

## THE ROLE OF HYALURONIC ACID IN CANCER PATIENTS - LITERATURE REVIEW<sup>9</sup>

**Assoc. Prof. Teodora Nedeva, MD, PhD**

Department of Medical and Clinical Diagnostic Activities

“Angel Kanchev” University of Ruse

Phone: +359 887 468 695

E-mail: tsherbanova@uni-ruse.bg

**Abstract:** *Cancer still remains one of the leading causes of death worldwide. Successful cancer treatment is one of the most important goals of current medical science. Hyaluronic acid (HA) is mucopolysaccharide naturally found in humans and is the main constituent of the extracellular matrix. It has a lot of useful advantages. Numerous tumor cells overexpress several receptors that have a high binding affinity for HA. Those receptors are poorly expressed in normal body cells. HA-based drug delivery carriers can offer improved solubility and stability of anticancer drugs in biological environments and allow for the targeting of cancer treatments. Based on these benefits, HA has been widely investigated as a promising material for developing the advanced clinical cancer therapies in various formulations. Administration of HA is a valuable therapeutic method for many patients. Recently numerous formulations containing HA are available. Their systemic administration is effective in many people but in some situations may expose the patient to a greater risk. HA interacts with specific receptors and promotes cell proliferation. This is hazardous in cancer patients, even with a history of that disease, so oral formulations should be contraindicated in that group of patients. HA in stroma and plasma may be a novel prognostic biomarker in breast, ovarian, endometrial, prostate, bladder cancer patients. Several members of HA family of molecules- HA synthases, receptors, hyaluronidases are critical determinants in tumor growth and progression – metastases and angiogenesis*

**Keywords:** *biomarker, cancer, drug delivery system, hyaluronic acid, progression, therapeutic method*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Онкологичните заболявания, въпреки постигнатите постижения в диагностиката и терапевтичното им повлияване, все още са една от водещите причини за смърт в световен мащаб. Според статистически данни, се предвижда новите случаи на рак в света, да достигнат 22 млн. към 2030 година и постоянно да нарастват. Смъртните случаи неминуемо също ще се увеличат до около 13,1 млн. (So Yun Lee et all, 2020; Ferlay J., 2010). В съвременната медицинска наука и практика, една от основните цели е да се постигне успешно излекуване на различните видове онкологична патология. В последните години развитието на нанотехнологиите дава възможност за разбиране на фундаменталната биология на рака и предоставя иновативни решения за нови, много обещаващ вид, лечебни средства. Представят се публикации потвърждаващи създаване и използване на разнообразни методи и средства, които да съхраняват и пренасят терапевтични молекули, прицелно до туморните образувания. (Dawidczyk, С.М. et all, 2014; So Yun Lee et all, 2020; Ferlay J. et all, 2008) Хиалуроновата киселина е важна основна съставка в човешкия организъм. В най – високи концентрации се намира в ставите и очите. Препаратите, които се използват за екзогенен прием са синтезирани в лаборатории от бактерии или са извлечени от петелски гребени. Познати са различни видове препарати хиалуронова киселина: инжекционни форми - за ставно приложение при коленни остеоартрити, вътреочно при катаракти, интрадермални филъри; перорални форми – при ставни заболявания, инфекции на уринарния тракт, в устната кухина, сухота в очите, рефлукс, вагинална болка; различни козметични продукти за външна употреба, повлияващи процесите на стареене и много други. Посочват се различни показания и ползи от употреба на хиалуронова киселина (назначава се при различни медицински проблеми - възпаления, язвени

---

Докладът е представен на научна сесия на 29 октомври 2021 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: РОЛЯ НА ХИАЛУРОНОВАТА КИСЕЛИНА ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

дефекти, ставни промени, болков синдром, травми, сухота на лигавиците, изгаряния, оздравяване на рани и др.), но данните за вида и продължителността на ефектите и върху човешкия организъм, силно варират в различните заключения на авторите на проучванията. (Siegel R. et all, 2012; Jemal A. et all, 2010; Stewart B. et all, 2014)

