مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره هشتم، شماره بیست و نهم - زمستان ۱۳۹۶

Review Article
مقاله مروری

نقش‌های پروتئین هسته‌ای HMGB1 و دمین‌های اصلی آن در زمینه‌های مختلف بیولوژی

سمیه طالبی[۱]، اعظم بوالحسنی[۲*]، طلعت مختاری آزاد[۳]، آرش آرش کیا[۴]، محمد حسین مدرسی[۵]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
۲. بخش هپاتیت و ایدز، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
۳. گروه ویروس شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴. بخش ویروس شناسی، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
۵. گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده:

پروتئین HMGB1 (High mobility group box 1)، پروتئین داخل سلولی است که به هسته انتقال می‌یابد و بیان ژن‌ها را تنظیم می‌کند. پروتئین HMGB1 به عنوان یک پروتئین چند عملکردی نقش خود را از طریق نوترکیبی، تنظیم رونویسی و التهاب ایفا می‌کند. پروتئین HMGB1 به کیناز وابسته به سایکلین مانند CDK2 متصل می‌شود که رونویسی ژن‌های مرتبط با پیشرفت چرخه سلولی را کنترل می‌کند. به‌علاوه HMGB1 به عنوان سایتوکاین جدید نقش مهمی در التهاب و بیماری‌هایی نظیر آرتریت دارد. به‌تازگی، نقش پروتئین HMGB1 به‌عنوان ادجوانت (یاور) و محرک هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال (سرمی) در عفونت‌های ویروسی نظیر HIV-1 و آنفلوانزا به اثبات رسیده است. برخی مطالعه‌ها نشان دادند که Hp91، پپتید مشتق شده از پروتئین HMGB1، به‌عنوان محرک مؤثر و قوی برای بلوغ دندرتیک سل (DC) عمل کرده و توانسته است پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال را تحت شرایط درون تنی تقویت کند. یافته‌های اخیر ما نیز نشان داد که پپتید Hp91 و طول کامل ژن HMGB1 توانسته‌اند به‌عنوان ادجوانت مؤثر به‌منظور بهبود کارآیی واکسن‌های درمانی پروتئینی و DNA یی در مقابل عفونت ویروس پاپیلومای انسانی به ترتیب عمل کنند. در این مطالعه، خلاصه‌ای از ساختار و عملکردهای HMGB1 در بیولوژی مولکولی و پزشکی شرح داده می‌شود.

واژه‌های کلیدی : ادجوانت اندوژنوس، HMGB1، Hp91، فعالیت بیولوژیکی

مقدمه

به‌معنی کمک یا یاور adjuvareلغت ادجوانت از کلمه لاتین که قادر به افزایش یا تعدیل پاسخ‌های ایمنی منشأ گرفته است هومورال یا سلولی در مقابل آنتی ژن مورد نظر می‌باشد (۷۴). برخی ادجوانت‌های استفاده شده با کارآیی بالا از اجزای میکروارگانیسم‌ها نظیر لیپوپلی ساکاریدها به‌دست آمده‌اند. بررسی‌ها نشان داده‌اند که در سیتوپلاسم سلولی، ادجوانت‌های اندوژنوس وجود دارند که منجر به تقویت پاسخ لنفوسیت در برابر آنتی‌ژن‌های خاص می‌شوند. (CTL)سایتوتوکسیک این ادجوانت‌ها در زمان آسیب سلولی یا نکروز، آزاد می‌شوند (۸۸،۷۳،۶۳). انواع ادجوانت‌های اندوژنوس شامل پروتئین‌های شوک حرارتی، ترکیب‌های باکتریایی (توکسین، لیپوپلی ساکارید، پپتیدوگلیکان)، ادجوانت‌های براساس اسید ، سایتوکاین‌ها و (CFA)نوکلئیک، ادجوانت‌های فروند کامل ها است (۶۲،۵۶). در بین این ادجوانت‌ها، پروتئین‌های HMG HMGB1شوک حرارتی و پروتئین‌های داخل هسته‌ای نظیر ، در HSPsاهمیت زیادی دارند. پروتئین‌های شوک حرارتی یا سیتوپلاسم، میتوکندری، هسته سلول وجود دارند و به عنوان چاپرون برای پروتئین‌ها فعالیت می‌کنند. عملکرد آن‌ها به‌عنوان چاپرون مولکولی در فرایندهای متنوع مانند تاخوردگی پروتئین‌ها، سرهم‌بندی و انتقال، پردازش آنتی‌ژن تحت شرایط استرس و فیزیولوژیکی می‌باشد. از مهم‌می‌باشد (۷۲،۳۶). Gp96 و HSP70ترین انواع آن‌ها، پروتئین HMG یا پروتئین‌های دارای حرکت الکتروفورزی بالا روی ژل SDS-PAGE به سه زیر خانواده براساس دمین‌های عملکردی انتهای N تقسیم می‌شوند به نام‌های (HMGA, HMGB, HMGN) که همه دارای ظرفیت اتصال و خم

