

کاربردهای کلاژناز در پزشکی

رضا فلک: کارشناس ارشد ایمنی شناسی

■ مقدمه

کلاژن مهم‌ترین پروتئین رشته‌ای خارج سلولی بافت‌هایی نظیر پوست، تاندون، عروق خونی، استخوان و غیره بود و از مولکول‌های تروپوکلاژن که به صورت جانبی به یکدیگر متصل گردیده‌اند، تشکیل شده است. اتصالات متقاطع بین تروپوکلاژن‌های محلول باعث غیر محلول شدن و استحکام آن‌ها می‌گردد. این پروتئین یک سوم پروتئین‌های بدن را تشکیل می‌دهد. تغییر مقدار تولید یا تخریب آن می‌تواند منشا مشکلاتی گردد. کلاژن ممکن است بیشتر از مقدار مورد نیاز ساخته شده یا در مکان

غیرمناسبی تولید گردد یا پس از گذشت زمان مناسب تجزیه نشود. در چنین مواردی استفاده از کلاژناز قابل تزریق یا پمادهای آن می‌تواند در تخریب کلاژن مزاحم، کمک‌کننده باشد. کلاژنازها مهم‌ترین آنزیم‌هایی هستند که می‌توانند به زنجیره‌های کلاژنی حمله نموده و آن‌ها را بشکنند. بنابراین، نقش مهمی در متابولیسم بافت همبند دارند. در مایعات بیولوژیک نظیر سرم و مایعات بافتی کلاژنازها به α_2 ماکروگلوبولین یا مهارکننده‌های اختصاصی متالوپروتئازها متصل هستند و میزان فعالیت آنها به طور دقیق کنترل می‌شود.

تخریب و بازسازی کلاژن بدون آسیب رساندن به سایر ماکرومولکول‌ها و سلول‌های بدن مشکل است. از این رو، برای تجزیه آن باید از روش‌های بیوتکنولوژی استفاده کرد. اغلب به مقدار کافی کلاژناز در محل زخم توسط سلول‌های ناحیه تولید می‌شود ولی بعضی مواقع چنین نیست و باید با افزودن کلاژناز میزان آن را به حد مناسب رساند. فیبرینولیزین در حقیقت آنزیم پلاسمین جدا شده از سرم گاو می‌باشد که پس از فعال‌سازی همراه با دزوکسی‌ریبونوکلئاز جهت پاک‌سازی دبرهای زخم‌ها استفاده می‌شود تا پوست جدید بتواند رشد کرده و جایگزین پوست از بین رفته گردد. در حال حاضر در کشور ما برای تسریع فرایند ترمیم زخم از کرم فیبرینولیزین، فنی‌توین و داروهای دیگری نظیر سنتلا آسیاتیکا^۱ (که با نام تجاری مادیکاسول موجود است) استفاده شده و گاهی در موارد لزوم جراحی به کار می‌رود.

۲- سوختگی‌ها

سالانه میلیون‌ها نفر دچار سوختگی می‌شوند و از این میان صدها هزار نفر در بیمارستان بستری شده و ده‌ها هزار نفر در اثر جراحات و عفونت‌ها می‌میرند. اغلب این بیماران ۶۰ - ۳۰ روز در بیمارستان بستری می‌شوند و هزینه بیمارستانی کنترل و نگهداری این بیماران بسیار بالا است. درمان استاندارد سوختگی توسط کلاژناز قبلاً توسط FDA مورد تایید قرار گرفته است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که استفاده از کرم کلاژناز باعث پاک شدن و بهبود سریع‌تر سوختگی‌های درجه دوم در مقایسه با درمان

استاندارد سوختگی می‌شود. هنگام درمان سوختگی‌های شدید نیز می‌توان برای پاک کردن بافت‌های مرده از کلاژناز استفاده نمود. این بافت که توسط کلاژن در محل خود ثابت نگه داشته می‌شود، فاقد گردش خون بوده و مکان مناسبی برای رشد انواع میکروب‌ها است. کلاژناز با تجزیه کلاژن‌های آسیب دیده موجب نفوذ بهتر آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل میکروب‌کش به محل می‌شود. سپس فیبروبلاست‌ها و سایر سلول‌های موثر با سرعت بیشتری کلاژن و ماتریکس خارج سلولی تولید نموده و بافت آسیب دیده را ترمیم و بازسازی می‌کنند. پس از پاک‌سازی بافت‌های مرده می‌توان از پیوند پوست نیز کمک گرفت.