## ИЗЛОЖЕНИЕ

Хиалуроновата киселина (ХК) е основен, естествено синтезиран, мукополизахарид в екстрацелуларния матрикс на човешкото тяло. Тя има множество полезни ефекти, някои от които са: биосъвместимост, неимуногенност, биоразградимост, висока хидрофилност, лесно абсорбира вода, има голяма химична гъвкавост и липса на токсичност. ХК притежава важна роля в клетъчния растеж и поддържане на механичната цялост и стабилност, без да се възпрепятства обмяната на веществата в тъканите. В човешкото тяло, тези структурни роли се влияят от хидродинамичните свойства и взаимодействия с останалите компоненти на екстрацелуларния матрикс – гликопротеини (основен е колагенът, съдържат се още фибрин, еластин, фибролактин, ламинин, нидоген) и протеоглигани. Благодарение на споменатите по-горе свойства, ХК свързвайки се с вода, лесно образува вискоеластичен гел. Това свойство повишава интереса на изследователите на биомедицински приложения, към ХК и включването ѝ в системи за пренос на лекарства. (Dawidczyk, С.М. et all; 2014)

Голям брой туморни клетки свръхекспресират няколко рецептори, които проявяват висок афинитет на свързване с ХК. Тези рецептори са много слабо експресирани в нормалните клетки. Базираните на хиалуронова киселина носители за доставяне на лекарства, предоставят добра разтворимост и стабилност на противотуморните лекарства в биологична среда и позволяват прицелно насочване към туморните клетки. Според литературни източници, ХК се явява много обещаващ „материал“, за разработване на високо технологични онкологични подходи и лекарства- наночастици, мицели, липозоми, хидрогелове и комбинирането им с други материи. В допълнение, има някои свръхекспресирани ХК свързващи рецептори в раковите клетки, сравнени с нормалните. Те са: клъстер на диференциация 44 (CD44), ендочитен рецептор на лимфните съдове (LYVE 1) и рецептор за хиалуронова киселина – медирана подвижност (RHAMM). Това осигурява възможност селективно да се насочат лечебни молекули към тумора. Най – подробни са изследванията на взаимодействията на ХК и специфични клетки и ролята на CD 44 в тях. Тази фамилия протеини принадлежи към трансмембранните гликопротеини и играе решаваща роля в екстрацелуларната адхезия, сигналната трансдукция и клетъчната активност. CD44 рецепторът участва в туморната инвазия и в метастазите на раковите клетки и е свързан с процеса на клетъчна адхезия, агрегация и миграция в нормалните биологични системи. Има разлики между нормалните клетки и туморните клетки по отношение на ХК и CD44 рецепторите. В нормалната тъкан CD44 рецепторът се експресира ендогенно с ниски нива в различни клетки и изисква активиране. Клетките, изолирани от тумор, не изискват процес на активиране, тъй като експресираният CD44 рецептор има висок афинитет. В този случай свързването и натрупването на ХК са възможни без активация на допълнителни процеси. Тези взаимодействия могат да „насърчат“ миграцията на туморни клетки, която е пряко свързана с нивата на ХК- те са високи в ръбовете на бързо растящите тумори. Няколко членове на семейството на НК - НК синтази (HAS 1,2,3), рецептори (CD44, RHAMM), хиалуронидази (HYAL-1) са критични детерминанти в растежа и прогресията на тумора - метастази и ангиогенеза. (Vinata B. et all, 2014) Тези молекули са потенциални диагностични и прогностични маркери за някои карциноми – яйчници, ендометриум, гърда, простата, пикочен мехур. RHAMM е добре известен ХК -специфичен рецептор, който медира клетъчната пролиферация и миграция и е слабо експесиран в по-голямата част от нормалните тъкани. Обратно, RHAMM показва повишена експресия в туморни клетки, което е свързано с образуване на метастази.

