سلولی ۱ یا (ICAM-1)[2] و مولکول چسبنده داخل عروقی ۱ یا (VCAM-1)[3] هستند

1- Cell Adhesion Molecule
2- Intercellular Adhesion Molecule 1
3- Vascular Cell Adhesion Molecule 1

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

از خانواده ایمونوگلوبولین ها بوده که اتصال لکوسیت ها به اندوتلیال عضلات را در شرایط التهابی حاد یا مزمن تنظیم می‌کنند (۱). این‌ها گیرنده‌های سطح سلولی هستند که واسطه چسبندگی سلول‌ها به یکدیگر یا اجزای ماتریکس خارج سلولی هستند. این مولکول‌های چسبنده سلولی نقش کلیدی در تعامل سلول-سلول (مانند اندوتلیوم، مونوسیت‌ها، سلول‌های ماهیچه صاف و پلاکت‌ها) و تعامل سلول-ماتریکس خارج سلولی (مانند لکوسیت ها، پلاکت‌ها یا فیبروبلاست ها و ماتریکس خارج سلولی) دارند (۲).

VCAM-1 که به عنوان CD106 نیز شناخته می‌شود، پروتئینی است که توسط ژن VCAM-1 در انسان کد گذاری می‌شود. VCAM-1 به عنوان یک مولکول چسبنده سلول عمل می‌کند و واسطه چسبیدن لنفوسیت‌ها، مونوسیت ها، ائوزینوفیل ها و بازوفیل ها به اندوتلیوم عروقی است و ممکن است در ایجاد آترواسکلروز نقش داشته باشد.

ICAM-1، همچنین به عنوان CD54 شناخته می‌شود، یک گلیکوپروتئین سطح سلولی است که به طور معمول در سلول‌های اندوتلیال و سیستم ایمنی بیان می‌شود و ارتباط آن با پاسخ‌های ایمنی نشان می‌دهد که به عنوان یک مبدل سیگنال عمل می‌کند. اتصال آن به اینتگرین باعث ایجاد اثرات پیش التهابی مانند جذب لکوسیت می‌شود (۳).

اگر چه مولکول‌های اتصالی (CAMs) برای رشد و عملکرد طبیعی قلب و رگ‌های خونی حیاتی هستند، اما در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی نیز نقش دارند (۴). نقش اساسی برای مولکول‌های اتصال سلولی در چندین فرآیند بیماری از جمله آترواسکلروز، سندرم‌های حاد کرونری، آسیب خون رسانی مجدد دیده شده است. این بررسی‌ها، پایه‌ای برای تعیین نقش در حال رشد آن‌ها در درمان‌های قلبی-عروقی ایجاد می‌کند (۲). TNF-α به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی سبب تحریک مولکول‌های چسبنده سلولی، مولکول‌های التهابی و سایر سایتوکاین ها می‌شود. حضور این مولکول‌ها (CAMs) در سطح غشای سلول‌های اندوتلیال به عنوان یک فاکتور اصلی برای اندازه‌گیری میزان تأثیر مولکول‌های VCAM-1 و ICAM-1 بر جذب لکوسیت ها در یک وضعیت بیماری است. لکوسیت ها و سلول‌های اندوتلیال دو نوع سلولی هستند که توانایی بیان ICAM-1 را دارند. ICAM-1 در التهاب و پاسخ ایمنی با واسطه سلول‌های T بسیار مهم است. سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن از ICAM-1 برای فعال کردن سلول‌های T که فقط MHC کلاس II را می‌شناسند استفاده می‌کنند در حالی که سایر سلول‌ها با استفاده از آن، سلول‌های T سایتوتوکسیک را که با MHC کلاس I همکاری می‌کنند، فعال می‌کنند. مهاجرت لکوسیت ها به محل التهاب توسط ICAM-1 صورت می‌گیرد (۱).

رایج‌ترین علت اصلی مشکلات قلبی-عروقی، تصلب شرایین است که یک وضعیت التهابی بوده که در گذر زمان به تدریج پیشرفت کرده و باعث تشکیل پلاک در قسمت داخلی عروق شده که در نهایت می‌تواند منجر به مسدود شدن جریان عروق شود (۱). آترواسکلروز یا تصلب شرایین یک فرآیند التهابی مزمن است که با تشکیل پلاک‌هایی متشکل از سلول‌های کفی، سلول‌های ایمنی، سلول‌های اندوتلیال عروقی، سلول‌های ماهیچه صاف، پلاکت‌ها، ماتریکس خارج سلولی و یک هسته غنی از چربی با نکروز گسترده و فیبروز بافت‌های اطراف آن مشخص می‌شود (۵). در طی این فرآیند، افزایش واسطه‌های التهابی که توسط سلول‌های مهاجر ترشح می‌شوند باعث ایجاد پلاک و پیشرفت ترومبوز می‌شود (۱). افزایش بیان مولکول‌های چسبنده توسط اندوتلیوم فعال شده یکی از ویژگی‌های مهم آترواسکلروز است (۵).

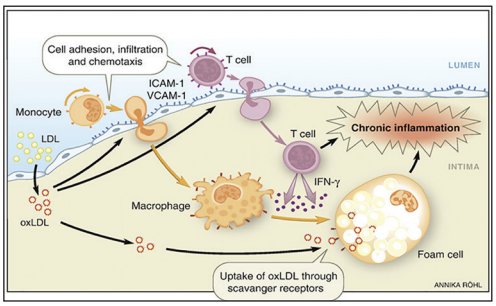
تحقیقات نشان می‌دهد بیان VCAM-1 توسط سلول‌های اندوتلیال شریانی در پاسخ به تجمع کلسترول در انتیمای آئورت القا می‌شود (۵). مطالعات نشان داده که اندازه گیری میزان ICAM-1 و VCAM-1 و E-selectin می‌تواند بازتاب خوبی برای نشان دادن فرآیند التهاب در اندوتلیوم باشد. در حالی که راه‌های بسیاری برای تشخیص آترواسکلروز یا تصلب شرایین وجود دارد، VCAM-1 یک هدف مطلوب برای تصویر برداری مولکولی است که یک راه تشخیص غیر تهاجمی برای آن است. مرحله اصلی آترواسکلروز مربوط به اختلال عملکرد اندوتلیال است که به بیان بیش از حد مولکول‌های ICAM-1 و VCAM-1 مربوط می‌شود (۱). نفوذ مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T، که فرآیند آترواسکلروتیک را آغاز می‌کند،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

توسط گیرنده‌های چسبندگی انجام می‌شود. هنگامی که لکوسیت‌ها وارد دیواره عروقی شدند، انواع سایتوکاین ها و سایر مولکول‌های فعال را آزاد می‌کنند (۴).

سلول‌های اندوتلیال، کموکاین هایی مخصوص لکوسیت‌ها تولید می‌کنند. لکوسیت قبل از عبور از سلول اندوتلیال و مهاجرتش به محل، سه مرحله را طی می‌کند: به دام افتادن و چرخش، فعال شدن، اتصال محکم.

بعد از اینکه آزادسازی سایتوکاین هایی مثل TNF-α توسط لکوسیت ها کند شد، لکوسیت ها در سطح اندوتلیال با سلکتین ها یک پیوند سست ایجاد می‌کنند که این نه تنها تولید سایتوکاین ها را افزایش می‌دهد بلکه منجر به بیان بیش از حد مولکول‌های CAM در سطح سلول‌های اندوتلیال نیز می‌شود. همچنین بیشتر منجر به افزایش میل اتصال VCAM-1 به اینتگرین های سطح لکوسیت‌ها می‌شود (۱). سایتوکاین هایی مثل IL-1 و TNF-α مونوسیت ها و ماکروفاژ ها را فعال می‌کنند. ماکروفاژ ها می‌توانند LDL را با فرآیند پراکسیداسیون تغییر دهند. oxLDL اثر سیتوتوکسیک بر روی اندوتلیال و سلول‌های مزانشیمال دارد و نکروز مرکزی را در پیش سازهای پلاک آترواسکلروز ایجاد می‌کند. همچنین oxLDL آزادسازی سایتوکاین های ساخته شده توسط سلول‌های اندوتلیال را تقویت می‌کند (شکل ۱).



شکل ۱. به طور شماتیک نقش ICAM-1 و VCAM-1 در ورود لکوسیت ها و نیز تبدیل LDL به oxLDL و تقویت تشکیل پلاک آترواسکلروز مشاهده می‌شود

IL-1 و TNF-α باعث القای سریع مولکول‌های اتصالی E-Selectin و ICAM-1 و VCAM-1 می‌شوند (۲). E-selectin، VCAM-1 و ICAM-1 نقش عمده‌ای در مهاجرت لنفوسیت‌ها دارند اما میزان شیوع آن‌ها در بروز ضایعه آترواسکلروز برابر نیست. از این سه مورد، VCAM-1 یک مولکول مهم است که هم در مراحل اولیه آترواسکلروز و هم در مراحل بعدی آن دارای میزان قابل توجهی است. در نتیجه یک هدف مناسب برای تشخیص موقعیت پاتولوژیک به حساب می‌آید (۱).

در آترومای انسان VCAM-1 نه تنها بر سطح سلول‌های اندوتلیال بلکه در سطح ماکروفاژ ها و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف نیز بیان می‌شود (۲). اثر TNF-α بر سلول‌های ماهیچه‌ای صاف هم منجر به افزایش VCAM-1 mRNA و هم بیان سطحی VCAM-1 می‌شود که بیانگر وابستگی بیان VCAM-1 آئورتی به سایتوکاین است. ICAM-1 در تصلب شرایین، احتمالاً از طریق تنظیم جذب مونوسیت‌ها در مناطق مستعد آترواسکلروز، درگیر است. بیان ICAM-1 در آئورت‌های مستعد آترواسکلروز افزایش می‌یابد و توسط محرک‌های پیش التهابی تنظیم می‌شود. oxLDL باعث افزایش تنظیم ICAM-1 اندوتلیال می‌شود (۶ و ۴).

میزان سرمی، VCAM-1 و ICAM-1 وIL-6 در بیماران مبتلا به سکته قلبی که به بخش اورژانس برده می‌شوند ارزیابی می‌شود که این سه شاخصه التهابی، برای بررسی نارسایی‌های قلبی که منجر به سکته قلبی می‌شوند مناسب هستند. به راحتی می‌توان بیان مولکول‌های چسبنده سلولی در خون را با سطح آن‌ها در سطح سلول ارتباط داد، زیرا این مولکول‌ها بدون هیچ مرحله واسطه‌ای می‌توانند از سطح سلول جدا شده و وارد خون شوند. نقش این نشانگرهای سرمی در روند التهابی سندرم کرونری حاد مانند هر مسیر ایمونولوژیکی دیگر بدن باید تشخیص داده شود. در تحقیقات زیادی ارتباط سکته قلبی حاد و سایر سندرم‌های کرونری با ICAM-1 و VCAM-1 نشان داده شده است. در افراد با نارسایی قلبی افزایش میزان مولکول‌های ICAM-1 و VCAM-1 ارزیابی شده است. در نتیجه ICAM-1 و VCAM-1 با پیشرفت و ریسک احتمال سکته قلبی ارتباط زیادی دارد. در شرایط فشار خون بالا اختلال اندوتلیال یک وضعیت غیرعادی مهم تلقی می‌شود. افزایش فشار خون با القاء آسیب به اندوتلیوم عروق

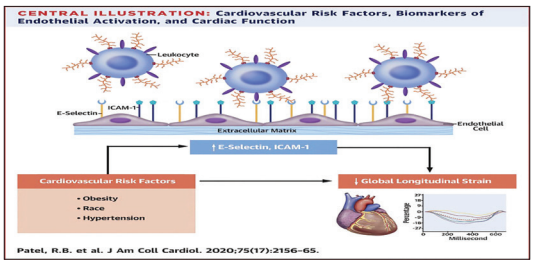
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

باعث التهاب عروقی می‌شـــود که عامـــل اصلی بیماری‌ها و مشـــکلات قلبی-عروقی است. نفوذ سلول‌ها به دیواره عروق به دلیل تحریک التهابی در طول اختلال عملکرد اندوتلیال است و VCAM-1 در این فرآیند بسیار مهم است. تحقیقات متعدد با اســـتفاده از مدل‌های حیوانی که با آنژیوتانســـین II فشـــار خون بالا القاء می‌شـــود دیده شده که در سیستم عروقی بـــه خصوص در آئورت و شـــریان مزانتریک، میزان VCAM-1 در سطح پروتئین و mRNA بالا می‌رود.

