Journal of Combat Medicine
2020; 3(2): 30-37
10.30491/JCM.2020.283215.1006

Narrative Review

Evaluation of Mitochondrial Dysfunction Factors in the Lungs of Patients with COPD

Abdullah Moridi Kia [1 *]

[1] *Chemical Injuries Research Center, Institute of Biological Systems and Poisons, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 24 April 2020 **Accepted:** 13 September 2020

Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is the third deadliest disease in the world and is spreading in developed countries. In 2011, the number of patients with COPD in the United States was estimated at 15 million, this population is expected to be increasing. COPD is usually associated with an increase in reactive oxygen species (ROS) and emphysema in lung cells that this rising is also due to impaired mitochondrial division and fusion, impaired mitophagia, loss of balance between oxidant / antioxidant enzymes, proteolytic / antiproteolytic, and epigenetic changes that ultimately leads to premature aging of lung cells. The balance between oxidant / antioxidant enzymes is one of the factors that control the release of ROS, increasing the expression of TGF-β disturbs this balance. One of the causes of COPD is cigarette smoke, which leads to cellular aging by disrupting the mitophage process. One of the epigenetic factors of this disease are the toxicity of histones in these people, which leads to mitochondrial toxicity. The common point of all these pathways is mitochondrial dysfunction. Mitochondria are dynamic organelle with fusion and intracellular division. Mitochondrial division is associated with apoptosis and mitophagy (selective destruction of damaged mitochondria), while mitochondrial fusion has the opposite role. It seems that research on mitochondrial organelles can increase our knowledge about COPD and can help identify the cellular and molecular pathways of the disease.

Keywords: Mitochondria, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), reactive oxygen species (ROS), emphysema.

*** Corresponding Author:** Abdullah Moridi Kia
Address: Chemical Injuries Research Center, Institute of Biological Systems and Poisons, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: -
E-mail: moridikia63@gmail.com

OPEN ACCESS

Copyright© 2020. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.
Downloaded from: http:// www.jmedbehrazm.ir

نشریه بهداری رزمی دفاع مقدس و مقاومت
۱۳۹۹: دوره ۳: شماره ۲: صفحات: ۳۷-۳۰
10.30491/JCM.2020.283215.1006

مروری روایتی

بررسی عوامل اختلال عملکردی میتوکندری در ریه بیماران مبتلا به COPD

عبداله مریدی کیا [1*]

[1] *مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران*

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۲/۰۵ **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۹/۰۶/۲۳

چکیده

بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) سومین بیماری کشنده در دنیا محسوب می‌شود که در کشورهای پیشرفته در حال گسترش می‌باشد در سال ۲۰۱۱ تعداد بیماران مبتلا در کشور آمریکا حدود ۱۵ میلیون نفر تخمین زده شده است که پیش‌بینی می‌شود جمعیت مبتلا به این بیماری در حال گسترش باشد. بیماری COPD معمولاً با افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و ابتلا به آمفیزم در سلول‌های ریوی همراه است که این افزایش نیز به دلیل اختلال در تقسیم و همجوشی میتوکندری، اختلال در میتوفاژی، از بین رفتن تعادل میان آنزیم‌های اکسیدان/آنتی‌اکسیدان، پروتئولیتیک/آنتی پروتئولیتیک و تغییرات اپی ژنتیک می‌باشد که در نهایت منجر به پیری زودرس سلول‌های ریوی می شود. تعادل میان آنزیم‌های اکسیدان/آنتی‌اکسیدان از جمله عواملی است که آزادسازی ROS را کنترل می‌کند، افزایش بیان TGF-β این تعادل را به‌هم می‌زند. یکی از عوامل ابتلا به COPD دود سیگار می‌باشد که با اختلال در فرایند میتوفاژی منجر به پیری سلولی می‌شود. از عوامل اپی‌ژنتیک این بیماری سمیت هیستون‌های این افراد می‌باشد که منجر به سمیت میتوکندری می‌شود. نقطه مشترک تمام این مسیرها اختلال در عملکرد میتوکندری می‌باشد. میتوکندری ارگانلی پویا و داینامیک با همجوشی و تقسیم درون سلولی می‌باشد. تقسیم میتوکندری با آپوپتوز و میتوفاژی (تخریب انتخابی میتوکندری آسیب دیده) ارتباط دارد درحالی که همجوشی میتوکندری نقش مخالف دارد. به نظر می‌رسد که پژوهش در مورد ارگانل میتوکندری می‌تواند منجر به افزایش دانش ما در مورد بیماری COPD شود و می‌تواند جهت شناسایی مسیر سلولی و مولکولی این بیماری کمک شایانی نماید.

کلیدواژه‌ها: میتوکندری، بیماری انسداد ریوی مزمن، گونه‌های فعال اکسیژن، آمفیزم.

* **نویسنده مسئول:** عبداله مریدی کیا
آدرس: مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
تلفن: - **ایمیل:** moridikia63@gmail.com

همه حقوق مادی و معنوی این اثر به موسسه بهداری رزمی دفاع مقدس و مقاومت تعلق دارد.