CD44 рецепторите са свръхекспресирани върху повърхностите на различни туморни клетки, като рак на гърдата и рак на белия дроб. Следователно, тези рецептори може да се използват като биомаркер, насочен към рак. ХК може да се използва като нов прогностичен

биомаркер за рак на гърдата. Преглед на 7 публикации, включващи проучване на 2664 клинични случая, показват, че изследваното високо ниво на ХК (в строма и плазма) е предиктор за: лоша обща преживяемост; съкратена преживяемост без заболяване или рецидив; преживяемост без прогресия при пациенти с на гърдата рак. Високите плазмени нива на ХК сигнификантно корелират с поява на метастази в лимфни възли и със степента на туморната агресивност (Wu Weiping et all, 2020)

Наличието на повишено ниво на НК в микросредата на тумор на гърдата е свързано с пролиферация на туморни клетки, инвазия и прогресия на заболяването. Смята се, че НК изглежда отхвърля антитуморогенните свойства на рекомбинантен фрагмент на човешки повърхостен протеин Д (rfhSP-D) срещу свръхекспресиращи HER2 в тройно положителен рак на гърдата. (Valarmathy Murugaiah et all, 2020)

Последните експериментални проучвания върху човешки ракови заболявания са наблюдавали биоактивната роля на хиалуруоновата киселина по време на канцерогенезата и са установили тясно връзка с растежа на туморните клетки, пролиферацията и метастазите. Цел на едно от проучванията е било да оцени биохимичната роля на ХК и нейните разграждащи ензими и продукти при пациенти с рак на гърдата (РГ), които са били под терапевтично лечение. Използван е ELISA метод за определяне на нивата на ХК и стандартни спектрофотометрични техники са използвани за оценка на активността на разграждащите ХК ензими - хиалуруонидаза (HAS), N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза (NAG) и бета-глюкуроонидаза (бета- Glu) и концентрацията както на глюкозамин (G-Amine), така и на глюкуронова киселина (GA) като разграждащи продукти в кръвни серуми на 50 пациенти преди и след химиотерапия и в кръвни серуми на 40 здрави жени като контроли. Повишени серумни нива на ХК, повишени активности на HAS, NAG и beta-Glu и високи концентрации на G-амин и GA са открити при пациенти преди лечението в сравнение с контролите и това повишение е статистически значимо. След като всички пациенти с РГ са получили първия курс на химиотерапия, ХК и останалите проследявани показатели значително са намалели в сравнение с нивата преди започване на химиотерапевтичния курс. Авторите правят заключения, че ХК и нейните разграждащи ензими и продукти могат да се считат за биомаркер за ранно откриване на рецидивиращо заболяване, както и за наблюдение и оценка на ефективността от терапевтичното повлияване на пациенти с РГ. (Raida S Yahya et all, 2014)

Вътреставното приложение на хиалурунова киселина е терапевтично средство за лечение на пациенти с остеоартрит. В литературата са налични публикации за лечение на ставни болки при жени на хормонотерапия (ароматазни инхибитори) по повод РГ и повишаване на честотата на рецидиви и метастази в изследваните групи.

През последните години на пазара навлязоха множество формули, съдържащи хиалурунова киселина, прилагана и през устата. Има множество данни в литературата, които показват тяхната ефективност, при здрави хора. Системното им приложение, обаче, в определени ситуации, може да изложи, някои групи болни на по-висок риск. Хиалуруоновата киселина може да взаимодейства със специфични рецептори и да стимулира клетъчната пролиферация, особено в налични туморни клетки. Това взаимодействие може да бъде потенциално опасно при пациенти с рак. За това перорални и инжекционни формули ХК, са противопоказани/ не са препоръчителни, за онкологични пациенти. (Procorpio Simone et all, 2015) Контраиндикациите за системно приложение на препарати съдържащи ХК, при пациенти с рак на гърда, по време на активното им лечение и първите няколко години след това, са потвърдени и публикувани от Американската общност на клиничните онколози (ASCO) в Integrative Therapies During and After Breast Cancer, 2017.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хиалуруоновата киселина е естествен мукополизахарид с много полезни свойства: биосъвместимост, неимуногенност, химична гъвкавост, нетоксичност, биоразградимост и висока хидрофилност. При здрави хора нейните различни формули, може да се използват успешно и безопасно при лечение на много състояния.