ICAM-1 و VCAM-1 موجود در سرم نقش مهمی در التهاب عروقی و فعالیت سلول‌های اندوتلیال دارد اما نوسان فشار خون یک عامل خطر مجزا برای سیستم قلبی-عروقی است پس در درجه اول مدیریت فشار خون مهم است.

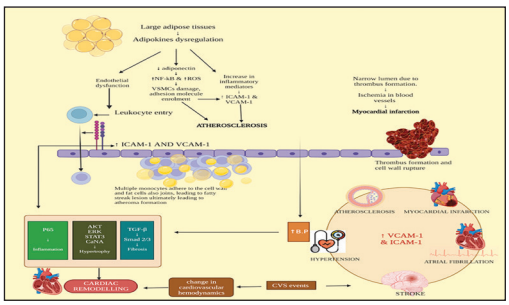
مطالعات نشـــان می‌دهند که ارتباط مثبت قابل توجهی بین ســـطح محلول VCAM-1 و شـــاخص‌های جرمی و حجمی بطن چپ و همچنین فشـــار خـــون بالا وجود دارد. کســـانی کـــه از هیپرتروفی بطن چپ رنج می‌برند نســـبت به کســـانی که ایـــن عارضـــه را ندارند ســـطوح بالاتری از VCAM-1 محلـــول در گـــردش دارنـــد. در مقایســـه با بزرگســـالان دارای فشـــار خون طبیعی، بیمـــاران مبتلا به فشار خون بالا مقادیر محلول VCAM-1 و ICAM-1 در خونشان افزایش یافته است (۱)(شکل ۲).

سطوح پلاســـمایی VCAM-1، IL-6 و ICAM-1 در بیمارانـــی کـــه(HF (Heart Failure پس از AMI ایجاد شده، بالا اســـت. HF مرحله نهایی بسیاری از بیماری‌های قلبی-عروقی اســـت و به شـــدت بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا تأثیر می‌گذارد (۳).



شکل ۲. در این شکل فاکتورهای خطر قلبی-عروقی (اضافه وزن، نژاد، فشار خون بالا) و بیومارکر های فعالیت اندوتلیال نشان داده شده است

بلوکه شـــدن مولکول‌های چســـبنده بـــرای جلوگیری و درمان رد انواع آلوگرافت استفاده شده است. در پستانداران، رد قلب‌های پیوندی را می‌توان با تجویز آنتی بادی‌های ضد ICAM-1 یا anti-VCAM-1 کاهش داد، البته هنوز هیچ کارآزمایی بالینی در مقیاس بزرگ انجام نشـــده است. اخیراً گزارش‌هایی از بیان مولکول‌های چســـبنده در بیماری‌های میـــوکارد مانند میوکاردیت ویروســـی و کاردیومیوپاتی، که حضور آن‌ها با نفوذ سلول‌های التهابی مرتبط است، گزارش شده اســـت. با این حال، باید دید که آیا این‌ها امیدی برای درمان‌هـــای جدید هســـتند یا صرفاً بینش‌هـــای جالبی را در مورد پاتوژنز چنین شـــرایطی نشـــان می‌دهند. مطمئناً، مطالعات با اســـتفاده از آنتی بادی‌هایی که قادر به مسدود کردن اینتگرین های لکوســـیت، ICAM-1 یا سلکتین ها برای جلوگیری از آســـیب خون رسانی مجدد در مدل‌های حیوانی انفارکتوس میوکارد هســـتند، پتانســـیل درمانی را پیشنهاد می‌کنند (۴) (شکل ۳).



شکل ۳. نمایش شماتیک از دخالت ICAM و VCAM در بیماری‌های مختلف قلبی عروقی

تاکنـــون، دانش بهتر و تصویـــری از نقش‌های پاتولوژیک ICAM-1 و VCAM-1 در انسان، ما را به انجام مطالعات بالینی بیشتری برای تأیید تأثیر تهدید آمیز آن‌ها بر عملکرد عروق سوق می‌دهد. علاوه بر این، دسترسی به بیومارکرها/ هدف‌هـــای جدیـــد (ICAM-1 و VCAM-1) می‌توانـــد پیشرفت‌های قابل توجهی در ارزیابی خطر بیمار ایجاد کند و ممکن اســـت به عنوان یک مولکول درمانی در مدیریت و استراتژی‌های پیشگیرانه بیماری‌های قلبی عروقی مختلف عمل کند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

متاستاز و سرطان

در حال حاضر سرطان یکی از شایع‌ترین علل مرگ ومیر در سراسر جهان است. گسترش سلول‌ها از ضایعه اولیه به یک اندام ثانویه و متعاقب آن ایجاد متاستازهای دور، عامل کلیدی است که میزان بقای بیمار را محدود می‌کند. این یکی از پیچیده‌ترین مسائلی است که در پزشکی با آن مواجه‌اند (۷).

مولکول‌های چسبندگی سلولی ICAM-1 و VCAM-1 در پیشرفت تومور و متاستاز نقش دارند. این مولکول‌های چسبنده سلولی، در مراحل مختلف پیشرفت و متاستاز تومور نقش دارند. نقش اصلی در تعامل سلول-سلول در پاسخ‌های التهابی و ایمنی برای ICAM-1 فرض شده، که به طور معمول در سلول‌های اندوتلیال، لکوسیت ها و برخی از بافت‌های اپیتلیال یافت می‌شود. وجود سطوح بالای شکل محلول ICAM-1 در گردش، با چندین ژن و بیماری‌های بدخیم مرتبط بوده است. همچنین در متاستاز کبد، معده، روده بزرگ، کیسه صفرا و سرطان‌های پانکراس با سطوح بالا گزارش شده است (۸). ICAM-1، به عنوان لیگاند القایی، روی سلول‌های اندوتلیال، لکوسیت ها و برخی بافت‌های اپیتلیال یافت می‌شود و نقش عمده‌ای در تعاملات سلول-سلول در پاسخ‌های التهابی و ایمنی دارد. همچنین در پیشرفت ملانوم نقش دارد (۹).

اکثر مطالعات تا به امروز بر بیان ICAM-1 در سطح سلول‌های تومور تمرکز کرده‌اند (۷). ICAM-1 و شکل محلول آن در شرایط التهابی، بیماری‌های مزمن و تعدادی از بدخیمی‌ها به شدت بیان می‌شوند (۱۰).

ICAM-1 دارای توزیع سلولی بسیار گسترده‌ای است و علاوه بر سلول‌های اندوتلیال بر روی بافت‌های اپیتلیال طبیعی و بدخیم از جمله رده‌های سلول ملانوما و بافت اولیه تعریف شده است. تفسیر اهمیت بالینی و بیولوژیکی این افزایش سطح به این دلیل پیچیده است که در گروه‌هایی که بیماران دارای مراحل مختلف بیماری هستند و برخی تحت شیمی درمانی فعال یا درمان بیولوژیکی هستند (مثل درمان با اینترلوکین-۲) منجر به القای ICAM-1 در گردش خون در بیماران ملانوما می‌شود (۹).

سطوح ICAM-1 همچنین نشان دهنده درجه تومور است و به این ترتیب ممکن است ارزش پیش آگهی در بیماری‌های متاستاتیک داشته باشد. در بسیاری از سرطان‌ها، از جمله کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، سرطان ریه، سرطان معده و پستان، ICAM-1 در ترویج سرطان نقش دارد (۱۱).

VCAM-1 نیز توسط سلول‌های اندوتلیال که واسطه چسبندگی لنفوسیت‌ها و مونوسیت ها هستند القاء می‌شود. اما علاوه بر این روی سلول‌های دندریتیک لنفوییدی، برخی ماکروفاژ های بافتی و اپیتلیوم جداری کلیوی وجود دارد (۸ و ۹). اخیراً، شواهد زیادی نشان داده‌اند که VCAM-1 ارتباط نزدیکی با رگ زایی و متاستاز تومور دارد (۱۲).

سطوح ICAM-1 و VCAM-1 در سرم بیماران مبتلا به بدخیمی‌های مختلف به طور معنی داری بیشتر از بیماران بدون بدخیمی است. در بیماران مبتلا به ملانومای بدخیم بیان ICAM-1 با رشد تومور همراه است (۸). نقش احتمالی این مولکول‌ها در متاستاز توسط گزارش‌های چسبندگی سلول‌های ملانوما با واسطه VCAM-1 و چسبندگی سلول‌های سرطان روده بزرگ با واسطه E-selectin به اندوتلیوم پیشنهاد شده است (۹).

ICAM-1 بیان شده توسط سلول‌های تومور می‌تواند از طریق ترویج فعل و انفعالات چسبندگی سلول‌های ایمنی با تومور یا با انتقال سیگنال‌های بیرونی برای تنظیم عملکرد سلول تومور، بر رشد تومور تأثیر بگذارد. بیان ICAM-1 در ماکروفاژهای مرتبط با تومور القاء می‌شود و در پلاریزاسیون آن‌ها نقش دارد. مطالعات تجربی متاستاز کبدی، سطوح بالای ICAM-1 را در سلول‌های اندوتلیال سینوسی کبد، سلول‌های کبدی، سلول‌های کوپفر و فیبروبلاست های بینابینی نشان داده است. سلول‌ها در محل اولیه و ثانویه نشان دهنده نقش مهم این گیرنده در طول تومورزایی است.

انتشار سایتوکاین ها ممکن است بیان ICAM-1 را در سلول‌های تومور تحریک کند و به این ترتیب تعاملات تومور-سلول ایمنی را تقویت کند و مهاجرت سلول‌های سرطانی جهت دار را افزایش دهد. در واقع، نشان داده شده است که IFN-γ بیان ICAM-1 را در سلول‌های سرطانی القا می‌کند و به نوبه خود، ICAM-1 در ترویج مهاجرت سلول‌های سرطانی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

نقش دارد. اگرچه واضح است که بیان ICAM-1 به شدت در TME (Tumor Micro Environment) القاء می‌شود، ارزش پیش آگهی ICAM-1 بر روی نتایج بالینی بیماران سرطانی هنوز تا حدودی بحث برانگیز است (۱۱).