مقدمه

شیوع بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) در کشورهای صنعتی درحال افزایش است (۱). بیماری COPD سومین عامل کشنده دنیا محسوب می‌شود (۲). جمعیت افراد مبتلا به COPD ۱۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۱ در کشور آمریکا تخمین زده شده است، که هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم برای درمان آنها ۶۹ میلیون دلار برآورد شده است (۳). مدیریت بیماری، علائم بیماری را کم کرده و طول عمر را افزایش می‌دهد، هرچند درمان‌هایی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری وجود ندارد که در نهایت منجر به مرگ می‌شود. افزایش گونه‌های اکسیژن آزاد (ROS) یکی از اتفاقات در بیماران COPD می‌باشد که معمولاً در اثر اختلال در تقسیم (Fission) یا همجوشی (Fusion) میتوکندری رخ می‌دهد. میتوکندری ارگانلی پویا و داینامیک با همجوشی و تقسیم درون سلولی می‌باشد. تقسیم میتوکندری با آپوپتوز سلول و میتوفاژی ارتباط دارد در حالی که همجوشی میتوکندری نقش مخالف دارد (۴). میتوکندری آسیب دیده و دچار اختلال عملکردی، ROS بیشتری تولید می‌کند که در نهایت منجر به پیری سلولی می‌شود. TGF-β بیان NADPH اکسیداز ۴ (Nox4)، MnSOD (Manganese Super Oxide Dismutase) و کاتالاز را تنظیم می‌کند و همچنین موجب رهاسازی IL-6 در سلول‌های عضلات صاف راه‌های هوایی (ASM) می‌شود (۵). ROS به عنوان نتیجه متابولیسم سلولی نرمال عمدتاً به‌واسطه میتوکندری و پراکسیزوم‌ها تولید می‌شود که میزان کم آن برای سلول مفید می‌باشد و آزادسازی آن به‌واسطه فعالیت آنزیم‌های اکسیدان مانند NADPH اکسیداز یا آنتی‌اکسیدان مانند MnSOD و کاتالاز افزایش می‌یابد (۶). بیان بیش از حد TGF-β در سلول‌های عضله صاف ریه در بیماران آسمی و COPD ممکن است تنظیم‌کننده اصلی عملکرد غیر طبیعی سلول‌های ASM باشد. یک اثر مهم TGF-β در پاسخ‌های التهابی رهاسازی IL-6 است. همچنین TGF-β از طریق تنظیم فرادست Nox4 باعث رهاسازی ROS درون سلولی در سلول‌های ASM می‌گردد (۷). از دیگر علائم بیماران COPD می‌توان به آمفیزم اشاره کرد که در نتیجه عدم تعادل میان آنزیم‌های پروتئولیتیک/آنتی‌پروتئولیتیک ایجاد می‌شود (۸،۹). آمفیزم موجب از دست دادن قابلیت ارتجاعی ریه و بزرگ شدن فضای هوای ریه به‌صورت برگشت‌ناپذیر می‌شود که این اتفاق معمولاً در دهه‌های آخر زندگی رخ می‌دهد. کاتپسین E با ایجاد تقسیم میتوکندری باعث آمفیزم می‌شود (۱۰). این پروتئین در سلول‌های اپیتلیال ریه بیماران COPD افزایش می‌یابد که موجب گسترش آمفیزم می‌شود. دود سیگار به عنوان یکی دیگر از عوامل ابتلا به COPD شناخته می‌شود که با ایجاد اختلال در میتوفاژی و تجمع اطراف هسته‌ای میتوکندری‌های آسیب دیده باعث پیری سلولی می‌شود (۱۱). اختلال در میتوفاژی با کاهش در جابه‌جایی پروتئینی به نام Parkin مرتبط است (۱۲). در بیماران COPD به علت افزایش p53 سیتوپلاسمی و کاهش میانکنش میتوکندری با Parkin تجمع میتوکندری‌های دچار اختلال عملکردی افزایش می‌یابد (۱۲). در کل میتوفاژی ناقص منجر به پیری سلول ریوی می‌شود و ترمیم میتوفاژی باعث جلوگیری از آن می‌شود. یکی دیگر از اتفاقاتی که در بیماران COPD می‌افتد این است که هیستون‌ها در سلول‌های اپیتلیال راه‌های هوایی و اندوتلیال ریه سمی می‌شوند (۳). در این بیماران هیستون H3.3 هایپراستیله شده که نسبت به تجزیه توسط پروتئوم‌ها مقاوم شده و تعداد آنها افزایش می‌یابد. افزایش H3.3 باعث اختلال هموستازی کلسیم و سمیت میتوکندری می‌شود (۱۳).

هر چند که مکانیسم سلولی در بیماران COPD ناشناخته مانده است و همچنین علت اختلال عملکردی میتوکندری در این بیماران به خوبی بررسی نشده است، در این مطالعه ما سعی داریم به علل اختلال عملکردی میتوکندری در سلول‌های ریه این بیماران بپردازیم تا شاید بتوانیم در روند تولید دارو و درمان این بیماران کمکی کرده باشیم.