نویسنده مسئول : بخش هپاتیت و ایدز، انستیتوپاستور ایران، تهران، ایران
پست الکترونیکی:azam.bolhassani@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۹/۲۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱/۲۸

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

کردن DNA هستند اما به خودی خود فاکتورهای رونویسی نیستند (۹۸). پروتئین HMGA عضوی از خانواده پروتئین HMG است که در فرآیندهای هسته‌ای و نیز به‌عنوان فاکتور رونویسی نقش دارد و بیان ژن‌های متعدد تحت شرایط درون تنی[1] را تنظیم می‌کند (۳۱،۲۴،۹۷). پروتئین HMGN به نوکلئوزوم‌ها بدون هیچ اختصاصیتی برای توالی DNA متصل می‌شود و در همه سلول‌های مهره داران بیان می‌شوند (۸۵). پروتئین HMGB1 و پروتئین‌های شوک حرارتی اولین پروتئین‌های شناخته شده از الگوی مولکولی مرتبط با خطر (DAMP) می‌باشند (۷۶). گزارش‌ها نشان دادند که DAMPها شامل پروتئین‌های شوک حرارتی، سایتوکاین و پروتئین HMGB1 می‌باشند (۳). در مطالعه‌ای توسط Bolhassani و همکاران نشان داده شد که HSPها عملکرد ادجوانتی در گسترش واکسن‌های پیشگیری‌کننده و درمانی دارند (۹). در مطالعه دیگری توسط این محققان از استراتژی-های مختلف برای افزایش کارایی DNA واکسن با استفاده از ادجوانت پروتئین شوک حرارتی مثل GP96 با سیستم‌های انتقالی مختلف فیزیکی استفاده شد و نتایج حاکی از افزایش پاسخ‌های ایمنی طولانی مدت تحت شرایط درون تنی بود (۱۱،۸). به‌علاوه، با بررسی وجود آنتی‌بادی بر علیه HPV16 E7 و GP96 در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس، به این نتیجه رسیدند که فعالیت سرولوژیکی بر علیه سه پروتئین نوترکیب (rE7، rNT-gp96 و rCT-gp96) به‌طور معنی‌داری در بیماران دارای کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) نسبت به گروه کنترل سطوح بالایی را نشان داد (۱۰).

در سال ۱۹۷۳، Goodwin یافت که پروتئین‌های غیر هیستونی هسته‌ای توسط حرکت زیادشان در ژل الکتروفورز پلی آکریل امید مشخص می‌شوند که ویژگی سوپر خانواده HMG است و آن‌ها را گروه پروتئین‌های بسیار متحرک نامید. این پروتئین بیش از ۳۰ سال پیش، اولین بار در تیموس گوساله به عنوان پروتئین هسته‌ای که دارای دومین منحصر به فرد متصل شونده به DNA است کشف شد (۲۶). نام دیگر HMGB1 آمفوترین می‌باشد که از نظر تکاملی بسیار حفاظت شده است و در انواع سلول‌ها حتی در بسیاری از انگل‌ها بیان می‌شود (۵۴). پروتئین HMGB1 انسانی توسط ژن HMGB1 کد شده است و دارای ۱۴ اینترون (12 gt-ag, 2 gc-ag) و ۱۵ اگزون است (۱۰۱،۴۹). پروتئین HMGB1 به‌عنوان مولکول DAMPs برای پاسخ‌های اکتسابی مؤثر بر علیه پاتوژن مورد نیاز است (۱۶،۱۷). به‌علاوه، این پروتئین به دلیل نقش‌های مختلفش در نوترکیبی، تنظیم رونویسی و التهاب، اهمیت زیادی در جنبه‌های ایمونولوژی و پزشکی نظیر سرطان و واکسن پیدا کرده است (۸۶،۲۵). هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش‌های مختلف HMGB1 در زمینه‌های مختلف بیولوژی و پزشکی می‌باشد.