داده‌های کمی در مورد بیان و اهمیت ICAM-1 و VCAM-1 در بافت‌های سرطان سینه انسان در دسترس است. مطالعات اخیر نشان داده است که مولکول چسبنده سلول عروقی-۱ (VCAM-1) به طور نابهنجاری در سلول‌های سرطان سینه بیان می‌شود و واسطه برهمکنش‌های تومور - استرومایی پرو متاستاتیک است (۱۳). گزارش شده که سطح سرمی VCAM-1 با تراکم عروق ریز سرطان پستان مرتبط است، که نشان می‌دهد میزان سرمی VCAM-1 ممکن است نشانگر جایگزین برای رگ زایی در سرطان پستان باشد (۱۲). محققین دریافته‌اند که بیماران مبتلا به سرطان سینه و متاستاز، سطوح ICAM-1 بالاتری نسبت به بیماران بدون متاستاز دارند. هدف این گونه تحقیقات این است که آیا بیان ICAM-1 و VCAM-1 در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌تواند به عنوان یک پارامتر پیش آگهی برای ملانوم بدخیم انسانی استفاده شود یا خیر. مشخص شده است که ICAM-1 در اندوتلیوم عروق مرتبط با تومور توسط y-interferon، IL-1β، TNF-α و IL-4 القاء می‌شود. همچنین گزارش شده است که بیان ICAM-1 توسط IL-1، اینترفرون گاما و بتا، IL-4، IL-6، TNF-α و IL-2 افزایش می‌یابد که اثرات آن وابسته به بافت است (۸).

ریه، استخوان، مغز و کبد شایع‌ترین مکان‌های انتشار از راه دور یا متاستاز هستند (۱۲ و ۱۳). تا به امروز تحقیقاتی انجام شده برای بررسی عملکرد پروتئین‌های چسبنده بیان شده بر روی سطح سلول‌های تومور و پیامدهای آن‌ها در کلونیزاسیون اندام، که دانش ما را در مورد مسیرهای سیگنالی که در سلول‌های تومور عمل می‌کنند افزایش داده است. ریزش مولکول‌های چسبنده می‌توانند پیامدهای عمیقی برای متاستازهای تومور داشته باشند، زیرا ریزش ICAM-1 و VCAM-1 توسط سلول‌های تومور در گردش می‌تواند به آن‌ها اجازه دهد تا از نظارت سلول‌های T سایتوتوکسیک و سلول‌های کشنده طبیعی فرار کنند و بنابراین متاستاز را ممکن می‌سازد، برعکس، ریزش مولکول‌های چسبنده توسط سلول‌های اندوتلیال فعال ممکن است برای مسدود کردن ضد لیگاندها (به عنوان مثال روی سلول‌های تومور) به کار گرفته شود و متعاقباً برای جلوگیری از چسبندگی آن‌ها به سلول‌های اندوتلیال در محل‌های متاستاتیک عمل کند (۸ و ۹). به نظر می‌رسد ICAM-1 نقش فعالی در فرآیند متاستاتیک دارد. سلول‌های تومور ممکن است از لکوسیت ها در سطح چسبندگی خود تقلید کنند و از این مسیر برای چسبندگی عروقی در طول متاستاز استفاده کنند. بنابراین، از طریق ICAM-1، دو شرط اساسی رشد یعنی فرار از نظارت ایمنی و رگ زایی تومور برآورده می‌شود (۱۰).

افزایش سطوح ICAM-1 و VCAM-1 در سیتوزول تومور بدخیم، می‌تواند توانایی سلول‌های سرطان سینه را برای جلوگیری از اتصال سلول‌های T سیتوتوکسیک با ایجاد نئوواسکولاریزاسیون عروق خونی اطراف ایجاد کند. کاهش متعاقب تعداد سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌تواند دلیلی برای شکست پاسخ ایمنی در مهار گسترش سلول‌های سرطانی باشد (۸ و ۱۳). مرگ و میر بالای سرطان ریه تا حد زیادی به گسترش زودرس موضعی و متاستاز نسبت داده می‌شود، زیرا اکثر بیماران با بیماری پیشرفته موضعی یا متاستاتیک در زمان تشخیص مراجعه می‌کنند. از آنجایی که تشخیص زودهنگام تنها شانس یک درمان بالقوه را فراهم می‌کند، چندین مطالعه بر شناسایی بیومارکرهای سرمی متمرکز شده‌اند که می‌توانند به عنوان نشانگرهای تشخیصی، مرحله بندی، پیش آگهی یا پیش‌بینی کننده در سرطان ریه مورد استفاده قرار گیرند. مولکول‌های چسبندگی موضوع بسیاری از این مطالعات بوده‌اند. تعامل بین LFA-1 و ICAM-1 یک پیش نیاز برای تجمع لنفوسیت در سلول‌های اپیتلیال ریه است.

ICAM-1 عمدتاً در سطح سلول‌های اندوتلیال فعال در عروق ریوی و در پنوموسیت های نوع دو بیان می‌شوند. اخیراً، نقش بالقوه ICAM-1 در پیشرفت سرطان ریه با استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال علیه ICAM-1 سطح سلول ارزیابی شده است. تحقیقات

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

نشـــان می‌دهـــد که عادت به ســـیگار کشـــیدن به خودی خود عامل اصلی افزایش ســـطح سرمی sICAM-1 است. عـــلاوه بر این، ســـطوح sICAM-1 در بیمـــاران مبتلا به COPD (Chronic Obstructive Pulmonary disease) و آسم در مقایســـه با افراد غیر سیگاری به طور قابل توجهی افزایـــش دارد. در بیمـــاران مبتـــلا به ســـرطان ریه غلظت sICAM-1 را در مقایسه با ســـایر گروه‌های مورد مطالعه به میزان زیادی افزایش داشـــته است. جالب است که هیچ تفاوتی در ســـطوح ســـرمی sICAM-1 و بیان ICAM-1 در بافت شناســـی انواع مختلف تومور مشاهده نشده است و ارتباط بین سطوح sICAM-1 و بیان ICAM-1 تومور نیز ارزیابی شده است.

بیان ICAM-1 بافت تومور و سطوح sICAM-1 سرمی به طور قابل توجهی مرتبط هستند، احتمالاً به این دلیل که سلول‌های تومور منبع sICAM-1 هستند. از سوی دیگر، مشخص شده است که ســـطوح sICAM-1 در تعدادی از بیماری‌های خوش خیـــم و مزمن افزایش می‌یابد. بنابراین، تولید sICAM-1 می‌تواند فرآیندی را به دلیل مکانیسم‌های دفاعی غیر اختصاصی میزبان نشان دهد. این مورد با مشاهده ســـطوح sICAM-1 بالا در افراد سیگاری سالم پشتیبانی می‌شود. ریزش sICAM-1 در فضای خارج سلولی ممکن اســـت یکی از مکانیسم‌هایی باشد که توسط آن، سلول‌های تومور از ســـمیت سلولی و لیز سلولی توسط سیستم ایمنی سلولی میزبان فرار می‌کنند. همچنین، sICAM-1 ممکن اســـت از تعامل یا تغییر وضعیت عملکردی لکوســـیت ها از ســـلول‌های ارائه کننده آنتی ژن ســـلول T جلوگیری کند. همین طور sICAM-1 امکان دارد که به عنوان نوع اتصالی ترشـــحی ICAM-1 که بـــدون دامنه‌های درون ســـلولی است، تولید شـــود. sICAM-1 در گردش می‌تواند اتصال لنفوسیت‌ها به ســـلول‌های اندوتلیال، ســـمیت سلول‌های کشـــنده طبیعی و کمپلکس اصلی ســـازگاری بافتی را که محدود به برهمکنش‌های ســـلول T-تومور است را مسدود کند. sICAM-1 به عنوان بخشی از فرآیند سیستم ایمنی در برابر التهاب افزایش می‌یابد یا ممکن است به عنوان یک تعدیل کننده ایمنی عمل کند.

نظارت بر ســـطوح sICAM-1 در طـــول درمان ممکن اســـت یک نشـــانگر کمکی برای پاسخ یا پیشـــرفت باشد. بنابراین ســـؤال این اســـت که آیا سطوح sICAM-1 برای تصمیم‌گیری بالینی و درمانی مفید و قابل اعتماد هستند؟ نتیجه‌گیری این است که sICAM-1 می‌تواند یک نشانگر جایگزین و پیش آگهی بالقوه در سرطان ریه در طول شیمی درمانی خط اول باشد (۱۰).

مطالعه اخیر بر روی مولکول چسبندگی سلول عروقی-۱ (VCAM-1) بینش جدیدی در مورد این مکانیسم‌ها ارائه می‌دهد. هنگامی که به طور نابجا در ســـلول‌های ســـرطان پستان بیان می‌شـــود، VCAM-1 واسطه فعل و انفعالات تومور-اســـتر ومایی اســـت که منحصر به محیط‌های ریه و استخوان است و متاستاز را به این مکان‌ها تسهیل می‌کند. بـــا این حال، بیان VCAM-1 در ســـرطان معده و کلیه و ملانوم گزارش شـــده اســـت، جایی که ممکن است نقشی شبیه به آنچه اخیراً در سرطان پستان گزارش شده ایفا کند.

پیشگیری و درمان سرطان ســـینه متاستاتیک همچنان یک چالش است. یافته‌های اخیر در مورد نقش VCAM-1 در متاســـتاز ریه و اســـتخوان یک هدف بالقوه برای کنترل این بیمـــاری ارائه می‌دهد. داروهایی کـــه اتصال اینتگرین α4 بـــه VCAM-1 را مختل می‌کنند، قبـــلاً برای درمان بیماری‌هایی که شامل هجوم انبوه لکوسیت ها به محل‌های التهابی اســـت، در حال توســـعه بوده‌انـــد (۱۳). کبد ارگان هدف اصلـــی ســـلول‌های CRC (Colorectal Cancer) متاســـتاتیک و دومین اندام مورد حمله پس از غدد لنفاوی اســـت. در واقع، ۱۵ تا ۲۵ درصد از بیماران CRC در زمان تشخیص با متاستازهای همزمان کبدی مراجعه می‌کنند و ۳۰ درصد دیگر بعداً متاستاز کبدی را تجربه می‌کنند.

شـــبکه پیچیـــده عـــروق و میکـــرو مویرگ‌هـــای میکروسیرکولاسیون کبدی، کبد را به هدفی برای سلول‌های در گردش تبدیل می‌کند. در واقع، سلول‌های سرطانی آزاد شـــده از یک ضایعه اولیه، جریان خون طبیعی را مستقیماً به کبد، از طریق شـــبکه ریز رگ‌هـــای تخصصی معروف به ســـینوس‌های کبد، دنبال می‌کنند. ســـرطان‌های معده نیز معمولاً به کبد متاستاز می‌دهند.