عدم تعادل آنزیم‌های اکسیدان/آنتی‌اکسیدان

ROS که درنتیجه کاهش اکسیژن توسط زنجیره انتقال الکترون تولید می‌شود، می‌تواند به عنوان سیگنالینگ عملکرد سلولی نرمال عمل کند. ROS عمدتاً توسط زنجیره انتقال الکترون آزاد می‌شود، اگرچه که منابع سلولی مهم دیگر ROS شامل پراکسیزوم‌ها و NADPH اکسیدازها می‌باشند (۱۴). سطح ROS سلولی توسط مکانیسم‌های آنزیمی و غیر آنزیمی در حد نرمال نگه‌داشته می‌شود.

MnSOD و کاتالاز آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی کلیدی هستند که به ترتیب از سلول در برابر ROS میتوکندری و پراکسیزوم محافظت می‌کنند (۶). اگر سطح ROS به اندازه‌ای بالا باشد تا بتواند از سد دفاعی آنتی‌اکسیدان‌ها عبور کند در این صورت استرس اکسیداتیو حاصل می‌شود که منجر به سیگنالینگ سلولی نابجا از طریق پروتئین‌های سیگنالینگ وابسته به رداکس می‌شود. از جمله این پروتئین‌ها می‌توان به فاکتورهای ترجمه پیش‌التهابی، کینازهایی مانند NF-KB، Activating Protein 1 و MAPKها اشاره کرد (۱۵). عدم تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان یکی از فاکتورهای پاتولوژیک اصلی در بیماری COPD است (۱۶).

افزایش بیان سیتوکین‌های فیبروبلاستی و ایمونومودولاتوری یعنی Transcription Growth factor-β (TGF-β) در سلول‌های عضله صاف راه‌های هوایی در بیماران COPD روشن است (۱۷،۱۸). TGF-β یک فاکتور کلیدی است که منجر به عملکرد غیرنرمال سلول‌های عضله صاف راه‌های هوایی در بیماران COPD می‌شود و موجب تکثیر سلول‌های عضله صاف ریه، هیپرتروفی، رهاسازی واسطه‌های التهابی، فیبروژنیک و آنژیوژنیک می‌شود (۱۷, ۱۹–۲۱). TGF-β اثرش را از طریق اتصال با

رسپتورهای سرین/ترئونین کیناز خاصی انتقال می‌دهد. آبشار سیگنالینگ با اتصال TGF-β به رسپتور نوع II (TβR II) آغاز می‌گردد که منجر به تشکیل کمپلکس با TβR I و فعال‌سازی TβR I سرین/ترئونین کیناز می‌شود. این فعال‌سازی موجب فسفوریلاسیون Smad2,3 و سپس تشکیل کمپلکس با Smad4 و انتقال آنها به هسته می‌شود، جایی که آنها رونویسی ژن را تنظیم می‌کنند. Smad2,3 هردو می‌توانند تکثیر ژن را مهار یا افزایش دهند، بسته به پروتئین‌های کمک فعال‌کننده یا کمک مهارکننده و فاکتورهای رونویسی دارد که به آنها متصل می‌شوند (۲۲). این مسیر با تنظیم فیدبک منفی توسط Smad7 مهاری کنترل می‌شود (۲۳). درگیری پروتئین‌های Smad با مولکول‌های سیگنالینگ دیگر مانند فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K) و MAPKها پیچیدگی‌های پاسخ‌های TGF-β را موجب می‌شود (۲۴). در نتیجه افزایش TGF-β در سلول‌های عضله صاف راه‌های هوایی موجب مهار بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند MnSOD و کاتالاز و از سوی دیگر بیان آنزیم‌های اکسیدان مانند Nox4 را افزایش می‌دهد.

یک اثر التهابی مهم TGF-β در سلول‌های عضله صاف ریه القای انتشار IL-6 است (۵). IL-6 باعث آزاد شدن eotaxin و VEGF از سلول‌های عضله صاف ریه می‌شود (۲۵،۲۶). TGF-β بسیاری از اثراتش را در انواع مختلف سلول‌ها با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ وابسته به رداکس ایجاد می‌کند (۲۹-۲۷) TGF-β از طریق تنظیم زیر واحد کاتالیتیک NOX (NADPH oxidase 4) موجب رهاسازی ROS بین سلولی در سلول‌های عضله صاف ریه می‌گردد که موجب هیپرپلازی و هیپرتروفی می‌شود (۷). بنابراین TGF-β تعادل اکسیدان/انتی‌اکسیدان را از بین می‌برد و موجب افزایش آزاد سازی ROS توسط میتوکندری می‌شود که پیری سلولی را به همراه دارد و از سوی دیگر نیز اثرات پیش‌التهابی با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ وابسته به رداکس در سلول‌های عضله صاف ریه ایجاد می‌کند.

عدم تعادل آنزیم‌های پروتئولیتیک/ آنتی‌پروتئولیتیک

آمفیزم یکی از نشانه‌های بیماری COPD است و به‌طور آناتومیک به عنوان تخریب پارانشیم دیستال ریه و بزرگ شدن فضای هوایی تعریف شده است. آمفیزم ریوی یکی از اصلی‌ترین علت‌های مرگ و میر در جهان است. فاکتور اصلی مطالعه شده در رشد COPD به مدت طولانی به عنوان دود سیگار شناخته شده است. درحالی که تنها ۱۰ تا ۲۰ درصد از سیگاری‌های حرفه‌ای علائم COPD را به طور کیلینیکال نشان می‌دهند (۳۰،۳۱). به‌طور خاص، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مکانیسم‌های بیماری‌زای دیگر مانند عدم تعادل پروتئولیتیک/آنتی پروتئولیتیک، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در گسترش و پیشرفت تخریب آلوئولار ریه دخیل هستند (۸،۹).