Множество туморни клетки свръхекспресират няколко рецептора, които имат висок афинитет на свързване към ХК, докато тези рецептори са слабо експресирани в нормалните телесни клетки. Базираните на ХК носители за доставяне на лекарствени молекули могат да предложат по - добра разтворимост и стабилност на противоракови лекарства в биологична среда и да позволят прицелно лечение на рак. Въз основа на тези предимства, ХК е широко изследван като „обещаващ материал“ за разработване на усъвършенствани клинични терапии за рак в различните им разновидности: наночастици, мицели, липозоми и хидрогелове, както и в комбинация с други материали.

Хиалуриновата киселина и нейните разграждащи ензими и продукти могат да се считат за биомаркер за ранно откриване на рецидивиращо заболяване, както и за наблюдение на ефективността от терапевтичното повлияване на пациенти с рак на гърдата по време на химиотерапия.

## REFERENCES

Dawidczyk, C.M.; Russell, L.M.; Searson, P.C., (2020). Nanomedicines for cancer therapy: State-of-the-art and limitations to pre-clinical studies that hinder future developments. *Front. Chem.* 2014, 2, 69 So Yun Lee, Moon Sung Kang, Woo Yeup Jeong, Dong-Wook Han, Ki Su Kim, Hyaluronic Acid-Based Theranostic Nanomedicines for Targeted Cancer Therapy, *Cancers*, Vol. 12, Issue 4

Ferlay, J.; Shin, H.R.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin, D.M., (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer* 2010, 127, 2893–2917.

Jemal, A.; Siegel, R.; Xu, J.; Ward, E. (2010), Cancer statistics, *CA Cancer J. Clin.* 2010, 60, 277–300.

Procopio Simone, Migliore Alberto (2015). Caution Should be Used in Long – Term Treatment with Oral Compounds of Hyaluronic Acid in Patients with a History of Cancer, *Clinical Drug Investigation* 35, 689-692

Raida S Yahya, Ashraf A El-Bindary, Hatem A El- Mezayen, et all, Biochemical Evaluation of Hyaluronic acid in Breast Cancer, 2014, *Clin Lab*; 60(7):1115-21

Siegel, R.; DeSantis, C.; Virgo, K.; Stein, K.; Mariotto, A.; Smith, T.; Cooper, D.; Gansler, T.; Lerro, C.; Fedewa, S. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics., *CA Cancer J. Clin.* 62, 220–241

Stewart, B.; Wild, C. (2014). *World Cancer Report 2014; Report*, International Agency for Research on Cancer; World Health Organization: Paris, France; pp. 482–494.

Valarmathy Murugaiah, Agostinis C., Varghese P., Belmonte B., Vieni S. , et all; Hyaluronic Acid Present in the Tumor Microenvironment Can Negate the Pro-apoptotic Effect of a Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D on Breast Cancer Cells, *Frontiers of Immunology*, Vol. 11, July 2020, p. 1-17

Vinata B. Lokeshwar, Summan Mirza, Andre Jordan (2014). Targeting Hyaluronic Acid Family for Cancer Chemoprevention and Therapy, *Adv Cancer Res.*;123:35-65, doi: 10.1016/B978-0-12-800092-2.00002-2

Wu Weiping; Chen, Lifan; Wang, Yanzhong; Jin, Jing; Xie, Xinyou; Zhang J, (2020). Hyaluronic acid predicts poor prognosis in breast cancer patients, A protocol for systematic review and meta analysis, *Medicine*: May 29, Volume 99 - Issue 22, p. 20438, doi: 10.1097/MD.00000000000020438)