مولکول‌های چسبنده، تماس‌های اولیه سلول - سلول را ایجاد می‌کنند که منجر به برون ریزی سلول‌های سرطانی و

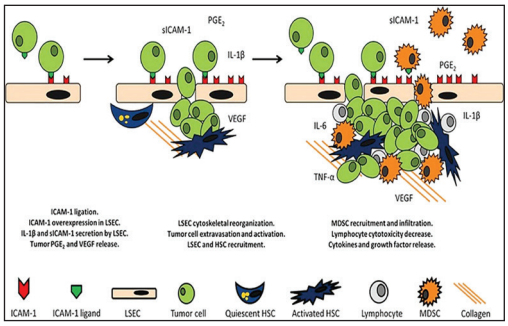
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

کلونیزاسیون اندام می‌شود. چندین مولکول چسبنده مانند، E-selectin ،VCAM-1 و ICAM-1 بیان بیشتری در کبد در طول تهاجم متاستاتیک نشان می‌دهند. در میان آن‌ها، ICAM-1 چند مرحله از آبشار متاستاتیک، از جمله چسبندگی سلول‌های تومور به دیواره اندوتلیال، فعال سازی سلول‌های اندوتلیال مسیرهای سیگنال دهی پیش متاستاتیک، خارج شدن سلول‌های تومور را واسطه گری می‌کند.

در کبد، ICAM-1 به طور اساسی در سلول‌های اندوتلیال سینوسی کبد (LSECs)، سلول‌های کبدی، سلول‌های کوپفر (KCs) و سلول‌های ستاره‌ای کبدی (HSCs) بیان می‌شود و توسط فعال سازهای التهابی، مانند تحریک توسط IL-1β ،TNF-α یا IFN-γ تنظیم می‌شود. لکوسیت‌ها پس از عبور از اندوتلیوم کبد از طریق تعامل بین ICAM-1 اندوتلیال و گیرنده اصلی ضد آن، آنتی ژن مرتبط با عملکرد لنفوسیت 1-(LFA)، بر روی لنفوسیت‌ها به بافت حمله می‌کنند.

مشخص شده است که sICAM-1 در سرم بیماران مبتلا به متاستاز کبدی ناشی از سرطان ریه یا معده افزایش می‌یابد و به عنوان نشانگری برای مرحله متاستاتیک، عود بیماری و پیش آگهی در لنفوم غیر هوچکین، سلول‌های کبدی شناسایی شده است.

به نظر می‌رسد که ICAM-1 نقش مهمی در شروع آبشار متاستاتیکی دارد که باعث پیشرفت تومور می‌شود. بیان پروتئین ICAM-1 توسط سلول‌های پارانشیمی و غیر پارانشیمی کبد، پتانسیل آن را برای تسهیل پیشرفت بیماری افزایش می‌دهد. شکل محلول، sICAM-1، فنوتیپ پیش متاستاتیک و سیگنال‌دهی پیش التهابی و پیش تومور را افزایش می‌دهد. سلول‌های مهاجم در ابتدا به یک لنگر برای چسبیدن و کمک به فرار از جریان خون نیاز دارند. در این زمان، ICAM-1 اندوتلیال در چسبندگی سلول‌های تومور به اندوتلیوم نقش دارد. با توجه به اینکه چسبیدن تومور به دیواره عروق یک ویژگی مشترک در بسیاری از انواع سرطان است که پدیده‌ای بسیار مهم می‌باشد (۷) (شکل ۴).



شکل ۴. مسیرهای پروتومورال با واسطه ICAM-1

بیان ICAM-1 پس از تحریک تومور، به موازات افزایش چسبندگی سلول‌های تومور، افزایش می‌یابد و این اثر را می‌توان با درمان سلول‌های اندوتلیال با آنتی بادی‌های خاص ضد ICAM-1 لغو کرد. تعامل سلول تومور با سلول‌های اندوتلیال بیان ICAM-1 را در سطح سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌دهد. علاوه بر این، چسبندگی سلول‌های مختلف تومور ممکن است با مسدود کردن بیان ICAM-1 در اندوتلیوم مغز یا ریه کاهش یابد، که منجر به لغو متاستاز به این اندام‌ها می‌شود، که بیشتر نقش ICAM-1 در سلول‌های تومور را تأیید می‌کند. علاوه بر این، ICAM-1 می‌تواند با سایر مولکول‌های چسبنده، مانند VCAM-1، در چسبندگی سلول‌های بدخیم همکاری کند. ICAM-1 و VCAM-1 هر دو به روشی وابسته به TNF-α تنظیم می‌شوند (TNF-α عمدتاً توسط ماکروفاژها تولید می‌شود).

همه این نتایج نشان می‌دهد که ICAM-1 اندوتلیال نقش مهمی در چسبندگی سلول‌های سرطانی به اندوتلیوم در اندام‌های هدف و در نتیجه در پیشرفت سرطان دارد. جالب توجه است که بیان ICAM-1 اخیراً با مکانیسم منحصر به فردی از چسبندگی لکوسیت که به طور خاص در کبد رخ می‌دهد مرتبط شده است.

سطح سرمی sICAM-1 در گردش به عنوان یک نشانگر زیستی برای چندین بیماری التهابی عروقی و همچنین در چندین نوع سرطان مختلف، مانند سرطان سینه، ریه و روده بزرگ و برای متاستازهای ریه و کبد در نظر گرفته می‌شود. جالب توجه است که سطوح سرمی sICAM-1 در بیماران مبتلا به متاستاز کبدی در بین بیماران مبتلا به متاستاز اندام‌های مختلف بالاترین میزان را نشان می‌دهد. در کبد،

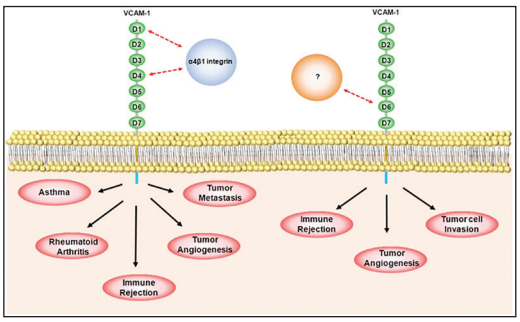
[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

sICAM-1 از انواع سلول‌های مختلف از جمله سلول‌های تک هسته‌ای، سلول‌های اندوتلیال، فیبروبلاست‌ها، KCs و سلول‌های کبدی ترشح می‌شود.

ICAM-1 ممکن است در مراحل مختلف، از مراحل اولیه التهاب، چسبندگی تومور و لکوسیت به سلول‌های اندوتلیال سینوسی و فرار از تخریب سیستم ایمنی، تا مراحل بسیار دیرینه مهاجرت جهت دار، تمایز و کلونیزاسیون درگیر باشد. این امر فرصت‌های جدیدی را برای درمان‌های مبتنی بر ICAM-1 به عنوان یک هدف درمانی باز می‌کند (۷).

بسیاری از مطالعات ارتباط VCAM-1 را در رگ زایی نشان داده‌اند. گزارش داده شده که بافت VCAM-1 مثبت، تراکم ریز رگ‌های بیشتری نسبت به بافت VCAM-1 منفی در سرطان معده دارد. همچنین گزارش شده که سطح سرمی VCAM-1 با تراکم عروق ریز سرطان پستان مرتبط است، که نشان می‌دهد سرم VCAM-1 ممکن است نشانگر جایگزین رگ زایی در سرطان پستان باشد.

نتایج نشان می‌دهد که هدف قرار دادن VCAM-1 ممکن است یک استراتژی مؤثر برای تنظیم متاستاز تومور باشد. خوشبختانه، ظهور اخیر فناوری آنتی بادی نوترکیب می‌تواند بر موانع بزرگی برای تولید آنتی بادی‌های انسانی غلبه کند که می‌توانند برای استفاده تحقیقاتی یا درمانی مفید باشند. احتمالاً مطالعات آینده، راه‌های جدیدی برای درک بهتر مکانیسم‌های تنظیمی VCAM-1 به عنوان یک هدف درمانی بالقوه در اختلالات ایمنی و سرطان ایجاد خواهد کرد (۱۲) (شکل ۵).



شکل ۵. نمایش شماتیک نقش خاص هر مولکول چسبندگی سلول عروقی-۱ (VCAM-1) دامنه شبه ایمونوگلوبولین (Ig) در اختلالات ایمنی و سرطان. تعامل مستقیم بین دامنه Ig مانند ۱ (D1) و یا دامنه ۴ VCAM-1 (D4) بر روی سلول‌های اندوتلیال فعال و α4β1 اینتگرین (دایره آبی) روی لکوسیت ها ارتباط نزدیکی با آسم، آرتریت روماتوئید، رد پیوند، تومور دارد، آنژیوژنز و متاستاز تومور دارد؛ دامنه Ig مانند ۶ VCAM-1 (D6) در رد پیوند، رگ زایی تومور و تهاجم سلول‌های تومور مهم است

ICAM-1 و VCAM-1 عضوی از ابر خانواده ایمونوگلوبولین ها هستند. CAM ها از سه حوزه حفظ شده تشکیل شده‌اند: یک دامنه درون سلولی که با اسکلت سلولی در تعامل است، یک دامنه گذرنده و یک دامنه خارج سلولی. این پروتئین‌ها می‌توانند به روش‌های مختلف برهمکنش کنند. روش اول از طریق اتصال هموفیلیک است که در آن CAM ها به همان CAM ها متصل می‌شوند. آن‌ها همچنین قادر به اتصال هتروفیل هستند، به این معنی که یک CAM در یک سلول به CAM های مختلف در سلول دیگر متصل می‌شود (۱۴).

ICAM-1

ICAM-1 عضوی از ابر خانواده ایمونوگلوبولین ها، خانواده پروتئین‌ها شامل آنتی بادی‌ها و گیرنده‌های سلول T است. ICAM-1 یک پروتئین گذرنده است که دارای یک دامنه خارج سلولی آمینو انتهایی (N-terminal)، یک دامنه گذر غشایی منفرد و یک دامنه سیتوپلاسمی کربوکسی انتهایی (C-terminal) است. ساختار ICAM-1 با گلیکوزیلاسیون[4] سنگین مشخص می‌شود و حوزه خارج سلولی پروتئین از حلقه‌های متعددی تشکیل شده است که توسط پل‌های دی سولفیدی در پروتئین ایجاد می‌شود. ساختار ثانویه

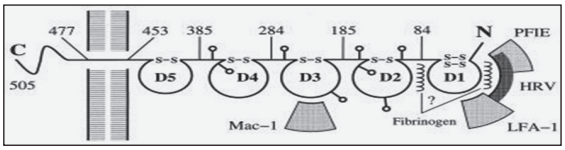
4- Glycosylation

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

غالب پروتئین، صفحه بتا است که محققان را به فرضیه حضور دامنه‌های دیمریزاسیون در ICAM-1 سوق می‌دهد (۱۵).

مولکول ICAM-1 از پنج حوزه Ig مانند (D1-D5)، یک ناحیه گذرنده کوتاه و یک دامنه سیتوپلاسمی کربوکسیل پایانی کوچک تشکیل شده است (شکل ۶). دومین، سومین و چهارمین دامنه Ig با چهار محل بالقوه در D2، دو محل در D3 و دو محل در D4 به شدت N-گلیکوزیله شده‌اند.