تکنیک‌ها و روش‌های مختلفی به‌منظور تعیین ساختار و اثرهای بیولوژیکی و ایمنولوژیکی HMGB1 توسط گروه‌های مختلف استفاده شده‌اند. به‌عنوان مثال، ترنسفکشن (تراگیرش) رده‌های مختلف سلولی پستانداران از قبیل HEK-293T و COS-7 با ساختارهای DNAیی HMGB1 با استفاده از معرف‌های ترنسفکشن پلیمری نظیر توربوفکت و پلی‌اتیلن ایمین توسط گروه ما انجام شد و بیان آن توسط آنالیز فلوسایتومتری و وسترن بلات تحت شرایط آزمایشگاهی ارزیابی شد (۷۹). به‌علاوه، خواص تحریک پاسخ ایمنی آن در واکسیناسیون‌های بر اساس پروتئین و DNA در مدل موشی ارزیابی شدند (۸۱).

DAMPs[3] (الگوی مولکولی وابسته به خطر)

مولکول‌های زیستی میزبان هستند که می‌توانند باعث شروع و تداوم یک پاسخ التهابی غیر عفونی شوند. در مقابل، الگوی مولکولی وابسته به پاتوژن (PAMPs)[4] باعث شروع و تداوم پاسخ التهابی تحریک شده توسط پاتوژن عفونی می‌شوند (۸۲). زیر مجموعه‌ای از DAMPها پروتئین هسته‌ای یا سیتوزولی هستند. زمانی‌که آن‌ها در پی آسیب بافتی به خارج از سلول رها می‌شوند یا در معرض سطح سلول قرار می‌گیرند، به دلیل تغییر شرایط محیطی، تجزیه می‌شوند (۴۷).

انواع DAMPها

DAMPها بسیار وابسته به انواع سلول (اپی تلیال یا مزانشیمی) و بافت زخمی هستند. پروتئین‌های DAMP شامل پروتئین‌های داخل سلولی مانند پروتئین‌های شوک حرارتی، HMGB1 و پروتئین‌های مشتق از ماتریکس خارج سلولی هستند که درپی آسیب به بافت مانند قطعه‌های هیالورونان تولید می‌شوند. نمونه‌هایی از DAMPهای غیر پروتئینی شامل ATP، اسید اوریک، هپارین سولفات و DNA هستند (۳۷).

[1] *In vivo*
[2] Damage-associated molecular patterns
[3] Damage-associated molecular patterns
[4] Pathogen-associated molecular patterns

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

ساختار HMGB1

خانواده HMGB شامل سه عضو HMGB1، HMGB2 و HMGB3 با یک تشابه آمینواسیدی ۸۰٪ در میان سه پروتئین می‌باشد. پروتئین HMGB1 یک پروتئین هسته‌ای ۳۰ کیلودالتونی است که از بافت مغز جداسازی شده است و شامل ۲۱۵ آمینو اسید می‌باشد. این پروتئین شامل دو دمین اتصال به DNA می‌باشد: A box و B box (جعبه A و B هر کدام دارای طول ۷۵ آمینواسید می‌باشند) و یک انتهای C ترمینال با بار منفی دارای زیر واحدهای پیوسته گلوتامات و آسپارتات است. ناحیه A box (۱-۸۹) به‌عنوان یک آنتاگونیست ویژه عمل می‌کند در صورتی‌که فعالیت سایتوکاین HMGB1 توسط B box (۹۰-۱۷۶) تعیین می‌شود (۹۱،۵۲،۱۱،۳،۲). در مقابل، HMGB مخمر (Nhp6-a و b) تنها یک دمین HMG دارد و بدون دم اسیدی است. پروتئین HMG می‌تواند به DNA به شکل صلیب، تک رشته یا دو رشته با تمایل بالا از طریق جعبه HMG و انتهای C اسیدی متصل شود. ارتباط بین DNA و HMG با واسطه زیر واحدهای آمینواسیدی بازی پروتئین است. مطالعه‌های ساختاری با استفاده از طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای ثابت می‌کند که دمین اتصال به DNA در HMG دارای ساختار L شکل ساخته شده از سه مارپیچ است که سطوحی برای تداخل‌های با DNA و پروتئین فراهم می‌کند (۷۵،۳۳). شکل ۱، ساختار HMGB1 را نشان می‌دهد.

