

SPARC və TGF- β Qarşılıqlı Təsirinin Rəqəmsal Texnologiyalarla Mexaniki Analiz Üsulları və Onkologiyada Terapevtik Potensialı

Banu Astanova¹, Sevda Mahmudova²

^{1,2} ETN Biofizika İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

¹Bakı Dövlət Universiteti Bakı, Azərbaycan

¹banu.aghmalievaa@gmail.com, ²mahmudovasevda96@gmail.com

Xülasə— SPARC (Secreted Protein, Acidic, and Rich in Cysteine) ailəsi zülalları hüceyrə proliferasiyası, differensiasiyası və hüceyrədənkənar matrisin (ECM) yenidən formalaşması kimi prosesləri tənzimləyən TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) signal yolu ilə qarşılıqlı əlaqədədir. SPARC TGF- β qarşılıqlı təsiri hüceyrələrin bir-birinə və ya hüceyrəxarici matrisə bağlanmasına, miqrasiyasına və şiş mikromühitinin immun reaksiya modulyasiyasına təsir göstərərək şişin inkişafında iştirak edir. Bu mexaniki qarşılıqlı əlaqələrin başa düşülməsi terapevtik potensiala malikdir, çünki SPARC və TGF- β yollarının hədəflənməsi fibrotik xəstəliklər və müəyyən xərçəng növləri üçün yeni müalicə üsulları təmin edə bilər. Bu məqalədə, SPARC və TGF- β qarşılıqlı təsirinin molekulyar və mexaniki əsasları, eləcə də onların potensial terapevtik hədəf kimi istifadəsi, müasir rəqəmsal texnologiyalar, xüsusilə də bioinformatika, sistem biologiyası və süni intellekt alqoritmləri kontekstində təhlil olunur.

Açar sözlər: SPARC, TGF- β , fibroz, hüceyrəxarici matrisə (ECM).

I. GİRİŞ

SPARC zülal ailəsi hüceyrələrlə hüceyrəxarici mühit arasındakı qarşılıqlı əlaqələri modulyasiya edir. Onlar hüceyrəxarici matrisin (ECM) yığılması və böyümə faktoru signalını tənzimləyir. SPARC ailəsinə daxil olan zülalların ümumi üç domeni var: N-terminal turşulu domen, sisteinlə zəngin follistatin bənzəri (FS) domen və EF əl motivinə malik α -spiral hüceyrəxarici kalsium bağlayan domen [1].

SPARC hüceyrəxarici zülaldır və qlikoprotein kimi fəaliyyət göstərir. Əhəmiyyətli dərəcədə, onun ekspressiyası yüksək dövretmə sürətinə malik epitel hüceyrələrində, məsələn, bağırsaq, dəri və vəz toxumasında, toxuma zədələnməsi və iltihab zamanı və neoplaziya ilə əlaqəli qeyri-normal toxuma böyüməsi şəraitində artır, bu da onun toxuma regenerasiyasında öz əhəmiyyətini göstərir [2].

SPARC bir matrisasellülar zülal olaraq ECM komponentləri ilə hüceyrə səthində əlaqə yaradır və hüceyrə-ECM əlaqələrini tənzimləyir [3].

Hüceyrə səthində yerləşməsi ilə ECM komponentlərini birləşdirərək toxuma strukturlarını möhkəmləndirir və hüceyrələrin differensiasiyasına, miqrasiyasına və proliferasiyasına təsir göstərir. TGF- β isə hüceyrə

diferensiasiyası və proliferasiyanı tənzimləyən çox əhəmiyyətli bir signal zülalıdır və fibroz, iltihab və xərçəng kimi xəstəliklərlə sıx əlaqəlidir [4].

SPARC və TGF- β arasında mühüm qarşılıqlı təsirlərdən biri ECM yığılmasını fəallaşdırmaqdır. TGF- β , fibroblastların fəallaşmasını və ECM komponentlərinin, xüsusilə kollagenin ifrazını stimullaşdırır [5]. SPARC isə kollagen fibrillərinin təşkilini və sabitliyini təmin edərək TGF- β vasitəsilə baş verən ECM yığılmasını dəstəkləyir [2]. Bu qarşılıqlı təsirlər fibroz prosesini sürətləndirərək fibrotik xəstəliklərin inkişafına səbəb olur [1].