لیگاندهای چسبنده به ICAM-1 معمولاً شامل دو اینتگرین، آنتی ژن مرتبط با عملکرد لکوسیت (LFA-1[5]،CD11a/CD18) و آنتی ژن ماکروفاژ-۱ (Mac-1[6]، CD11b/CD18) است. چسبندگی بین ICAM-1 و LFA-1 در درجه اول بین دامنه D1 و اینسرشن[7] (I) - دامنه مولکول‌های مربوطه است، در حالی که چسبندگی بین ICAM-1 و Mac-1 بین دامنه D3 و دامنه I است. همچنین فیبرینوژن می‌تواند به دامنه D1 در ICAM-1 متصل شود و چسبندگی لکوسیت را به اندوتلیوم عروقی واسطه کند. بر خلاف بسیاری از گیرنده‌های اینتگرین دیگر، ICAM-1 دارای موتیف Arg-Gly-Asp (RGD) نیست، اما دارای یک سطح اتصال بزرگ‌تر و گسترده‌تر است.



شکل ۶. نموداری از یک مولکول ICAM-1 که محل‌های گلیکوزیلاسیون (ساختارهای آب نبات چوبی) و محل تقریبی محل‌های اتصال Mac-1، LFA-1، راینوویروس های انسانی، فیبرینوژن و گلبول‌های قرمز آلوده به پلاسمودیوم فالسیپاروم (PFIE) را نشان می‌دهد

علاوه بر ICAM-1، چهار عضو اصلی خانواده ICAM دیگر (ICAM-2,-3,-4,-5) به عنوان لیگاند اینتگرین‌های لکوسیت شناخته شده‌اند. آن‌ها در الگوهای بیان خود و تعداد حوزه‌های تشکیل دهنده متفاوت هستند. اگر چه هر یک از اعضای خانواده ICAM عملکرد بیولوژیکی منحصر به فرد خود را دارد، اما به عنوان گسترده‌ترین و مهم‌ترین آن‌ها، ICAM-1 به عنوان یک الگو در بررسی ساختار و عملکرد خانواده ICAM عمل می‌کند. نشانه‌های روشنی هستند که این اعضای خانواده ممکن است از یک ICAM اولیه از طریق مکانیسم تکثیر ژن به وجود آمده باشند (۱۶).

۲-۱. ایزوفرم ها[8]

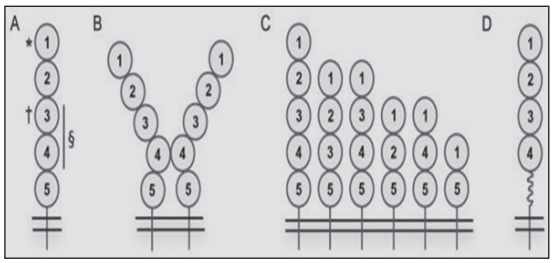
ICAM-1 اگر چه یک گلیکوپروتئین منفرد در نظر گرفته می‌شود، اما ایزوفرم های آن به صورت متصل به غشاء و محلول به تعداد زیاد وجود دارند که از پیوند جایگزین و برش پروتئولیتیک در طی پاسخ‌های التهابی ناشی می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهد که ایمونوبیولوژی ICAM-1 بسیار پیچیده است، اما ایزوفرم های منفرد، جدای از مولکول تمام قد، سهم قابل توجهی در توسعه بیماری و پاتوژنز دارند.

ایزوفرم تمام قد می‌تواند یک همودایمر تشکیل دهد که در آن هر زیر واحد در محل اتصال بین دامنه‌های Ig سه و چهار خم می‌شود (شکل B1). اتصال بین زیر واحدها در همودایمر رخ می‌دهد. از طریق باقیمانده‌هایی که در بازآرایی ساختاری دامنه چهار Ig قرار می‌گیرند. دایمر سازی زیر واحدهای ICAM-1 به طور قابل توجهی تمایل به LFA-1 را افزایش می‌دهد، که ممکن است بر توانایی لیگاند برای ارتقای سیگنال‌دهی درون سلولی تأثیر بگذارد. اکثر لیگاندهای ICAM-1 به اولین دامنه Ig ICAM-1 متصل می‌شوند (شکل ۲-۲). مطالعات

5- Leukocyte Function-Associated Antigen
6- Macrophage-1 Antigen
7- Insertion
8-Isoforms

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

نشـــان داده‌اند که اتصال عرضی ICAM-1 با اســـکلت ســـلولی اکتین و فعال شدن چندین مسیر سیگنال‌دهی درون سلولی که به تولید سیتوکین و رویدادهای قاچاق سلولی کمک می‌کند، منجر می‌شود (۱۷).



شکل ۷. نمایش شماتیک ایزوفرم‌های ICAM-1.
(A) ایزوفرم ICAM-1 تمام طول با پنج دامنه Ig، دامنه‌های بین غشایی و درون سلولی، * نشان دهنده محل اتصال LFA-1 و لیگاندهای دیگر در اولین دامنه Ig، † نشان دهنده اتصال Mac-1 است. سایت در سومین دامنه Ig، § نشان دهنده محل اتصال p150,95 در دامنه سوم و چهارم است. (B) ایزوفرم های تمام قد ICAM-1 با برهمکنش از طریق چهارمین حوزه Ig دیمر می‌شوند. (C) شش ایزوفرم ICAM-1 غشایی نشان داده شده است که بر روی انواع سلول‌های اندوتلیال و سایر سلول‌ها بیان می‌شود. md,kn (D) جایگزین در اگزون ۶ منجر به برش پنجمین دامنه Ig 5 در ایزوفرم تمام طول تحت شرایط التهابی می‌شود. شماره گذاری هر دامنه Ig بر اساس ایزوفرم تمام طول حاوی پنج دامنه Ig مانند است

❑ نقش و عملکرد اصلی

مولکول چسبنده بین سلولی به طور مداوم در غلظت‌های پایین در غشای لکوســـیت ها و سلول‌های اندوتلیال وجود دارد. عملکـــرد CAM-1 را می‌توان توســـط پروتئین‌های آداپتوری که با دامنه درون سلولی ICAM-1 تعامل دارند، کنترل کرد. یک ســـطح تنظیم اضافی ممکن اســـت شامل ارتباط ICAM-1 با ســـایر مولکول‌های چسبنده در غشای پلاســـما باشد. با تحریک سایتوکاین ها، غلظت آن به شدت افزایش می‌یابد. ICAM-1 می‌تواند توســـط اینترلوکین-۱ (IL-1) و فاکتور نکروز تومور یا TNF القا شـــود و توســـط اندوتلیوم عروقی، ماکروفاژها و لنفوســـیت‌ها بیان می‌شـــود (۱۵ و ۱۸).

هنگامـــی که لکوســـیت ها فعـــال می‌شـــوند، از طریق ICAM-1/LFA-1 به سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شوند و ســـپس به بافت‌ها منتقل می‌گردند. LFA-1 نیز به شکل محلول یافت شـــده است، که به نظر می‌رسد ICAM-1 را متصل و مسدود می‌کند (۱۵).

❑ اندازه گیری

علت اندازه گیری

ســـطح ICAM-1 محلـــول در پلاســـما (sICAM-1) بـــا پاتوژنـــز چندین بیماری مرتبط اســـت. در نظر گرفتن آنتی بادی مورد اســـتفاده برای اندازه گیری sICAM-1 مهم اســـت (۳۲). ICAM-1 محلول در پلاســـما قابل تشخیص است و در بیماران مبتلا به ســـندرم‌های التهابـــی مختلف افزایـــش می‌یابد. نقش ICAM-1 به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی برای تعدادی از شرایط پاتولوژیک مختلف ایجاد شده است:

التهاب آلرژیک راه هوایی (آسم آلرژیک) و پاتوژنز رینیت آلرژیک، در درماتیت آلرژیک تماســـی، در سرطان مثانه، ارتباط مستقیمی بین بیـــان ICAM-1 و درجه تمایز تومور وجود دارد. در بیماران مبتلا به ســـرطان دستگاه گوارش و متاســـتازهای کبدی، سطح ICAM-1 بـــه طور قابل توجهی بالاتر از بیماران بدون متاســـتاز است. در اختلالات لنفوپرولیفراتیو، ICAM-1 با درجه بدخیمی مرتبط است. در میلوپاتی مرتبط با HTLV-1 و در لوسمی سلول T بزرگســـالان، ICAM-1 سرم افزایش می‌یابد. بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم ســـطح ســـرمی sICAM-1 به طور قابل توجهی افزایش یافته و دارای اهمیت پیش آگهی هســـتند. افزایش قابل توجهـــی غلظت sICAM-1 در بیماران مبتلا به عفونت HIV-1 مشاهده شده است.

در مالاریـــا، ICAM-1 برای اتصال گلبول‌هـــای قرمز آلوده به اندوتلیـــوم مویرگی، یک رویداد مهم در پاتوژنز مالاریا مغزی عمل می‌کند. ICAM-1 شاخص قابل اعتماد برای فرآیندهای التهابی در سیستم عصبی مرکزی مربوط به اختلال سد خونی-CSF است. ICAM-1 مکانیسم مهمی را برای رد پیوند قرنیه فراهم می‌کند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

بیان ICAM-1 نیز در طول رد در قلب پیوند شده افزایش می‌یابد.

ICAM-1 سرم به طور قابل توجهی در طول رد حاد پیوند کلیه افزایش می‌یابد. اندازه گیری sICAM-1 در تشخیص رد مسمومیت با سیکلوسپورین-A مفید است. بیان قوی ICAM-1 در بیماران مبتلا به رد حاد پیوند کبد نیز مشاهده می‌شود، سطح ICAM-1 در گردش در بیماران مبتلا به دیابت قندی وابسته به انسولین و در افرادی که در معرض خطر ابتلا به این بیماری بودند، یافت شده است. (۲۰).

همان گونه که قبلاً گفته شد پروتئین ICAM-1 به دو شکل متصل به غشا و محلول یافت می‌شود. تصور می‌شود که شکل محلول آن از برش فعال شکل متصل به غشای اندوتلیال توسط متالوپروتئاز وابسته به روی ناشی می‌شود. سطوح محلول ICAM-1 (sICAM-1) در پلاسما با بیماری عروق کرونر قلب و سایر بیماری‌های عروقی مرتبط است. در مالاریا، سپسیس و سایر بیماری‌های عفونی، افزایش sICAM-1 پلاسما با شدت بیماری مرتبط است.

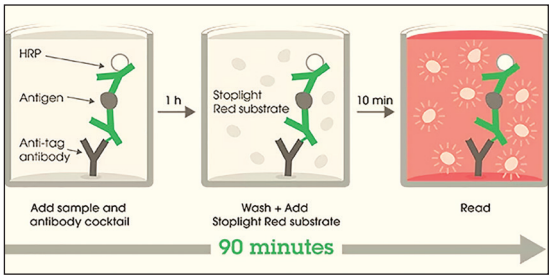
نشان داده شده است که پلی مورفیسم در ژن کد کننده ICAM-1 بر سطح sICAM-1 پلاسما تأثیر می‌گذارد. از ارتباط با این گزارش، یک جهش نقطه‌ای تک نوکلئوتیدی (SNP) در rs5491 است که این SNP منجر به یک جهش غیر مترادف می‌شود که باعث تغییر از لیزین به متیونین (K29M) می‌شود و این گونه به عنوان ICAM-1kilifi نامیده می‌شود. فراوانی این آلل در بسیاری از جمعیت‌های آفریقایی حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد است و در میان جمعیت‌های قفقازی نادر است.

بنابراین، در نظر گرفتن اثر آلل ICAM-1kilifi به دلیل تأثیر آن بر عملکرد برخی از کیت‌های تجاری ELISA که برای اندازه‌گیری sICAM-1 استفاده می‌شود، مهم است (۱۹).