۳- دیسک کمر

یکی از عوامل کمردردهای خفیف تشکیل بافت کلاژنی در فواصل بین مهره‌ای و کاهش انعطاف‌پذیری ستون فقرات است. اخیراً نشان داده شده است که با تزریق آنزیم‌های پروتئولیتیکی نظیر کلاژناز، کیموپاپاین و کندروئیتیناز می‌توان این کلاژن اضافی را تجزیه کرده و باعث بهبود علائم گردد. در حال حاضر، مطالعات گسترده‌ای در این مورد در حال انجام می‌باشد.

۴- بیماری دوپویترن^۲

این بیماری یک نوع بدشکلی ناشی از رسوب بیش از حد کلاژن است. در این بیماری یک یا چند تا از انگشتان دست، به خصوص انگشت کوچک و انگشتی به طرف کف دست جمع شده و عملکردشان کاهش می‌یابد. بیماری اغلب در

برای کشت سلولی استفاده کرد. همچنین کلاژناز در تکنیک G-banding برای بررسی کروموزوم های انسانی به کار رفته است. امروزه کلاژناز کاربرد درمانی نیز پیدا کرده و به نظر می رسد بتواند جایگزین درمان های تهاجمی بعضی از بیماری هایی که در آنها رسوب بیش از حد کلاژن باعث اختلالات عملکردی فیزیولوژیک عضو شده، گردد.

■ کاربردهای درمانی کلاژنازها

۱- ترمیم زخم

مطالعات آزمایشگاهی نشان می دهد که در فرایند ترمیم زخم کلاژناز می تواند باعث افزایش رشد سلولی و تسهیل مهاجرت سلول های پوست شود. کلاژناز یک داروی موثر در تجزیه و پاک سازی کلاژن های تخریب شده می باشد که مهم ترین ماده تشکیل دهنده زخم های نکروتیک هستند. این آنزیم به فرآیند طبیعی حذف بافت های غیرزنده و نکروتیک ناحیه زخم کمک کرده و در گرانولاسیون و تشکیل سلول های اپیتلیالی نقش اساسی دارد. به علاوه، به بافت سالم یا بافت در حال گرانولاسیون آسیبی نمی زند. گاهی در مواردی نظیر زخم بستر و اسکار کلوییدی فرآیند ترمیم زخم به طور مناسبی صورت نمی گیرد و محل زخم مکان مناسبی برای رشد عوامل عفونی می گردد. در چنین مواردی برای تسریع بهبود زخم باید کلاژن محل زخم کاهش یافته و تحت کنترل درآید، ولی این کار آسان نیست، زیرا کلاژن به راحتی تحت تاثیر پروتئازها قرار نمی گیرد.

کلاژناز پستانداران مارپیچ سه گانه کلاژن را از نقطه خاصی شکسته و آن را به دو قطعه که $1/4$ و $3/4$ طول مولکول تروپوکلاژن را شامل می شوند، تبدیل می کند. سپس این قطعات شکسته شده به زنجیره های ژلاتینی تبدیل می گردند. علاوه بر کلاژناز، عوامل فیزیکی نظیر حرارت نیز می توانند زنجیره های پلی پپتیدی تروپوکلاژن را از هم گسیخته و زنجیره های ژلاتینی تولید نمایند. پروتئازهای مختلف می توانند زنجیره های ژلاتینی را تخریب کرده و آن را به اسید آمینه های مربوطه تجزیه کنند. یک سوم اسید آمینه های کلاژن را گلیسین تشکیل می دهد و مقدار فراوانی پرولین و هیدروکسی پرولین در ساختمان آن وجود دارد. کلاژنازهای باکتریایی برخلاف کلاژناز پستانداران به قسمت های مختلف هلیکس کلاژنی حمله کرده و آن را از نقاط مختلف می شکنند و یکی از عوامل بیماریزایی این باکتری ها هستند. چنین کلاژنازهایی در سوش های مهاجم نظیر کلسترییدیوم هیستولیتیکوم و پسودوموناس آئروژینوزا وجود دارند.