SPARC-ın TGF- β signal yolu ilə əlaqələndirilərkən həddindən artıq ECM istehsalını artırması fibrotik xəstəliklərin dərinləşməsinə səbəb olan əsas mexanizmlərdən biridir.

II. MÜXTƏLİF XƏRÇƏNG NÖVLƏRİNDƏ SPARC VƏ TGF- β EKSPRESSİYASININ BIOİNFORMATİK TƏHLİLİ

SPARC və TGF- β signal zülallarının müxtəlif xərçəng növlərində ekspressiya səviyyələri, onların şiş mikromühiti (TME) və xəstəlik proqnozuna təsiri ilə sıx şəkildə əlaqəlidir. Aşağıdakı cədvəldə bu molekulların ekspressiya səviyyələri və onların klinik əhəmiyyəti ümumiləşdirilmişdir (cədvəl 1).

Cədvəl 1 göstərir ki, SPARC daha çox stromal hüceyrələrdə (məsələn, xərçənglə əlaqəli fibroblastlar – CAF-lar) ekspressiya olunur və toxuma strukturlarının dəyişməsinə iştirak edir.

TGF- β yalnız stromal hüceyrələrdə deyil, həmçinin immun hüceyrələrdə və şiş hüceyrələrinin özlərində geniş şəkildə ekspressiya olunaraq invaziya, metastaz və immun yayındırma kimi prosesləri fəallaşdırır.

CƏDVƏL 1. MÜXTƏLİF XƏRÇƏNG NÖVLƏRİNDƏ SPARC VƏ TGF- β EKSPRESSİYASININ MÜQAYİSƏLİ TƏHLİLİ VƏ ONLARIN KLİNİK ƏHƏMİYYƏTİ

Xərçəng növü	SPARC ekspressiyası	TGF- β ekspressiyası	Klinik Əhəmiyyəti
Pankreatik adenokarsinoma	Stroma və CAF-larda yüksək	Mikromühitdə çox yüksək	Desmoplaziya və kimyaterapiyaya zəif cavabla əlaqəlidir
Süd vəzi xərçəngi (üçqat neqativ)	Aqressiv alt tiplərdə artmış	Orta və yüksək	Metastaz və EMT ilə əlaqəli
Kolorektal xərçəng	Şiş stromasında yüksək	Gec mərhələlərdə yüksək	İnvaziya və ECM yenidən qurulmasına səbəb olur
Adenokarsinoma (ağciyər)	Dəyişkən; stromada yüksək	Şişdə və mikromühitdə yüksək	Yüksək TGF- β = zəif sağqalma
Yumurtalıq xərçəngi	Stromal SPARC yüksək	TGF- β şiş böyüməsini tənzimləyir	TGF- β inhibitorları müalicəyə həssaslığı artırır
Glioblastoma	Orta səviyyədə SPARC	Hipoksik zonalarda yüksək	TGF- β immün yayınma və angiogenezi ilə əlaqəli
Melanoma	İnvaziv lezyonlarda yüksək	TGF- β metastazı təşviq edir	İkqat inhibisiya hüceyrə miqrasiyasını azaldır

CƏDVƏL 2: SPARC VƏ TGF- β ZÜLALLARININ BIOİNFORMATİK YANAŞMALARLA TƏHLİLİ ÜÇÜN İSTİFADƏ OLUNAN VERİLƏNLƏR BAZASI

Verilənlər bazası	Təsvir	Tətbiq sahəsi	Nümunə Tədqiqat
AlphaFold	Proteinlərin üçölçülü strukturlarını proqnozlaşdırır	SPARC və TGF- β zülallarının struktur proqnozu	SPARC və TGF- β arasındakı qarşılıqlı təsir sahələrinin proqnozlaşdırılması
SwissModel	Homoloji modelləşdirmə ilə protein strukturunun yaradılması	SPARC və TGF- β zülallarının qarşılıqlı təsir sahələri	SPARC və TGF- β əlaqəsinin analizi
GROMACS	Molekulyar dinamik simulyasiyalar aparır	SPARC və TGF- β -nin ECM ilə qarşılıqlı təsiri	ECM ilə qarşılıqlı əlaqənin simulyasiyası
Cytoscape	Protein-protein qarşılıqlı təsir şəbəkələri qurur	SPARC və TGF- β -nin qarşılıqlı təsirlərinin vizuallaşdırılması	TGF- β və SPARC qarşılıqlı təsir şəbəkəsinin qurulması
Pathway Studio	Siqnal yollarını təhlil edir və interaktiv modellər təqdim edir	SPARC və TGF- β siqnal yollarının təhlili	Xərçəngdə SPARC və TGF- β siqnal yollarının analizi