طریقه اندازه گیری

مولکول چسبندگی بین سلولی محلول انسان ۱ (Hu sICAM-1) توسط تست الایزا انجام می‌شود که sICAM-1 را در سرم انسان، پلاسما، لایه رویی کشت سلولی، ادرار، مایع آمنیوتیک، صفرا یا سایر مایعات بدن اندازه گیری می‌کند.

برای اندازی گیری ICAM-1 محلول یک نوع ELISA ساندویچ فاز جامد انسانی sICAM-1 (آزمایش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم) برای اندازه گیری مقدار هدف محدود شده بین یک جفت آنتی بادی منطبق طراحی شده است (شکل ۸). یک آنتی‌بادی خاص هدف از قبل در چاه‌های میکروپلیت عرضه شده پوشش داده شده است. سپس نمونه‌ها یا کنترل‌ها به این چاهک‌ها اضافه می‌شوند و به آنتی بادی بی حرکت متصل می‌شوند. ساندویچ از اتصال آنتی بادی دوم (آشکار ساز) به هدف روی اپی توپی متفاوت از آنتی بادی جذبی تشکیل می‌شود. یک آنتی بادی کونژوگه با آنزیم به ساندویچ تشکیل شده متصل می‌شود. پس از مراحل انکوباسیون و شستشو برای خلاص شدن از میکروپلیت از مواد غیر متصل، یک محلول بستر اضافه می‌شود که با کمپلکس آنزیم-آنتی بادی-هدف واکنش می‌دهد تا سیگنال قابل اندازه گیری تولید کند. شدت این سیگنال به طور مستقیم با غلظت هدف موجود در نمونه اصلی متناسب است (۲۱).



شکل ۸. کیت الایزای ساندویچ ICAM-1 انسانی

میزان نرمال

سطوح sICAM-1 در سرم افراد عادی بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانوگرم در میلی لیتر است. در سرم بیماران مبتلا به کمبود چسبندگی لکوسیت (LAD[9]) سطوح sICAM-1 را بین ۲۰۰ تا ۷۰۰ نانوگرم در میلی لیتر افزایش داد. سطوح بالا cICAM-1 در سرم‌های LAD ممکن است به دلیل ناتوانی در جذب sICAM-1 به LFA-1 متصل به سلول باشد یا ممکن است نتیجه غیر مستقیم آسیب شناسی همراه با سندرم باشد (۲۲).

VCAM-1

VCAM-1 از چندین حوزه خارج سلولی شبه Ig تشکیل شده

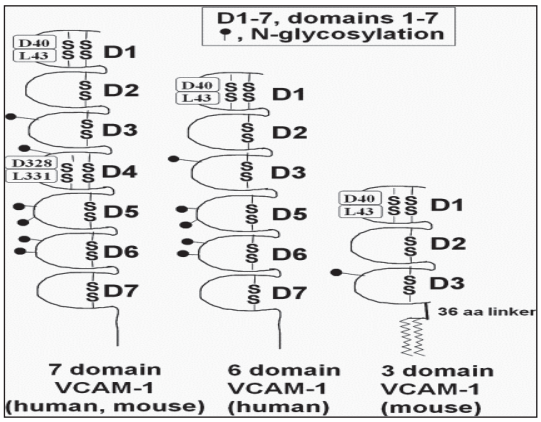
9- Leukocyte Adhesion Deficiency

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

است که حاوی حلقه‌های مرتبط با دی سولفید، یک حوزه گذر غشایی منفرد نوع I و یک دامنه سیتوپلاسمی کربوکسیل انتهایی ۱۹ اسید آمینه است (شکل ۹). جالب توجه است که توالی اسید آمینه این دامنه سیتوپلاسمی ۱۰۰٪ در بین گونه‌های مختلف از جمله موش، انسان و خرگوش یکسان است. ناحیه خارج سلولی شکل تمام قد VCAM-1 شامل هفت حوزه Ig مانند است (شکل ۹). در این حوزه‌های Ig مانند همسانی وجود دارد، به طوری که حوزه‌های ۱ و ۴ دارای همسانی توالی، حوزه‌های ۲ و ۵ دارای همسانی توالی و حوزه‌های ۳ و ۶ دارای همسانی توالی هستند. علاوه بر این، انواع اتصال از فرم تمام قد VCAM-1 وجود دارد.

دو شکل انسانی و دو شکل برای موش از VCAM-1 وجود دارد (شکل ۲-۸). دو نوع پیوند انسانی VCAM-1 منجر به یک گیرنده با یک پروتئین دامنه Ig مانند هفت یا یک VCAM-1 شش دامنه‌ای می‌شود که فاقد دامنه ۴ است. VCAM-1 موش همچنین دارای یک فرم تمام طول هفت دامنه و همچنین یک فرم کوتاه با تنها سه دامنه اول است (شکل ۹). این فرم سه دامنه‌ای موش از VCAM-1 برای قرار دادن در غشای پلاسمایی به گلیکوفسفاتیدیلینوزیتول (GPI) مرتبط است.

حدس زده شده است که پیوند GPI ممکن است VCAM-1 سه دامنه‌ای را قادر سازد تا از طریق غشای پلاسمایی سریع‌تر از سایر انواع VCAM-1 حرکت کند، در نتیجه پاسخ اندوتلیال به اتصال یک لکوسیت غلتشی را تسریع می‌کند.



شکل ۹. انواع اتصال
VCAM-1. Human VCAM-1 دارای دو نوع اتصال است که شامل شش یا هفت دامنه شبیه ایمونوگلوبولین با پیوندهای دی سولفیدی است. فرم شش دامنه‌ای VCAM-1 انسانی فاقد دامنه ۴ است. VCAM-1 ماوس دارای فرم هفت دامنه و فرم سه دامنه منحصر به فرد است. شکل سه دامنه‌ای از طریق پیوند دهنده گلیکوفسفاتیدیل لینوزیتول ۳۶ اسید آمینه به گلیکوفسفاتیدیلینوزیتول متصل می‌شود. در VCAM-1، دامنه‌های ۱ و ۴ حاوی محل‌های اتصال برای اینتگرین ها هستند. VCAM-1 نیز N-گلیکوزیله است

❑ دامنه سیتوپلاسمی VCAM-1

توالی اسید آمینه دامنه سیتوپلاسمی VCAM-1 در میان بسیاری از گونه‌های پستانداران، از جمله انسان، موش، خرگوش، اورانگوتان سوماترایی، شامپانزه، شرور معمولی و خفاش ۱۰۰٪ یکسان است. دامنه سیتوپلاسمی برای بیان یا عملکرد VCAM-1 مهم است. نشان داده شده است که VCAM-1 با ازرین و موزین، دو پروتئین ساختاری در سیتوزول که به اکتین متصل می‌شوند، همزمان رسوب می‌کند. این مورد توسط روش میکروسکوپی کانفوکال که کلکالیزاسیون[10] (محلی سازی) VCAM-1 با ازرین و موزین را نشان می‌دهد پشتیبانی شده است. ساختار و عملکرد دامنه سیتوپلاسمی VCAM-1 در طول سیگنال‌دهی VCAM-1 در حال حاضر تحت بررسی است (۲۳).

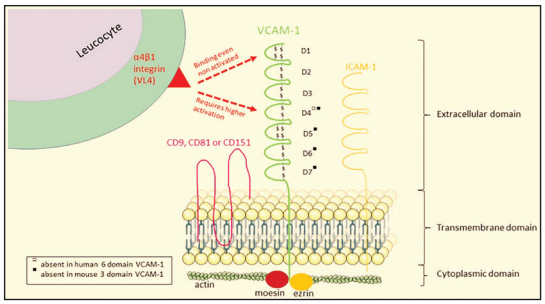
❑ نقش ساختار در عملکرد

زمانی که VCAM-1 روی سطح سلول اندوتلیال بیان شد، می‌تواند به لیگاندهای متعددی روی لکوسیت ها متصل شود: عمدتاً اینتگرین α4β1، اما همچنین اینتگرین α4β7، اینتگرین αdβ2، گالکتین-۳ و استئونکتین.

10- Colocalization

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

α4 - اینتگرین ها به دو حوزه از هفت شکل دامنه Ig مانند VCAM-1، اولیـــن (D1) و چهارمین (D4) دامنه متصل می‌شوند و این اتصال توسط حالت فعال سازی اینتگرین‌ها تنظیم می‌شود. لیگاند اصلی VCAM-1، اینتگرین α4β1 (همچنیـــن VLA-4 یـــا CD49d/CD29 نیـــز نامیـــده می‌شود) که بر روی لکوسیت ها بیان می‌شود، نقش مهمی در چسبندگی غلتشی و چسبندگی محکم لکوسیت ها قبل از انتقال آن‌ها ایفا می‌کند. اینتگرین α4β1 فعال نشـــده به موتیـــف اســـیدی QIDSPL در D1 از VCAM-1 تحت تنظیم بیان CD24 متصل می‌شـــود، اما اینتگرین α4β1 برای اتصـــال به دامنه ۴ نیاز به فعال ســـازی میل ترکیبی بالاتر توســـط کاتیون‌های دو ظرفیتـــی یا کموکاین ها دارد (شکل ۱۰).



شکل ۱۰. ساختار VCAM-1 و مناطق اتصال اینتگرین α4β1 آن. VCAM-1 انسان دارای دو نوع اتصال با هفت یا شش دامنه است. VCAM-1 همچنین دارای دو نوع اتصال با هفت یا سه دامنه است. اینتگرین α4β1 به D1 با تمام انواع اسپلایس متصل می‌شود، اما اگر این دامنه وجود داشته باشد و بسته به وضعیت فعال سازی اینتگرین α4β1 به D4 متصل می‌شود

نقش و عملکرد اصلی

VCAM-1 مهاجرت لکوســـیت ها را از خون به بافت‌ها تنظیم می‌کند.

بیان VCAM-1 بر روی ســـلول‌های اندوتلیال در طول بیماری التهابی روده، تصلب شرایین، رد آلو گرافت، عفونت و پاســـخ‌های آســـمی القا می‌شـــود. در طول این پاسخ‌ها، VCAM-1 یک داربســـت بـــرای مهاجرت لکوســـیت ها تشکیل می‌دهد. VCAM-1 همچنین سیگنال‌های درون ســـلول‌های اندوتلیال را فعال می‌کند که منجر به باز شدن «دروازه ســـلول‌های اندوتلیال»[11] می‌شود که از طریق آن لکوسیت ها مهاجرت می‌کنند (۲۴).

بیـــان پایـــدار VCAM-1 بیـــش از ۲۴ ســـاعت طول می‌کشـــد. همان گونه که قبلاً هم اشاره شد در درجه اول، پروتئیـــن VCAM-1 یک لیگاند اندوتلیال برای VLA-4 (اینتگریـــن α4β1) از زیر خانواده β1 اینتگرین ها اســـت. بیان VCAM-1 در ســـایر انواع ســـلول (به عنوان مثال، سلول‌های عضله صاف) نیز مشـــاهده شده است. همچنین نشـــان داده شـــده اســـت که بـــا EZR و Moesin تعامل دارد (۲۵). ســـیگنال‌های VCAM-1 در خـــارج با تولید NADPH اکسیداز گونه‌های فعال اکسیژن و متعاقباً فعال شـــدن متالوپروتئینازهای ماتریکس واســـطه می‌شوند. این سیگنال‌ها برای تغییر شکل سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت لکوســـیت ها مورد نیاز اســـت. علاوه بر این، سیگنال‌های فعال‌شـــده با VCAM-1 در ســـلول‌های اندوتلیال توسط ســـایتوکاین ها تنظیم می‌شوند و نشان می‌دهند که در نظر گرفتن بیان و عملکرد مولکول‌های چســـبندگی سلول‌های اندوتلیال در طول فرآیندهای التهابی مهم است.