مشخص شده است که کاتپسین‌ها از طریق فعالیت پروتئولیتیک در تخریب آلوئولار نقش دارند. کاتپسین‌ها هیدرولازهای درون‌سلولی هستند که یکی از معروف‌ترین آنها کاتپسین E است (۳۲) که در سلول‌های افراد مبتلا به COPD افزایش بیان پیدا می‌کند (۱۰). در یک پژوهش مشخص شده است که افزایش بیان کاتپسین E در سلول‌های اپیتلیال ریه پس از یک هفته تغییرات ریه مانند آمفیزم را در مدل حیوانی ایجاد کرده است (۱۰). افزایش بیان کاتپسین E موجب افزایش در پروتئین‌های E3 ubiquitin ligase، پروتئین‌هایی مانند Dynamin-related protein 1(Drp1) و کاسپازهای القاکننده آپوپتوز می‌شود که اینها موجب از بین رفتن پارانشیم ریه می‌شوند. Drp1 یکی از پروتئین‌های دخیل در تقسیم میتوکندری می‌باشد که مشخص می‌کند آمفیزم در این بیماران به علت تقسیم زیاد و اختلال در عملکرد نرمال میتوکندری رخ می‌دهد، مطالعات بیشتر نشان می‌دهد که با مهار Drp1 و جلوگیری از تقسیم بیش از حد طبیعی میتوکندری، می‌توان از آپوپتوز ناشی از کاتپسین E و در نهایت آمفیزم جلوگیری کرد (۱۰).

دود سیگار و اختلال در میتوفاژی

دود سیگار باعث پیری سلولی می‌شود که در بیماران COPD دیده می‌شود (۳۵-۳۳) در سلول‌های راه‌های هوایی ریه (اپیتلیوم و فیبروبلاست‌ها) پیری سلولی هم در برون‌تن و هم در درون‌تن مشاهده شده است (۳۶،۳۷) پیری سلولی با فعال‌سازی پروتئین‌های p21، p16 و p56 همراه است (۳۷). مطالعات نشان می‌دهد که دود سیگار موجب افزایش ROS می‌شود که بیشترین میزان ROS توسط میتوکندری تولید می‌شود پس همان‌طور که اشاره شد، اختلال میتوکندری نقش مهمی در بیماری‌های ریوی دارد (۳۸). دود سیگار باعث افزایش تقسیم میتوکندری در سلول‌های عضله صاف ریه انسانی می‌شود که ممکن است بر اثر پاتوژنز COPD/آمفیزم منجر به مرگ سلولی شود (۳۹). همچنین مواجه طولانی مدت سلول‌های اپیتلیال با دود سیگار باعث تقسیم میتوکندری می‌گردد (۱۱). عدم تعادل یا کاهش در مارکرهای میتوکندریایی کلیدی که در تقسیم و همجوشی میتوکندری نقش دارند می‌تواند منجر به آسیب و تشکیل کریستاهای بی‌نظم و نابجا در میتوکندری شوند، مانند پروتئین مرتبط با دینامین ۱ (Drp1)، پروتئین تقسیم میتوکندری ۱ (Fis1)، میتوفیوژن (Mfn1, Mfn2)، آتروفی اپتیکی ۱ (OPA1) فاکتور A رونویسی میتوکندریایی (Tfam) (۴۰). به علاوه این عدم تعادل یا کاهش، هم موجب افزایش تولید ROS می‌شوند و هم آپوپتوز سلولی را از طریق رهاسازی سیتوکروم C ایجاد می‌کنند (۴۱،۴۲).

میتوکندری‌های آسیب‌دیده یا دچار اختلال عملکردی در شرایط نرمال طی فرایندی به نام میتوفاژی حذف می‌شوند (۴۳،۴۴). میتوفاژی با دپلاریزاسیون غشای میتوکندری آغاز و با پایداری