III. TERAPEVTİK PERSPEKTİVLƏR

SPARC və TGF- β qarşılıqlı təsirinin rəqəmsal texnologiyalar vasitəsilə analiz olunması bu molekulların xərçəng və fibrotik xəstəliklərdə terapevtik hədəf kimi potensialını artırır. Xüsusilə, ECM-i normallaşdırmağa yönəlmiş müalicə strategiyaları süni intellekt vasitəsilə hər bir şəxsə uyğunlaşdırıla bilər. Bu da fərdiləşdirilmiş onkoloji müalicə konsepsiyasını gücləndirir.

Aşağıda təqdim olunan cədvəl 2 SPARC və TGF- β zülallarının bioinformatik yanaşmalarla təhlilində istifadə olunan verilənlər bazasını göstərir. Bu verilənlər bazası, zülalların strukturlarının və qarşılıqlı təsirlərinin proqnozlaşdırılması, həmçinin onların siqnal yollarının analizini təmin edir. Məsələn, AlphaFold və SwissModel kimi bazalar, SPARC və TGF- β zülallarının üçölçülü strukturlarını dəqiq şəkildə proqnozlaşdırmağa kömək edir, GROMACS isə molekulyar dinamik simulyasiyalarla bu zülalların ECM ilə qarşılıqlı əlaqələrini öyrənməyə imkan verir.

Cytoscape və Pathway Studio isə bu zülalların siqnal yollarını təhlil etmək və qarşılıqlı təsir şəbəkələrini vizuallaşdırmaq üçün istifadə olunur. Bu yanaşmaların hər biri onkologiyada və fibrozda müalicə strategiyalarının inkişafına dəstək olur.

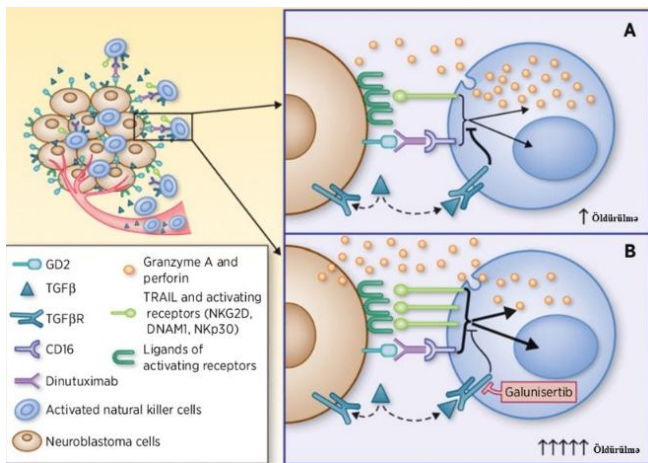
Fibrotik xəstəliklər, həddindən artıq ECM yığılması və toxuma strukturunun pozulması ilə xarakterizə olunan xəstəliklər qrupudur. Bu xəstəliklərin patogenezinə SPARC və TGF- β arasında olan qarşılıqlı təsirlər xüsusi əhəmiyyət kəsb edir [1]. SPARC-ın yüksək ekspressiyası, ECM-nin davamlı yığılmasına və fibroblastların fəallaşmasına səbəb olur. TGF- β ilə birgə təsir göstərərək fibroblastların miyofibroblastlara çevrilməsini və kollagen sintezini fəallaşdırır, bu da toxumaların sərtləşməsinə və funksional qabiliyyətinin azalmasına səbəb olur. Fibrotik xəstəliklərdə SPARC və TGF- β zülallarının birgə fəaliyyəti fibrozu daha da ağırlaşdırır, bu da onların terapiyada potensial hədəf kimi diqqətə alınmasını təmin edir.