اتصـــال لیگاندها بـــه VCAM-1 جریان کلســـیم و Ras مربوط به C3 ســـم بوتولینوم سوبســـترای1(Rac1) را فعال می‌کند که دو مسیر متفاوت را القا می‌کند. یک مسیر با فعال شـــدن نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز ۲ (NOX2) آغاز می‌شـــود. NOX2 گونه‌های اکســـیژن فعال (ROSs) تولیـــد می‌کند کـــه متالوپروتئینازهـــای ماتریکس (MMPs) و پروتئین کینـــاز Ca (PKCα) را فعال می‌کنند.

11- Endothelial Cell Gate

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

PKCα فعال شـده منجر به فعال شـدن پروتئین تیروزین فسـفاتاز ۱B (PTP1B) می‌شـود که نقشـی در اختلال در اتصالات سـلول‌های اندوتلیال در مهاجـرت ترانس اندوتلیال لکوسیت ها دارد. Rac1 مسـیر دیگری را القا می‌کند، مسیر Rac1-p21 پروتئیـن کیناز فعال شـده (PAK) با میوزین زنجیره سـبک (MLC) که تشـکیل الیاف اکتین را تحریک می‌کند. همه این مسـیرها منجر به بازسازی اسکلت سلولی، ضعیف شـدن اتصالات بین سلولی بین سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه تسهیل مهاجرت لکوسیت ها می‌شود.

علاوه بر این، VCAM-1 می‌تواند از سطح اندوتلیال از طریق شکاف پروتئولیتیک توسـط متالوپروتئینازهای دی‌اینتگرین، عمدتاً ADAM17 که آنزیم تبدیل کننده فاکتور نکروز تومور (TACE) نیز نامیده می‌شـود و به میزان کمتر ADAM8 و ADAM9 آزاد شـود. این برش غشایی یک پروتئین محلول ۱۰۰ کیلـو دالتون به نـام sVCAM-1 را در پلاسـما آزاد می‌کند. این شـکل محلول از VCAM-1 با اتصال اینتگرین α4β1 با میل ترکیبی بالا کموتاکسـی لکوسیتی را تحریک می‌کند. بنابراین، sVCAM-1 یک نشـانگر زیستی امیدوار کننده برای بیماری‌های آترواسکلروتیک[12] مانند بیماری عروق کرونر است (۲۴).

تصویر برداری VCAM-1

آترواسکلروز با افزایش بیان سـلول‌های اندوتلیال (EC) و مولکول‌های چسبنده، به ویژه VCAM-1 همراه است. محل اندوتلیال VCAM-1 باعث می‌شود که به آسانی برای عوامل تصویربرداری داخل عروقی قابل دسترسـی باشـد. از این رو، چندین سال است که، روش‌های تصویر برداری مولکولی برای تشـخیص VCAM-1 در MRI، PET، SPECT، تصویـر برداری نوری و سـونوگرافی افزایش یافته اسـت. این روش‌ها شامل اسـتفاده از میکرو ذرات اکسید آهن (MPIO)، اکسید آهن فـوق پارامغناطیس فوق کوچـک[13] (USPIO)، میکرو حباب‌ها، ایمونولیپوزوم های اکوژنیک[14]، ردیاب‌های رادیویی، نانو ذرات و پروب های زیسـت عملکردی[15] است. این عوامل کنتراسـت به پپتیدها، آنتی بادی‌ها یا نانو بادی‌هایی مرتبط هستند که به طور خاص VCAM-1 را هدف قرار می‌دهند. برای هدف گیری خـاص VCAM-1 در تصویر برداری‌هایMR، MPIO (شکل ۲-۱۲) و USPIO از لیگاندهای ضد VCAM-1 استفاده می‌شود.

نانوذرات

به منظور افزایش کنتراست بیشـتر از عوامل MRI ساده، نانـو ذرات برچسـب گذاری شـده با ماده کنتراسـت MR و لیگاند ضد VCAM-1 سـاخته شـدند. طبق بررسـی‌ها پـروب های مبتنـی بـر VCAM-TMV بـه موش‌های ApoE-/- که با رژیم غذایی با چربی/کلسترول بالا تغذیه شده بودند، تزریق شـده و تجمع VCAM-TMV را در ضایعات آترواسکلروتیک آئورت در داخل بدن با MRI و خارج از vivo با فلورسانس نشان داده‌اند.

مزایای اصلی برای استفاده بالینی بالقوه از مواد مبتنی بر TMV زمان گردش خون کوتاه و پاکسازی بافت سریع آن‌ها است.

در یکی از بررسـی‌ها، یک نانو ذره فلورسـنت اکسـید آهن کونژوگه با یک پپتید مشـتق از نمایشگر فاژ (VHSPNKK) ایجاد کرده‌اند که بیان VCAM-1 را در ضایعات آترواسکلروتیک در موش‌های ApoE-/- در داخل بدن با MRI و میکروسکوپ کانفوکال با استفاده از فلورسنس تشخیص می‌دهد. این نانو ذره چند وجهی همچنین با تشخیص کاهش بیان VCAM-1 ناشی از دارو درمانی، پاسـخ التهابی را پس از درمان با استاتین تعیین کرده اسـت. به دلیل ویژگی بالای آن، بهبود فارماکوکینتیک[16] in vivo و زمان تشـخیص طولانی آن بـا تکنیک‌های تصویر برداری، که توانایی پپتیـد را برای انتقال مولکول‌های بزرگ در سراسر غشای پلاسما فرض می‌کند، آن را به یک ابزار تشخیصی یا توسعه بالقوه جدید تبدیل می‌کند.

12- Atherosclerotic
13- Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide
14- Echogenic Immunoliposomes
15- Biofunctional Probes
16- pharmacokinetics

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

میکرو حباب‌ها

چندین مطالعه استفاده از تصویر برداری مولکولی CEU از VCAM-1 را برای ارزیابی درجه التهاب در آترواسکلروز مهم نشان داده‌اند.

میکرو حباب‌ها تمایل دارند نزدیک به مرکز محوری رگ‌های خونی باقی بمانند، که یک نقطه ضعف برای هدف قرار دادن آترواسکلروز در عروق بزرگ‌تر است و پیوند آن‌ها با VCAM-1 تحت تأثیر نیروهای تنش برشی است. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، میکرو حباب‌های هدفمند VCAM-1 با استرپتاویدین مغناطیسی جفت شده‌اند که به آن‌ها اجازه می‌دهد با یک میدان مغناطیسی ساکن دست کاری شوند.

متاسفانه، استفاده از ریز حباب‌های مغناطیسی در کاربردهای بالینی به مطالعات بیشتری در مورد اثرات میدان مغناطیسی چرخان و قدرت میدان مغناطیسی بالاتر نیاز دارد.

ایمونولیپوزوم های اکوژنیک

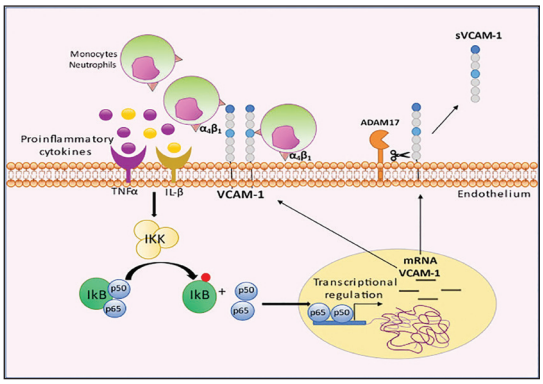
علاوه بر میکرو حباب‌های ساده، ایمونولیپوزوم های اکوژنیک (ELIPs) دیگر عوامل کنتراست اولتراسوند کوچک (<۱ میکرومتر) هستند که از دو لایه‌های فسفولیپیدی تشکیل شده‌اند. در مقایسه با ELIP، میکرو حباب‌ها کنتراست بالاتری را ایجاد می‌کنند و برای تشخیص آترواسکلروز به صورت داخل وریدی تزریق می‌شوند.

VCAM-1 یک هدف امیدوار کننده برای تشخیص ضایعات آترواسکلروتیک زودرس و پیشرفته است که به دلیل موضعی شدن آن‌ها در سطح اندوتلیال به راحتی برای عوامل کنتراست خون قابل دسترسی هستند. با این حال، این رویکردها تاکنون عمدتاً در مدل‌های حیوانی آزمایش شده‌اند و چالش فعلی ارزیابی کاربرد بالینی، ایمنی و ارزش تشخیصی و پیش بینی مستقل اضافی برای رویدادهایی مانند انفارکتوس میوکارد است (۲۴).

shedding یا ریزش

VCAM-1 مولکولی است که مستعد شکافتن پروتئولیتی ("ریزش") است. در این فرآیند، پروتئین‌های متصل به غشاء شکافته می‌شوند و به عنوان یک اکتودومین با عمل یک متالوپروتئاز آزاد می‌شوند.

دیس اینتگرین و متالوپروتئینازها (ADAMs) خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که به پردازش پروتئولیتیک پروتئین‌های غشایی مانند سایتوکاین ها، فاکتورهای رشد و مولکول‌های چسبندگی مربوط می‌شوند و برهمکنش‌های بین سلول‌ها یا با ماتریکس خارج سلولی را در زمینه‌های مختلف تعدیل می‌کنند. آنزیم اصلی که مسئول ریزش VCAM-1 است، آنزیم تبدیل کننده فاکتور نکروز تومور-آلفا (TACE[17]) است دامنه ۱۷ متالوپپتیداز ADAM (ADAM-17)نیز نامیده می‌شود، که فرم محلول VCAM-1 (sVCAM-1) را تولید می‌کند که در نزدیکی محل گذرنده شکافته می‌شود. تولید sVCAM-1 نیز توسط یک مهارکننده بافت متالوپروتئیناز-۳ (TIMP-3[18]) تعدیل می‌شود (شکل ۱۱).



شکل ۱۱. تحت یک محرک پیش التهابی، مانند TNFα و VCAM-1، IL-1β در غشای پلاسمایی از طریق افزایش رونویسی ناشی از مسیر IKK/NF-kB بیان می‌شود. سپس mRNA VCAM-1 ترجمه می‌شود و پروتئین به غشای پلاسمایی مهاجرت می‌کند. لکوسیت ها، اینتگرین α4β1، لیگاند اولیه VCAM-1 را بیان می‌کنند. تعامل اینتگرین α4β1 و VCAM-1 باعث افزایش

17- Tumor Necrosis Factor-Alpha Converting Enzyme
18- Tissue Inhibitor of Metallo Proteinase

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

چسبندگی و چرخش خلفی لکوسیت ها به اندوتلیوم عروق خونی در سناریوی التهابی بافت‌های مختلف می‌شود. VCAM-1 نیز توسط ADAM-17 پردازش می‌شود و یک نوع ریزش VCAM-1 را ایجاد می‌کند که به فضای بینابینی و پلاسما ترشح می‌شود

مطالعات دیگر نشـــان داده‌اند که ADAM17 می‌تواند توســـط گیرنده پورینرژیک[19] ۷/ سیگنال‌های کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (P2X7R/ERK) تنظیم شود و باعث ریزش VCAM-1 در آسیب حاد ریه شود.