نقش‌های HMGB1

ایمونولوژی

در شرایط *in vivo*، HMGB1 پاسخ‌های آنتی‌بادی اولیه در برابر آنتی‌ژن‌های محلول را افزایش می‌دهد. سلول‌های آسیب دیده و نکروز شده HMGB1 را رها می‌کنند (۹۹). این پروتئین خارج سلولی فاقد سیگنال پپتید ترشحی است و به سیستم گلژی/ شبکه اندوپلاسمی نمی‌تواند مهاجرت کند. در یک بررسی نشان داده شد که فعال سازی مونوسیت‌ها منجر به تجمع HMGB1 در وزیکول‌های سیتوپلاسمی می‌شود (۳۳). پروتئین HMGB1 به‌طور فعالانه به محیط خارج سلولی ترشح می‌شود و به‌عنوان سایتوکاین، کموکاین و فاکتورهای رشدی که مهاجرت سلولی و التهاب را تقویت می‌کند، ایفای نقش می‌کند. زمانی‌که HMGB1 از سلول رها می شود به عنوان سیگنال خطر درونی، رهاسازی سایتوکاین از مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک را تحریک می‌کند. این پروتئین به‌عنوان ادجوانت برای به تأخیر انداختن رشد تومور فعالیت می‌کند (۳۲،۲۲). در سیتوپلاسم، HMGB1 به پروتئین beclin1 متصل می‌شود، اتوفاژی را افزایش می‌دهد، آپوپتوز را مهار می‌کند و مورفولوژی میتوکندری و فعالیتش را تنظیم می‌کند (۹۴،۵). در اصل HMGB1 می‌تواند آدنوزین تری فسفات و دیگر مولکول‌های التهابی را از سلول‌های نکروتیک آزاد کند اما نمی‌تواند از سلول‌های آپوپتوز شده آزاد کند (۴۲). در مطالعه Talebi و همکاران، با بررسی بیان ژن E7 ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ کونژوگه شده با HMGB1 تحت شرایط آزمایشگاهی در سلول‌های پستانداران به این نتیجه رسیدند که پروتئین فیوژن می‌تواند به‌طور مؤثر در سلول‌های پستانداران برای استفاده در ایمونوتراپی بیان شود (۷۹). شکل ۲، برخی از فعالیت‌های بیولوژیکی HMGB1 را نشان می‌دهد.

HMGB1 و Tregها: تعدادی از آزمایش‌ها پیشنهاد کردند که HMGB1 آزاد شده از سلول تومور ممکن است سلول T $CD8^+$ مرتبط با ایمنی ضد تومور را با ازدیاد سلول‌های T تنظیمی (Tregs) مهار کند که منجر به تولید اینترلوکین ۱۰ (IL-10) می‌شوند (۳۹).