A phosphatase and tensin homolog-induced) PINK 1 putative kinas 1) در غشای خارجی میتوکندری ادامه پیدا می‌کند، سپس یک پروتئین سیتوزولی به نام E3 ubiquitin ligase(Parkin) را به خدمت می‌گیرد (۴۴, ۴۵). Parkin موجب تجزیه Mfn 2 (یکی از پروتئین‌های کلیدی درگیر در همجوشی میتوکندری) شده و مانع همجوشی میتوکندری می‌گردد. این اتفاق موجب تجمع میتوکندری‌های آسیب دیده می‌شود که در غشای آنها پروتئینی به نام زنجیره سبک ۳ (LC 3) موجب شکل‌گیری اتوفاگوزوم می‌شود (۴۶) که آن هم موجب اتصال میتوکندری به لیزوزوم و در نهایت حذف آنها از سلول می‌شوند (۴۵،۴۶). میتوکندری‌های آسیب‌دیده اگر توسط میتوفاژی حذف نشوند، تولید ROS می‌کنند. تجمع میتوکندری‌های آسیب‌دیده و دچار اختلال عملکردی، به علت آسیب میتوفاژی، با بسیاری از شرایط پاتولوژیک از جمله بیماری COPD همراه است (۴۷). نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که دود سیگار با مهار میتوفاژی باعث افزایش میتوکندری‌های آسیب‌دیده و تجمع آنها در اطراف هسته می‌شود که با افزایش ROS موجب آسیب به DNA شده و در نهایت باعث پیری سلولی می‌شود (۱۲). دود سیگار موجب کاهش اتصال Parkin به میتوکندری شده که موجب کلیرانس ناقص میتوکندری‌های آسیب‌دیده می‌شود (۱۲). در پژوهشی دیگر اشاره شده است که افزایش بیان p53 سیتوزولی از اتصال Parkin به میتوکندری جلوگیری می‌کند (۴۸). دود سیگار منجر به افزایش بیان p53 در سیتوپلاسم می‌گردد به علاوه اینکه p53 با Parkin در طی پیری سلولی ناشی از دود سیگار شدیداً افزایش می‌یابد. در ضمن همان‌طور که انتظار می‌رود سطح مارکرهای پیری (p16 و p21) در سلول‌های اپیتلیال ریه (آلوئول‌ها و برونش‌ها) و هم در فیبروبلاست‌های موش‌های دارای COPD افزایش پیدا کرده است (۱۲).

تغییرات اپی ژنتیک

COPD با افزایش التهاب، آپوپتوز سلول و تغییر بافت همراه است، تغییراتی که عمدتاً باعث افزایش در بیان فاکتورهای پیش التهابی (مانند NF-KB)، کاهش بیان فاکتورهای رونویسی آنتی اکسیدان (مانند Nrt2) و تغییرات اپی ژنتیک در ساختار کروموزوم که باعث تغییرات استیلاسیون هیستون‌ها می‌شوند (۴۹).

نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که چندین پروتئین هسته‌ای که در بیان ژن موثر هستند در ریه افراد مبتلا به COPD افزایش می‌یابند، مهمترین آنها که جزء هیستون‌های هسته‌ای است H3.3 می‌باشد. در مقایسه با نمونه کنترل، نمونه ریه افراد مبتلا به COPD افزایش H3.3 در فضای خارج سلولی، بقایای سلولی، مخاط لومن ریه، BALF و پلاسما داشته است. پژوهشگران این مطالعه نتوانستند علت افزایش H3.3 خارج سلولی در لومن ریه بیماران COPD تشخیص بدهند، با این حال نکات ذکر شده نشان می‌دهد که این افزایش احتمالاً به علت آپوپتوز باشد. هیستون‌های محوری یعنی H2A,H2B,H3 و H4 در اوایل آپوپتوز افزایش می‌یابند و می‌توان در سیتوپلاسم آنها را یافت و در سطح سلول نمایان می‌شوند (۳). گزارش شده است که سطح هیستون‌ها در نوتروفیل‌هایی که از خلط جدا شده‌اند، پنوموسیت‌های آلوئولار و سلول‌های اندوتلیال عروق ریه افراد مبتلا به COPD افزایش می‌یابند که شواهد بیشتری از افزایش پس از آپوپتوز را نشان می‌دهد (۵۰،۵۱). علاوه بر این مشخص شده است که هیستون‌های محوری موجود در گردش خون می‌توانند ناشی از آسیب ریه همراه با تروما باشند (۳). استیلاسیون هیستون‌های محوری با افزایش دسترسی کمپلکس رونویسی به DNAی کروماتین بر بیان ژن تاثیر می‌گذارد (۵۲). بررسی‌های اولیه از بافت ریه بیماران مبتلا به COPD افزایش استیلاسیون H3 و H4 را نشان می‌دهد، که این تغییرات با کاهش بیان و فعالیت هیستون داستیلاز همراه است (۵۳،۵۴). یک مطالعه با استفاده از mass spectroscopy کل توالی H3.3 مشخص و تغییرات پس از ترجمه آن در افراد سیگاری با و بدون COPD مشخص کرده است. این مطالعه هایپراستیلاسیون در انتهای N لیزین‌های ۱۰،۱۵،۱۹ و ۲۴ و همچنین استیلاسیون انتهای C لیزین ۱۱۶ را گزارش می‌کند (۳) و نشان می‌دهد که کاهش در شارژ مثبت هیستون باعث افزایش باز کردن کروماتین و در نهایت منجر به افزایش رونویسی از ژن‌های پروتئین‌های التهابی می‌شود که با COPD همراه هستند (۵۵). استیلاسیون حساسیت پروتئین به تخریب به‌واسطه پروتئازوم را کاهش می‌دهد (۵۶) بنابراین استیلاسیون لیزین ۱۱۶ می‌تواند منجر به افزایش H3.3 گردد.