SPARC və TGF- β həmçinin xərçəngdə mühüm rol oynayır və onkogen proseslərdəki qarşılıqlı təsirləri xərçəngin inkişafına və metastazına təsir göstərir [6]. SPARC-ın şişlə əlaqəli stromada ekspressiyası, hüceyrə-ECM qarşılıqlı təsirlərini artıraraq şişin böyüməsini dəstəkləyir [7]. TGF- β isə, hüceyrə diferensiasiyasını və proliferasiyanı artıraraq stromal hüceyrələri şişlə qarşılıqlı təsirə sövq edir [4]. Bu iki faktorun birgə fəaliyyəti, xüsusən də qatılaşmış stromada şiş hüceyrələrinin sağ qalmasını və yayılmasını təmin edir. Məsələn, TGF- β siqnal yolu SPARC vasitəsilə ECM-ni yenidən təşkil edərək metastatik prosesləri artırır, bununla da şişin invazivliyini və yayılma qabiliyyətini gücləndirir [8]. Onkologiyada SPARC və TGF- β -ni hədəf alan müalicə strategiyaları xəstəliyin proqnozunu yaxşılaşdırmaq üçün maraqlı imkanlar təqdim edir. Xüsusilə, TGF- β siqnal yolunun inhibitorları və SPARC modulyatorları, ECM-nin yenidən

təşkilini azaldaraq şişin inkişafını məhdudlaşdırma bilər. Bu cür yanaşmalar stromada kollagen sintezi və fibroblast fəallaşmasını məhdudlaşdıraraq şiş ətrafında stromanın bərkiməsini azalda və bununla da metastatik prosesləri zəiflədə bilər [4]. SPARC və TGF- β siqnal yollarının susdurulmasına yönəlik dərmanlar, fibrotik xəstəliklər və xərçəng müalicəsində yeni və ümidverici yanaşmalar hesab olunur. Bu dərmanlar SPARC və TGF- β zülallarının funksiyalarını ingibirləşdirməklə hüceyrəxarici matriksin yenidən təşkilini, hüceyrə proliferasiyasını və fibroblast fəallığını tənzimləyə bilər [8]. Aşağıda hər iki siqnal yolunu susdurmaq üçün istifadə olunan bəzi dərmanlar və onların təsir mexanizmləri haqqında məlumat verilmişdir:

TGF- β siqnal yollarının susdurulmasında iştirak edən dərmanlar: Galunisertib: TGF- β reseptorunun spesifik bir ingibitorudur və TGF- β 1 və TGF- β 2 siqnal yollarının fəallığını dayandırır. Xüsusilə metastatik xərçənglərdə TGF- β vasitəsilə stimullaşdırılan şiş mikromühitinə invazivliyinin azaldılması üçün istifadə olunur [5].

Şəkil 1-də Galunisertib vasitəsilə TGF- β siqnal yolunun ingibirləşməsinin immun terapiyaya təsiri təsvir olunmuşdur.



Şəkil 1. TGF- β siqnal yolunun Galunisertib vasitəsilə inhibisiyası nəticəsində Dinutuximab və adoptiv köçürülmüş aktivləşdirilmiş NK (aNK) hüceyrələrinin neuroblastomaya qarşı terapevtik təsirinə gücləndirilməsi [9].

Bu şəkildə Panel A-da göstərilirdi ki, plazmada və şiş mikroətrafında (tumor microenvironment, TME) mövcud olan TGF- β , fəallaşdırılmış NK (aNK) hüceyrələrinin səthindəki fəallaşdırıcı reseptorların (məsələn, NKG2D, DNAM-1, NKP30) ekspressiyasını azaldır və hədəf hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqədən sonra sitotoksik qranulların (perforin və granzyme A) ifrazını zəiflədir. Tədqiqat nəticələri göstərir ki, bu modulyasiya həm NK hüceyrələrinin təbii sitotoksik fəaliyyətini, həm də Dinutuximab vasitəli icra olunan anticisim-asılı hüceyrə mənsəli sitotoksikanı (ADCC) əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