ســـایر پروتئین‌هـــای ADAM نیـــز بـــه دفـــع VCAM-1 مربوط می‌شـــوند. به عنوان مثال، ADAM8 محلول (sADAM8)، ارتباط معنی داری با sVCAM-1 در بیماران مبتلا به پنومونی ائوزینوفیلیک حاد و آسم نشان داده است.

تغییرات پس از ترجمـــه VCAM-1 با ریختن می‌تواند سطوح سلولی VCAM-1 را تغییر دهد و سطوح پلاسمایی sVCAM-1 را در بیماری‌هـــای مختلـــف افزایـــش دهد، بنابراین اهداف سیگنال‌دهی جدید ممکن را فراهم می‌کند (۲۶).

❑ اندازه گیری

VCAM-1 یک مولکول محلول است که در گردش خون قابل تشخیص است. اگر چه مکانیسم دقیقی که توسط آن VCAM-1 در جریان خون خرد می‌شـــود ناشناخته است، ممکن است هم شـــامل پردازش پروتئولیتیک و هم پیوند جایگزین شود (۲۶). ســـطوح محلول VCAM-1 در سرم افراد سالم وجود دارد.

❑ علت اندازه گیری

از آنجـــا کـــه VCAM-1 را می‌تـــوان در جریان خون شناســـایی کرد، به طور بالقوه به عنوان یک نشانگر زیستی غیر تهاجمی برای نظارت بر پیشـــرفت بیماری در سرطان و سایر بیماری‌ها مفید است (۲۷). افزایش سطح sVCAM-1 را می‌توان در بســـیاری از بیماری‌های التهابی نیز تشخیص داد. در انســـان، ســـطوح sVCAM-1 در گردش در فشار خون، دیابت شـــیرین غیر وابسته به انســـولین و پنومونی ائوزینوفیلیک حاد افزایش می‌یابد (۲۶).

❑ طریقه اندازه گیری

بعضی از تســـت‌های اندازه گیری VCAM-1 در انسان بدین ترتیب است:

کیت انســـانی VCAM-1 ELISA یک ایمونواسی فاز جامد است که به ویژه برای اندازه گیری کمی VCAM-1 انسان در سرم، پلاسما، ســـوپرنتنت[20]های کشت سلولی یا هموژن های بافتی طراحی شده است. این بر اساس مکانیسم Sandwich-ELISA است. VCAM-1 در نمونه به آنتی بادی جذب شـــده متصل شده روی صفحه نواری ۹۶ چاهی متصل شـــده و ســـپس با آنتی بادی VCAM-1 بیوتینیله شده [21]ساندویچ می‌شـــود. پس از افزودن HRP-avidin و بستر TMB، محلول در چاهک‌ها آبی می‌شود. واکنش رنگ با افـــزودن محلول توقف به چاه‌ها متوقف می‌شـــود و رنگ از آبـــی به زرد تغییر می‌کند. شـــدت رنگ به طور مثبت با VCAM-1 محدود شـــده در مرحله اولیه متناسب است. غلظت VCAM-1 را می‌توان با توجه به منحنی استاندارد محاسبه کرد (۲۸).

❑ میزان نرمال

میانگین ســـطح سرمی VCAM-1 در افراد سالم حدوداً ۶۳۱ ng/mL است (۴۰).

❑ بحث

مطالب گفته شـــده بیانگر واضح اهمیت و ضرورت وجود رســـپتور های ICAM-1 و VCAM-1 است. منجر شدن

19- Purinergic Receptor
20- Supernatant
21- Biotinylated

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

به فعالیت‌های بیوشیمیایی مهم و داشتن ساختار پیچیده از ویژگی‌های این مولکول‌هاست.

با توجه به آنچه که درباره مولکول‌های ICAM-1 و VCAM-1 و نیز حالت محلول آن‌ها (sICAM-1 و sVCAM-1) توضیح داده شد، تقریباً جزئیات ساختار و عملکرد و نقش فیزیولوژیک آن‌ها در بدن یافت شده است. همچنین نقش و تأثیر آن‌ها در بعضی از بیماری‌ها نیز مشخص شده است.

رسپتور های ICAM-1 و VCAM-1 عملکرد و نقش‌های بسیار مهمی در بدن دارند به طوری که اختلال در آن‌ها باعث ایجاد مشکلات متعددی می‌شود. نقش‌هایی چون انتقال لکوسیت ها (مانند آنچه که در التهاب رخ می‌دهد)، ارسال سیگنال، ترمیم زخم‌های اپی تلیال و اندوتلیال و پاسخ‌های ایمنی سلولی.

با این حال همان طور که در متن ذکر شد این دو مولکول گاها باعث پیشرفت بعضی از حالات پاتولوژیک نیز می‌شوند و در نتیجه به بیشتر شدن علائم بیماری کمک می‌کند.

همان طور که توضیح داده شد ICAM-1 و VCAM-1 با بیماری‌هایی چون آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی، آرتریت روماتویید، سرطان و تومورزایی، متاستاز، کولیت، آسم، اختلالات روانی و آلزایمر ارتباط نزدیکی دارد و با توجه به اینکه این دو مولکول هنوز هم پایه تحقیقات هستند می‌توان نتایج خوبی را در رابطه با دستاوردهای آن انتظار داشت.

با مطالعه بیشتر این دو رسپتور و همچنین فرم محلول آن‌ها می‌توان کمک بزرگی و قابل توجهی به درمان و بررسی برخی از این بیماری‌های خطرناک کرد مانند آنچه که درباره کیت‌های اندازه گیری این دو مولکول در انسان و همچنین روش‌های تصویر برداری از VCAM-1 گفته شد.

البته که تاکنون درباره ساختار و نحوه اندازه‌گیری و بررسی این دو مولکول یافته‌های زیادی به دست آمده که یاری رسان این مسیر هستند، با این حال مطالعات نشان می‌دهد که ایمونوبیولوژی این مولکول‌ها پیچیده است. داروهایی وجود دارند که با تارگت[۲۲] قرار دادن این مولکول‌ها می‌توانند به بهبود وضعیت کمک کنند مانند آنچه که به عنوان آنتی ICAM-1 وجود دارد.

در نتیجه همه آنچه که گفته شد، باید گفت که نگاه امیدوار کننده‌ای نسبت به آینده برای هدف قرار دادن رسپتور های ICAM-1 و VCAM-1 به منظور درمان وجود دارد، همچنین به منظور بررسی خطر و پیش آگهی بیماری‌های مختلف نیز می‌توانند بسیار مفید واقع شوند.

بنابراین این مولکول‌ها ارزش بالینی زیادی دارند و بررسی آن‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است.

22- Target

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

References:

`1- Kaur R, Singh V, Kumari P, Singh R and Chopra H. Novel insights on the role of VCAM-1 and ICAM-1: Potential biomarkers for cardiovascular diseases. Ann Med Surg (Lond) 2022 Dec; 84: 104802.

2- Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. JACC 1994 Dec; 24(7): 1591-1601.

3- Lino DOC, Freitas IA, Meneses GC, Martins AMC, Daher EF, Rocha JHC, et al. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure. Braz J Med Biol Res. 2019; 52(12): e8658.

4- Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. Heart 1998 January; 79: 429–431.

5- Galkina E, Ley K. Vascular Adhesion Molecules in Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2007 Aug; 27(11): 2292–2301.

6- Ojha N, Dhamoon S. Myocardial Infarction. StatPearls 2022 Aug.

7- Benedicto A, Romayor I and Arteta B. Role of liver ICAM-1 in metastasis. Oncol Lett. 2017 Oct; 14(4): 3883–3892.

8- Regidor PA, Callies R, Regidor M, Schindler AE. Expression of the cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in the cytosol of breast cancer tissue, benign breast tissue and corresponding sera. Eur J Gynaecol Oncol. 1998; 19(4): 377-83.

9- Banks RE, Gearing AJ, Hemingway IK, Norfolk DR, Perren TJ, Selby PJ. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in human malignancies. Br J Cancer. 1993 Jul; 68(1): 122–124.

10- Kotteas E, Boulas P, Gkiozos I, Tsagkouli S, Tsoukalas G, Syrigos KN. The intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in lung cancer: Implications for disease progression and prognosis. Anticancer Research. 2014 Sep; 34(9): 4665-4672.

11- Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. J Leukoc Biol. 2020 Sep; 108(3): 787–799.

12- Kong DH, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. Int J Mol Sci. 2018 Apr; 19(4): 1057.

13- Chen Q, Massagué J. Molecular Pathways: VCAM-1 as a potential therapeutic target in metastasis. Clin Cancer Res. 2012 Oct 15; 18(20): 5520–5525.

14- https://en.wikipedia.org/wiki/Cell_adhesion_molecule

15- https://en.wikipedia.org/wiki/ICAM-1

16- Yang Y, Jun CD, Liu JH, Zhang R, Joachimiak A, Springer TA, Wang JH. Structural basis for dimerization of ICAM-1 on the cell surface. Mol Cell. 2004 Apr 23; 14(2): 269-76.

17- Ramos TN, Bullard DC, Barnum SR. ICAM-1: Isoforms and Phenotypes. J Immunol. 2014 May 15; 192(10): 4469–4474.

18- Timmerman I, Buul JD. International Review of Cell and Molecular Biology. 2016.

19- Abdi AI, Muthui M, Kiragu E, Bull PC. Measuring Soluble ICAM-1 in African Populations. PLoS ONE. 2014 Oct; 9(10): e108956.

20-https://www.thermofisher.com/elisa/product/ICAM-1-Soluble-Human-Instant-ELISA-Kit/BMS201INSt

21- https://athenslab.gr/en/diagnostikes-exetaseis/intercellular-adhesion-molecule-1-icam-1-1218

22- Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. J Immunol. 1991 Dec 1; 147(11): 3788-93.

23- Cook-Mills JM, Marchese ME, Abdala-Valencia H. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression and Signaling During Disease: Regulation by Reactive Oxygen Species and Antioxidants. Antioxid Redox Signal. 2011 Sep 15; 15(6): 1607–1638.

24- Thayse K, Kindt N, Laurent S, Carlier S. VCAM-1 Target in Non-Invasive Imaging for the Detection of Atherosclerotic Plaques. Biology (Basel). 2020 Nov; 9(11): 368.

25- https://en.wikipedia.org/wiki/VCAM-1

26- Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, Sanhueza-Olivares F, Guerrero-Moncayo, Chiong M, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. BBA Molecular Basis of Disease. 2021 Sep; 1867(9): 166170.

27- Ho JW, Poon RT, Tong CS, Fan St. Clinical significance of serum vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2004 Jul 15; 10(14): 2014–2018

28- https://www.cusabio.com/ELISA-Kit/Human-Vascular-cell-adhesion-molecule-1VCAM-1-ELISA-kit-111896.html

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]