مطالعات نشان می‌دهد که تغییرات مولکولی هیستون‌ها و انتشار آنها از سلول‌های دچار آپوپتوز، می‌تواند آپوپتوز بیشتری را ایجاد کند بنابراین یک آبشار پاتوژنیک ایجاد می‌شود. اضافه کردن H3.3 به کشت سلول‌های اپیتلیال ریه انسانی باعث تولید کاسپاز فعال وابسته به زمان می‌شود (۳). هیستون‌های محوری به غشای سلولی متصل می‌شوند و آن را تخریب می‌کنند که باعث خروج کلسیم از سلول و سمیت میتوکندری می‌شوند (۱۳). پس آپوپتوز ناشی از اتصال H3.3 به غشای سلولی موجب نفوذپذیری آن نسبت به کلسیم شده و تخلیه ذخایر کلسیم شبکه اندوپلاسمی، جلوگیری از تشکیل ساختار سوم پروتئینی که باعث القای آپوپتوز می‌شوند، افزایش کلسیم میتوکندری و در نهایت سمیت میتوکندری را به همراه دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات صورت گرفته، به نظر می‌رسد اختلال در عملکرد میتوکندری یکی از اصلی‌ترین دلایل ابتلا به COPD باشد که مطالعه آن می‌تواند پنجره درمانی جدیدی را برای بیماران COPD باز کند. Li و همکارانش در یک مطالعه، یک رده سلولی

ریوی را کشت داده و سپس با دود سیگار مواجه کرده و میزان ROS و پتانسیل غشای میتوکندری را بررسی کردند که بر اساس شیب غلظت میزان ROS افزایش یافته و پتانسیل غشای میتوکندری کاهش پیدا کرده است. در مرحله بعد همین سلول‌ها را با سلول‌های بنیادین کشت داده و دریافتند که به طور معنی‌داری میزان ROS کاهش و میزان پتانسیل غشا میتوکندری افزایش یافته است. به دنبال علت اصلی در افزایش عملکرد و پتانسیل میتوکندری، سلول‌ها را رنگ‌آمیزی کرده و دریافتند که پس از برقراری ارتباط میان‌رده سلولی ریوی و بنیادی، میتوکندری‌های سالم از سلول‌های بنیادی به سلول‌های ریوی منتقل می‌شوند که موجب کاهش در میزان ROS و افزایش پتانسیل غشای میتوکندری می‌شوند (۵۷).

تاکنون رویکردهای درمانی فراوانی از جمله ژن‌درمانی (۵۸) و یا سلول‌درمانی (۵۹) برای بیماران COPD صورت گرفته است که نتوانسته‌اند موفقیت چشمگیری داشته باشند. از این مطالعه چنین می توان نتیجه‌گیری کرد که میتوکندری درمانی می‌تواند رویکرد جدید و کاربردی جهت درمان بیماری‌های ریوی همچون COPD باشد که احتمالاً عوارض جانبی بسیار کمتری نسبت به ژن‌درمانی و سلول‌درمانی به همراه داشته باشد. البته پژوهش در این زمینه در ابتدای راه خود بوده که نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که با نظرات ارزشمند خود در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

تضاد منافع: بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2009; 6(6):524-6. doi:10.1513/pats.200904-016DS
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012; 380 (9859):2095-128. doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
3. Barrero CA, Perez-Leal O, Aksoy M, Moncada C, Ji R, Lopez Y, et al. Histone 3.3 participates in a self-sustaining cascade of apoptosis that contributes to the progression of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188 (6): 673-83. doi:10.1164/rccm.201302-0342OC
4. Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. Science. 2012; 337 (6098): 1062-5. doi:10.1126/science.1219855
5. Elias JA, Wu Y, Zheng T, Panettieri R. Cytokine- and virus-stimulated airway smooth muscle cells produce IL-11 and other IL-6-type cytokines. Am J Physiol. 1997; 273(3 Pt 1):L648-55. doi:10.1152/ajplung.1997.273.3.L648
6. Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. Histochem Cell Biol. 2004; 122(4):395-412. doi:10.1007/s00418-004-0676-y
7. Sturrock A, Huecksteadt TP, Norman K, Sanders K, Murphy TM, Chitano P, et al. Nox4 mediates TGF-beta1-induced retinoblastoma protein phosphorylation, proliferation, and hypertrophy in human airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 292(6):L1543-55. doi:10.1152/ajplung.00430.2006
8. Zeng H, Kong X, Peng H, Chen Y, Cai S, Luo H, et al. Apoptosis and Bcl-2 family proteins, taken to chronic obstructive pulmonary disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(6):711-27.
9. Kneidinger N, Yildirim AO, Callegari J, Takenaka S, Stein MM, Dumitrascu R, et al. Activation of the WNT/beta-catenin pathway attenuates experimental emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183 (6): 723-33. doi:10.1164/rccm.200910-1560OC
10. Zhang X, Shan P, Homer R, Zhang Y, Petrache I, Mannam P, et al. Cathepsin E promotes pulmonary emphysema via mitochondrial fission. Am J Pathol. 2014; 184(10):2730-41. doi:10.1016/j.ajpath.2014.06.017
11. Hoffmann RF, Zarrintan S, Brandenburg SM, Kol A, de Bruin HG, Jafari S, et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. Respir Res. 2013; 14:97. doi:10.1186/1465-9921-14-97
12. Ahmad T, Sundar IK, Lerner CA, Gerloff J, Tormos AM, Yao H, et al. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease. FASEB J. 2015; 29(7):2912-29. doi:10.1096/fj.14-268276
13. Cascone A, Bruelle C, Lindholm D, Bernardi P, Eriksson O. Destabilization of the outer and inner mitochondrial membranes by core and linker histones. PLoS One. 2012; 7(4):e35357. doi:10.1371/journal.pone.0035357
14. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000; 408(6809):239-47. doi:10.1038/35041687
15. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur Respir J. 2006; 28(1):219-42. doi:10.1183/09031936.06.00053805
16. Michaeloudes C, Sukkar MB, Khorasani NM, Bhavsar PK, Chung KF. TGF-beta regulates Nox4, MnSOD and catalase expression, and IL-6 release in airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2011; 300(2):L295-304. doi:10.1152/ajplung.00134.2010
17. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, et al. Transforming growth

factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156(2 Pt 1):591-9. doi:10.1164/ajrccm.156.2.9609066
18. Wuyts WA, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. N-acetylcysteine reduces chemokine release via inhibition of p38 MAPK in human airway smooth muscle cells. Eur Respir J. 2003; 22(1):43-9. doi:10.1183/09031936.03.00064803
19. Shin JH, Shim JW, Kim DS, Shim JY. TGF-beta effects on airway smooth muscle cell proliferation, VEGF release and signal transduction pathways. Respirology. 2009; 14(3):347-53. doi:10.1111/j.1440-1843.2008.01469.x
20. Xie S, Sukkar MB, Issa R, Khorasani NM, Chung KF. Mechanisms of induction of airway smooth muscle hyperplasia by transforming growth factor-beta. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 293(1):L245-53. doi:10.1152/ajplung.00068.2007
21. Xie S, Sukkar MB, Issa R, Oltmanns U, Nicholson AG, Chung KF. Regulation of TGF-beta 1-induced connective tissue growth factor expression in airway smooth muscle cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2005; 288(1):L68-76. doi:10.1152/ajplung.00156.2004
22. Derynck R, Zhang Y, Feng XH. Smads: transcriptional activators of TGF-beta responses. Cell. 1998; 95(6):737-40. doi:10.1016/S0092-8674(00)81696-7
23. Park SH. Fine tuning and cross-talking of TGF-beta signal by inhibitory Smads. J Biochem Mol Biol. 2005; 38(1):9-16. doi:10.5483/BMBRep.2005.38.1.009
24. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. Nature. 2003; 425(6958):577-84. doi:10.1038/nature02006
25. Ammit AJ, Moir LM, Oliver BG, Hughes JM, Alkhouri H, Ge Q, et al. Effect of IL-6 trans-signaling on the pro-remodeling phenotype of airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 292(1):L199-206. doi:10.1152/ajplung.00230.2006
26. Hollins F, Kaur D, Yang W, Cruse G, Saunders R, Sutcliffe A, et al. Human airway smooth muscle promotes human lung mast cell survival, proliferation, and constitutive activation: cooperative roles for CADM1, stem cell factor, and IL-6. J Immunol. 2008; 181(4):2772-80. doi:10.4049/jimmunol.181.4.2772
27. Herrera B, Murillo MM, Alvarez-Barrientos A, Beltran J, Fernandez M, Fabregat I. Source of early reactive oxygen species in the apoptosis induced by transforming growth factor-beta in fetal rat hepatocytes. Free Radic Biol Med. 2004; 36(1):16-26. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2003.09.020
28. Junn E, Lee KN, Ju HR, Han SH, Im JY, Kang HS, et al. Requirement of hydrogen peroxide generation in TGF-beta 1 signal transduction in human lung fibroblast cells: involvement of hydrogen peroxide and Ca2+ in TGF-beta 1-induced IL-6 expression. J Immunol. 2000; 165(4):2190-7. doi:10.4049/jimmunol.165.4.2190
29. Cucoranu I, Clempus R, Dikalova A, Phelan PJ, Ariyan S, Dikalov S, et al. NAD(P)H oxidase 4 mediates transforming growth factor-beta1-induced differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts. Circ Res. 2005; 97(9):900-7. doi:10.1161/01.RES.0000187457.24338.3D
30. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet. 2006; 367 (9518): 1216-9. doi:10.1016/S0140-6736(06)68516-4
31. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors. BMJ. 2006; 332(7550):1142-4. doi:10.1136/bmj.332.7550.1142
32. Saku T, Sakai H, Shibata Y, Kato Y, Yamamoto K. An immunocytochemical study on distinct intracellular localization of cathepsin E and cathepsin D in human gastric cells and various rat cells. The Journal of Biochemistry. 1991; 110(6):956-64. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123696
33. Nyunoya T, Monick MM, Klingelhutz AL, Glaser H, Cagley JR, Brown CO, et al. Cigarette smoke induces cellular senescence via Werner's syndrome protein down-regulation. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179(4):279-87. doi:10.1164/rccm.200802-320OC
34. Hwang JW, Yao H, Caito S, Sundar IK, Rahman I. Redox regulation of SIRT1 in inflammation and cellular senescence. Free Radic Biol Med. 2013; 61: 95-110. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.015
35. Nyunoya T, Monick MM, Klingelhutz A, Yarovinsky TO, Cagley JR, Hunninghake GW. Cigarette smoke induces cellular senescence. Am J Respir Cell Mol Biol. 2006; 35(6):681-8. doi:10.1165/rcmb.2006-0169OC
36. Hara H, Araya J, Takasaka N, Fujii S, Kojima J, Yumino Y, et al. Involvement of creatine kinase B in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. Am J Respir Cell Mol Biol. 2012; 46 (3): 306-12. doi:10.1165/rcmb.2011-0214OC
37. Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. J Clin Invest. 2012; 122 (6):2032-45. doi:10.1172/JCI60132
38. Jia L, Liu Z, Sun L, Miller SS, Ames BN, Cotman CW, et al. Acrolein, a toxicant in cigarette smoke, causes oxidative damage and mitochondrial dysfunction in RPE cells: protection by (R)-alpha-lipoic acid. Investigative ophthalmology & visual science. 2007; 48(1):339-48. doi:10.1167/iovs.06-0248
39. Aravamudan B, Kiel A, Freeman M, Delmotte P, Thompson M, Vassallo R, et al. Cigarette smoke-induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in human airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014; 306(9):L840-54. doi:10.1152/ajplung.00155.2013
40. Jendrach M, Pohl S, Voth M, Kowald A, Hammerstein P, Bereiter-Hahn J. Morpho-dynamic changes of mitochondria during ageing of human endothelial cells. Mech Ageing Dev. 2005; 126(6-7):813-21. doi:10.1016/j.mad.2005.03.002