HMGB1 و DCها: به‌تازگی بررسی‌ها نشان دادند که عملکرد DCها شامل توانایی آن‌ها برای فعال کردن سلول‌های CD4+T است که نیازمند رهاسازی اتوکراین/پاراکرین پروتئین هسته‌ای HMGB1 می‌باشد. پروتئین HMGB1 به‌عنوان فعال کننده DCها عمل می‌کند و ممکن است پاسخ‌های التهابی را با واسطه DC توسط افزایش بیان TLR4 و فعالیت دوباره آن و دیگر مولکول‌های DAMP یا الگوی مولکولی وابسته به خطر هدایت کند (۱۴). بررسی‌ها نشان دادند که HMGB1، رهاسازی اینترفرون گاما از ماکروفاژ (اما نه از سلول دندریتیک) افزایش می‌دهد. این تنها هنگامی مؤثر است که با دیگر سیتوکین‌های پیش التهابی به‌خصوص با IL-2 و در ترکیب با IL-1 و یا IL-12 باشد (۵۳). HMGB1 و ماکروفاژها: HMGB1 فاگوسیتوز را از طریق اتصال به فسفاتیدیل سرین (PS) در معرض قرار گرفته در سطح نوتروفیل‌های آپوپتوز شده کاهش می‌دهد. در مونوسیت/ماکروفاژهای سلول‌های انسانی، HMGB1 محرک قوی رهاسازی چندین سایتوکاین پیش التهابی شامل TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, MIP-1α, و MIP-1β اما نه IL-10 و IL-12 است (۴۳).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

گیرنده‌های HMGB1 و ارتباط با آن‌ها: چندین رسپتور در عملکرد HMGB1 نظیر رسپتورهای RAGE، TLR2، TLR4، TLR9 و CD24/Siglec-10 نقش دارند. گیرنده HMGB1، RAGE است که از عصاره اندوتلیال گاو به‌عنوان گیرنده AGE، تخلیص می‌شود. RAGE عضوی از ژن‌های وابسته به تهاجم، گیرنده سطح سلولی، متعلق به خانواده ایمونوگلوبولین است. گزارش‌های متعددی بر ارتباط بین بیان RAGE و سرطان منتشر شده است. RAGE بسیار وابسته به رشد سلولی، تهاجم سلولی از طریق فعال سازی MAPK و بیان MMP-21-9 در سلول‌های گلیوما است. بیان بالای RAGE در سرطان‌های کولون و دهان در جوندگان مشاهده شده است (۱۶). پروتئین‌های HMGB1 و HMGB2 با گیرنده‌های هورمون استروئیدی هسته‌ای شامل رسپتورهای استروژن، آندروژن و گلوکوکورتیکوئید تسهیل کننده اتصال به DNA هدفشان، واکنش می‌دهد. پروتئین HMGB1 هم-چنین با توپوایزومراز ۲ آلفا واکنش می‌دهد که در تومورها بسیار بیان می‌شود و درگیر در تکثیر و تفکیک کروموزوم و نوترکیبی هست و فعالیت کاتالیتیکی آن را تحریک می‌کند (۵۰). این پروتئین با TLR4 از طریق پیوند دی سولفیدی در موقعیت C23 و C45 و C106 فاقد تیول ارتباط برقرار می-کند. این پروتئین می‌تواند با لیگاند TLR4 واکنش دهد و نیز سایتوکاین‌ها و سلول‌ها را از طریق گیرنده‌های سلولی چندتایی که شامل TLR2، TLR4 و RAGE است، فعال کند (۷۰،۱۹). پروتئین HMGB1 خارج سلولی به TLR4 متصل می‌شود و باعث پاسخ اولیه تمایز میلوئیدی ژن ۸۸ (MyD88) می‌شود تا فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیر سبک کاپای سلول‌های B (NF-κB) را فعال کند. فاکتور NF-κB فعال شده از سیتوپلاسم به هسته منتقل می‌شود و بیان فاکتور التهابی، تمایز سلولی را تحریک می‌کند. بنابراین نقش مهمی در پیدایش تومور و پیشرفت آن ایفا می‌کند. بنابراین HMGB1 نقش مهمی در بیماری‌های خودایمنی و سرطان ایفا می‌کند و HMGB1، TLR4 و NF-κB همگی در پیشرفت تومور و متاستاز و بدخیمی تومور شرکت می‌کنند، اگرچه اثرهای این واسطه‌ها در آسیب‌های پیش سرطانی، کارسینوم سلول‌های سنگفرشی به‌طور کامل روشن نشده است (۴۴،۱۷).