Panel B-də isə göstərilirdi ki, TGF- β tip I reseptor kinazının kiçik molekulalı ingibitoru olan Galunisertib, TGF- β siqnal yolunu effektiv şəkildə bloklayaraq aNK hüceyrələrində fəallaşdırıcı reseptorların səth ekspressiyasını bərpa edir və eyni zamanda perforin və granzyme A ifrazını artırır. Nəticədə

neuroblastoma hüceyrələrinin aradan qaldırılması güclənir və immun cavab daha effektiv olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, TGF- β reseptor kompleksi sadələşdirilmiş formada təqdim edilmişdir. Bioloji olaraq, TGF- β reseptoru iki TGF- β RI və iki TGF- β RII zəncirindən ibarət tetramerdir və TGF- β sitokini bu reseptora dimer formada bağlanaraq siqnal transduksiyanı başladır.

Bu nəticələr göstərir ki, TGF- β siqnal yolunun Galunisertib vasitəsilə hədəflənməsi Dinutuximab və adoptiv NK hüceyrə immunoterapiyasının effektivliyini əhəmiyyətli dərəcədə artırmaq potensialına malikdir. Bu yanaşma, immunosuppressiv şiş mikromühitinə yenidən proqramlaşdırılması və NK hüceyrələrinin effektor funksiyasının gücləndirilməsi baxımından mühüm terapevtik strategiya kimi qiymətləndirilə bilər.

Trabedersen: TGF- β 2-nin ekspressiyasını azaldan antisens oligonukleotid kimi işləyir. Glioblastoma və mədəaltı vəzi xərçəngi kimi TGF- β -dan asılı xəstəliklərin müalicəsində klinik sınaqlarda potensialını göstərmişdir [4].

Fresolimumab: TGF- β -nın üç izoformasına qarşı fəaliyyət göstərən monoklonal anticisimdir. Xərçəng və fibrotik xəstəliklərdə TGF- β -nın təsirinə azaltmaq üçün istifadə olunur, bu da stromal və ya fibrotik toxumanın azaldılmasına kömək edir [5].

Pirfenidon: Antifibrotik dərman olub əsasən idiopatik pulmonar fibrozda istifadə edilir. TGF- β siqnal yolunu dolayısı ilə susduraraq kollagen istehsalını və fibroblast fəallığını məhdudlaşdırır [8].

Vactosertib: TGF- β reseptor I (TGFBR1) ingibitorudur. Fibrotik xəstəliklər və müxtəlif xərçəng növlərində, xüsusilə də metastatik hadisələrdə TGF- β vasitəsilə meydana gələn prosesləri bloklayağa yönəlmişdir [5].

SPARC-ı hədəf alan spesifik dərmanlar hələlik tam təsdiq edilməyə də, onun ECM tənzimləməsindəki roluna görə bir neçə üsul istifadə olunur:

SPARC ekspressiyasının azaldılması üçün RNT interferensiyası (RNTi): SPARC-ın ekspressiyasını dayandıran kiçik müdaxilə edən RNT (siRNT) texnologiyaları araşdırılır. Bu üsul, SPARC ekspressiyasını azaldaraq fibroblastların fəallığını və ECM yığılmasını azalda bilər [8].

Histon deasetilaz (HDAC) ingibitorları: HDAC inhibitorları SPARC ekspressiyasını azalda bilən epigenetik tənzimləyicilərdir. Bu, xüsusilə fibroz proseslərdə ECM tərkibində dəyişikliklər etmək üçün istifadə oluna bilər [3].

Monoklonal anticisimlər və peptidlər: SPARC-ı hədəf alan eksperimental monoklonal anticisimlər, onun ECM-də təsirinə məhdudlaşdırmaq üçün araşdırılmaqdadır. Bu sahədəki tədqiqatlar SPARC-ın spesifik olaraq stromal və ya şiş toxumasında fəaliyyətini ingibirləşdirən peptidlərin inkişaf etdirilməsinə yönəlmişdir [7].