کلاژناز کاربرد وسیعی در تحقیقات پزشکی به خصوص در جداسازی سلول از بافت ها دارد. این آنزیم با موفقیت جهت جداسازی و پیوند سلول های جزایر پانکراس (برای درمان دیابت) به کار رفته است. همچنین به کمک کلاژناز می توان سلول های پارانئوپال کبد، سلول های چربی و آدرنال حیوانات را به طور سالم جدا کرد. این سلول ها را می توان پس از جداسازی

بازگشت این فرایند پاتولوژیک شود.

■ نتیجه گیری

با توجه به کاربردهای مهمی که اخیراً برای این آنزیم پیشنهاد شده است، به نظر می‌رسد که شاید در آینده بتوان از این آنزیم به عنوان یک داروی مناسب و ارزان قیمت در درمان سوختگی‌ها و ترمیم زخم و بعضی از بیماری‌ها استفاده کرد اما جهت تهیه و تولید این دارو و به کارگیری آن در کلینیک هنوز مطالعات بیشتری لازم می‌باشد.

زیرنویس‌ها

1. Centella asiatica
2. Dupuytren's disease
3. Peyronie's Disease

منابع

1. Bhattacharjee A. Bansal M. Collagen structure: the Madras triple helix and the current scenario. IUBMB Life. 2005; 57(3): 161 - 172.
2. Ottani V. Raspanti M. Ruggeri A. Collagen structure and functional implications. Micron. 2001; 32(3): 251 - 260.

تذکر: همکارانی که مایلند تمام منابع این مقاله را مرور نمایند، لطفاً به دفتر مجله رازی مراجعه فرمایند.

پیرمردان سفیدپوست دیده می‌شود و احتمالاً ارثی است. افراد سرشناسی نظیر رونالد ریگان و مارگارت تاچر از این بیماری رنج می‌برند. روش درمان این بیماری تاکنون جراحی بوده است، لیکن تحقیقات بالینی جهت بررسی درمان غیرجراحی با استفاده از کلاژناز قابل تزریقی تحت بررسی است.

۵- بیماری پیرونی^۲

این بیماری یکی دیگر از موارد بدشکلی ناشی از رسوب بیش از حد کلاژن است که در آن آلت تناسلی به یک طرف خم شده و علاوه بر دردناک بودن باعث بروز اشکال در عملکرد آن می‌شود. تنها روش درمان شناخته شده جراحی است. استفاده از کلاژناز برای درمان این بیماری تحت بررسی است.

۶- بیماری گلوکوم^۳

گلوکوم حالتی است که در آن فشار داخل چشم افزایش یافته و به عصب اپتیک آسیب می‌رساند و اغلب باعث نابینایی می‌شود به طوری که این بیماری عامل چهارده درصد از نابینایی‌ها گزارش شده است. گلوکوم زمانی اتفاق می‌افتد که مجاری قدامی تخلیه کننده مایع چشم در اثر تولید غیرطبیعی کلاژن بسته می‌گردند. در حال حاضر، برای درمان اولیه این بیماری از داروهای پایین آورنده فشار داخل چشم استفاده می‌شود و در صورت عدم بهبودی نیاز به عمل جراحی می‌باشد. بعضی از تحقیقات نشان می‌دهد که به جای عمل جراحی می‌توان از کلاژناز استفاده کرد. کلاژناز با تخریب کلاژن اضافی می‌تواند باعث