ارتباط با ژنوم

پروتئین هسته‌ای HMGB1، DNA را سازمان دهی می‌کند و رونویسی را تنظیم می‌کند. بعد از اتصال، HMGB1، DNA را خم می‌کند و اتصال دیگر پروتئین‌ها را تسهیل می‌کند. ارتباط آن با هیستون‌های مرکزی، ساختار نوکلئوزوم را تغییر می‌دهد به‌صورتی‌که DNA بسته‌بندی شده را سست کند و منجر به بازسازی کروماتین شود. در موجودات عالی، HMGB1 در هسته سلول بیان می‌شود و به‌عنوان DNA چاپرون عمل می‌کند که چندین فرایند سلولی نظیر رونویسی، همانندسازی، نوترکیبی، ترمیم DNA و پایداری ژنوم را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۹۳،۵۸،۳۵). نقش HMGB1 در ترمیم DNA توسط مکانیزم‌های مختلفی مانند ترمیم از نوع برداشت نوکلئوتید (NER) و ترمیم عدم تطابق (mismatch repair) است (۶۵). بررسی‌ها نشان دادند که HMGB1 نوترکیب اتصال p53 به DNA را تحت شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد. پروتئین HMGB1 ساختار DNA مناسب را برای اتصال به p53 از طریق خم کردن مولکول DNA فراهم می‌کند. به‌علاوه، HMGB1 فعالیت RB را سرکوب می‌کند و رونویسی هر دوی E2F و cyclin-A را افزایش می‌دهد (۶۸). این پروتئین به‌طور ویژه با اعضای خانواده REL از فاکتورهای رونویسی واکنش می‌دهد. پروتوآنکوژن c-Rel، پروتئینی است که در انسان توسط ژن REL کد می‌شود و عضوی از خانواده NF-κB می‌باشد (۸۷). محققان نشان دادند که در درمان سرطان با cisplatin، HMGB1 کارایی ضد سرطان cisplatin را توسط محافظت از آسیب DNA افزایش می-دهد. مطالعه‌های اخیر نشان داد که حضور HMGB1 در هسته وابسته به تغییرهای پس از ترجمه است. زمانی که پروتئین غیر استیله است، در هسته باقی می‌ماند، اما هایپر استیلاسیون واحدهای لیزین منجر به انتقال آن به سیتوزول می‌شود (۱،۳۴).

نقش‌های بیماری‌زایی یا پاتوژنیک

شواهدی وجود دارد که از نقش بیماری‌زایی برای HMGB1 خارج سلولی در التهاب ناشی از عفونت یا آسیب حمایت می-کند. برای مثال، HMGB1 دخیل در بیماری‌های مختلف مثل سپسیس، ایسکمی، آرتریت، مننژیت و سرطان است (۹۹،۳۳،۲۸). برخی مطالعه‌های حیوانی نشان دادند که *مایکو باکتریوم توبرکلوزیس* می‌تواند به‌طور مؤثر ترشح HMGB1 را تحریک کند و منجر به فعال کردن بیش از حد سایتوکاین و آسیب بافت ریه شود. به‌تازگی، افزایش HMGB1 در سرم بیماران آلوده شده با *مایکو باکتریوم توبرکلوزیس* گزارش شده اما اهمیت آن نامشخص است. در بیماران با سل ریوی پیشرفته، سایتوکاین‌های پیش التهابی و سیگنالینگ

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

HMGB1/RAGE، ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز و تظاهرات بیماری ایفا می‌کند (۶). تنظیم بالای HMGB1 در طی فیبروز کبد ممکن است دخیل در بازسازی بافت و فیبروژنز از طریق فعال سازی سلول‌های ستاره‌ای کبد (HSCs) شود. شواهد نشان می‌دهند که HMGB1 در پاتوژنز آسیب حاد کبدی نشأت گرفته از محرک‌های گوناگون، نقش دارد (۹۲،۵۱). در حضور میکروارگانیسم خارجی یا آسیب داخلی، HMGB1 امکان دارد به خارج از سلول به‌عنوان سیگنال استرس و واسطه التهابی رها شود. پروتئین HMGB1 به عنوان شاخص آسیب به کبد شناخته شده است و سطوح HMGB1 در سرم بیماران با هپاتیت مزمن و سیروز به میزان قابل توجهی بالا است (۹۵،۴۸).