SPARC və TGF- β siqnal yollarının kombinasiyalı ingibirləşməsi də maraqlıdır, çünki bu iki yol sinergetik fəaliyyəti ECM yenidən təşkilini və fibrotik prosesləri dəstəkləyir. Bununla birlikdə, bu siqnal yollarının

ingibirləşməsi həm də xəstəliyin inkişaf mərhələsinə və xəstənin spesifik xassələrinə görə fərdiləşdirilmiş olmalıdır. Bu sahədə dərmanların daha geniş klinik sınaqları və molekulyar hədəflərin daha da təkmilləşdirilməsi, xəstəliklərin effektiv müalicəsində perspektivli nəticələr verə bilər.

Bioinformatik və Genomik Analizlər

RNA-seq və single-cell RNA-seq kimi texnologiyalar SPARC və TGF- β ekspressiyasının hüceyrə səviyyəsində və şiş növlərinə görə fərqləndiyini göstərir. TCGA (The Cancer Genome Atlas) və GEO kimi verilənlər bazaları SPARC və TGF- β ilə bağlı genetik və epigenetik dəyişiklikləri analiz etmək üçün geniş istifadə olunur. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) və co-expression network analysis texnikaları SPARC və TGF- β -nin hansı siqnal yolları ilə integrasiya olduğunu müəyyən edir.

IV. NƏTİCƏ

SPARC və TGF- β -nin fibroz və xərçəngdəki qarşılıqlı təsirləri, xəstəliyin inkişafı və aqressivliyi baxımından mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Onların birgə fəaliyyəti ECM yığılmasını və stromal şərtləri dəstəkləyərək patofizioloji dəyişikliklərə səbəb olur. Fibrotik xəstəliklər və onkologiyada bu zülalları hədəf alan terapevtik strategiyalar, xəstəliyin patogenezi dayandırmaq və müalicə effektivliyini artırmaq üçün potensial bir yanaşma təqdim edir.

SPARC və TGF- β əsaslı terapiyaların daha dərinədən öyrənilməsi, yeni müalicə üsullarının inkişaf etdirilməsinə və xəstələrin proqnozunu yaxşılaşdırılmasını təmin edə bilər. SPARC və TGF- β zülalları arasındakı kompleks qarşılıqlı təsirlər təkcə bioloji cəhətdən deyil, həm də texnoloji baxımdan tədqiqat üçün böyük potensiala malikdir.

Bu qarşılıqlı təsirin rəqəmsal texnologiyalar vasitəsilə modelləşdirilməsi və təhlili, onun onkologiyada effektiv terapevtik hədəfə çevrilməsi üçün geniş imkanlar yaradır.

Gələcək tədqiqatlarda bioinformatika və süni intellekt əsaslı yanaşmaların rolu daha da artacaq və bu sahədə innovativ müalicə üsullarının inkişafına təkan verəcəkdir.

İSTİNADLAR

- [1] Brekken, R. A., & Sage, E. H. (2001). SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biology*, 19(8), 816–827.
- [2] Tang, M. J., & Tai, I. T. (2007). A role for SPARC in reversing the epithelial–mesenchymal transition. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6(4), 1234–1241.
- [3] Bradshaw, A. D. (2012). Diverse biological functions of the SPARC family of proteins. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(3), 480–488.
- [4] Massagué, J. (2008). TGF β in Cancer. *Cell*, 134(2), 215–230.
- [5] Katsuno, Y., Derynck, R. (2021). Therapeutic strategies targeting TGF- β signaling for cancer and other diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 777–791.
- [6] Dela Cruz, C. S., Tanoue, L. T., & Matthay, R. A. (2011). Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*, 32(4), 605–644.
- [7] Schneider, S., Scharffetter-Kochanek, K., Wernicke, M., Krieg, T., & Hunzelmann, N. (2004). Absence of SPARC in tumor stroma correlates with increased risk for recurrence and tumor death in non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(19), 4033–4041.
- [8] Gorelik, L., & Flavell, R. A. (2002). Transforming growth factor- β in T-cell biology. *Nature Reviews Immunology*, 2(1), 46–53.
- [9] Olatz Zenarruzabeitia¹, Joana Vitall¹e, Itziar Astigarraga, Francisco Borrego. Natural Killer Cells to the Attack: Combination Therapy against Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*; 23(3) February 1, 2017.615–61