41. Chan DC. Mitochondrial fusion and fission in mammals. Annu Rev Cell Dev Biol. 2006; 22:79-99. doi:10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104638
42. Detmer SA, Chan DC. Complementation between mouse Mfn1 and Mfn2 protects mitochondrial fusion defects caused by CMT2A disease mutations. The Journal of cell biology. 2007; 176(4):405-14. doi:10.1083/jcb.200611080
43. Ashrafi G, Schwarz TL. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria. Cell Death Differ. 2013; 20(1):31-42. doi:10.1038/cdd.2012.81
44. Bingol B, Tea JS, Phu L, Reichelt M, Bakalarski CE, Song Q, et al. The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy. Nature. 2014; 510(7505):370-5. doi:10.1038/nature13418
45. Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011; 12(1):9-14. doi:10.1038/nrm3028
46. Yamano K, Fogel AI, Wang C, van der Bliek AM, Youle RJ. Mitochondrial Rab GAPs govern autophagosome biogenesis during mitophagy. Elife. 2014; 3:e01612. doi:10.7554/eLife.01612
47. Osellame LD, Duchen MR. Defective quality control mechanisms and accumulation of damaged mitochondria link Gaucher and Parkinson diseases. Autophagy. 2013; 9(10):1633-5. doi:10.4161/auto.25878
48. Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, Ariyoshi M, Iwai-Kanai E, Ueyama T, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. Nat Commun. 2013; 4: 2308. doi:10.1038/ncomms3308
49. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009; 33(5): 1165-85. doi:10.1183/09031936.00128008
50. Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. Nat Med. 2009; 15 (11):1318-21. doi:10.1038/nm.2053
51. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, Lochnit G, Barreto G, Galuska SP, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS One. 2012; 7(2):e32366. doi:10.1371/journal.pone.0032366
52. Lamond AI, Earnshaw WC. Structure and function in the nucleus. Science. 1998; 280 (5363): 547-53. doi:10.1126/science.280.5363.547
53. Rajendrasozhan S, Yao H, Rahman I. Current perspectives on role of chromatin modifications and deacetylases in lung inflammation in COPD. COPD. 2009; 6(4):291-7. doi:10.1080/15412550903049132
54. Barnes PJ. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. Annu Rev Physiol. 2009; 71: 451-64. doi:10.1146/annurev.physiol.010908.163257
55. Ito K, Charron CE, Adcock IM. Impact of protein acetylation in inflammatory lung diseases. Pharmacol Ther. 2007; 116(2):249-65. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.06.009
56. Arendt CS, Hochstrasser M. Eukaryotic 20S proteasome catalytic subunit propeptides prevent active site inactivation by N-terminal acetylation and promote particle assembly. EMBO J. 1999; 18(13):3575-85. doi:10.1093/emboj/18.13.3575
57. Li X, Michaeloudes C, Zhang Y, Wiegman CH, Adcock IM, Lian Q, et al. Mesenchymal stem cells alleviate oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in the airways. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018; 141(5):1634-45. e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.017
58. Bañuls L, Pellicer D, Castillo S, Navarro-García MM, Magallón M, González C, et al. Gene Therapy in Rare Respiratory Diseases: What Have We Learned So Far? Journal of Clinical Medicine. 2020; 9 (8):2577. doi:10.3390/jcm9082577
59. Antunes MA, e Silva JRL, Rocco PR. Mesenchymal stromal cell therapy in COPD: from bench to bedside. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2017; 12:3017. doi:10.2147/COPD.S146671