نقش در التهاب

پروتئین HMGB1 توسط سلول‌های ایمنی (مثل ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک) از طریق مسیر ترشحی ترشح می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده و مونوسیت‌ها HMGB1 را به‌عنوان سایتوکاینی که واسطه در التهاب است ترشح می‌کند. بیان بیش از حد HMGB1 منجر به التهاب گسترده مرتبط با بیماری‌های آترواسکلروز، آرتریت و عفونت است. به‌تازگی HMGB1 واسطه التهابی مهم در انواع بیماری‌های ایجاد شده توسط پاسخ‌های التهابی ایمنی افزایش یافته غیر عادی شناخته شده است (۹۰،۳۸).

نقش در آپوپتوز

پروتئین HMGB1 نقش مهمی در آپوپتوز، وابسته به نوع سلول دارد. این پروتئین به عنوان مهارکننده مرگ سلول مخمر تحریک شده توسط اعضای خانواده پیش آپوپتوز Bcl-2 همانند Bak است. مهار HMGB1 توسط siRNA در سلول‌های لوکمیای K562/A02 نتیجه‌اش معکوس کردن مقاومت به آدریامایسین (ADM) است و به‌طور معناداری، رهاسازی Smac/ DIABLO تحریک شده توسط آدریامایسین از میتوکندری به سیتوپلاسم را تقویت می‌کند و فعال کردن کاسپاز ۳ را افزایش می‌دهد (۸۴،۱۳).

نقش در متاستاز و رگزایی

اثر HMGB1 توسط تنظیم پایین RAGE با استفاده از مولکول‌های آنتی سنس مهار می‌شود. آنتی‌بادی مورد هدف قرار دهنده HMGB1 رگ‌زایی را تحت شرایط درون تنی و برون تنی مهار می‌کند. این پروتئین ترشح VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) را در سلول‌های سرطان دهان انسان تحریک می‌کند اما نمی‌تواند VEGF-C را تحریک کند. فاکتورهای VEGF-C و VEGF-D وابسته به متاستاز غده لنفاوی است. القای تمایز VEGF از VEGF-C از طریق فعال سازی رسپتور RAGE توسط HMGB1 ممکن است دلیل آن باشد که بیان RAGE وابسته به آنژیوژنز لنفی نیست. مسیر سیگنالینگ داخل سلولی RAGE، بیان VEGF را از طریق فعال سازی NFKB، فعال کننده پروتئین 1(AP-1) و فاکتور القایی هایپوکسیا ∝1-(HIF) فعال می‌کند (۱۰۵،۳۰).

نقش در سرطان

پروتئین HMGB1، پروتئین چند کاره است و دارای فعالیت بیولوژیک متنوع در سلول‌های طبیعی است. نقش HMGB1 در سرطان متنوع است. به‌طور اصول HMGB1، به‌عنوان لیز کننده سلولی (۳۰KDa) متاستاز سلول‌های سرطانی را تسریع می‌کند. این پروتئین در ارتباط با افزایش فعالیت‌های فاکتورهای رونویسی دخیل در توسعه سرطان، شامل p53، p73، پروتئین رتینوبلاستوما، اعضای Rel/NF-κ و گیرنده-های هورمون هسته‌ای مثل گیرنده استروژن است. درمان ضد سرطان مانند رادیوتراپی و شیمی درمانی باعث مرگ سلول و تقویت آزاد سازی فعال HMGB1 است. لوکوسیت‌های فعال شده به‌طور فعال HMGB1 را ترشح می‌کند. پروتئین HMGB1 خارج سلولی واسطه در فعالیت‌های مهم، شامل تحریک کردن رهاسازی فاکتور TNF-آلفا و اینترلوکین بتا و دیگر محصول‌های التهابی، فعال کردن سلول‌های اندوتلیال، فعال سازی ایمنی ذاتی است و همچنین بلوغ سلول دندریتیک که در زمینه سرطان منجر به پاسخ‌های التهابی مزمن می‌شود. HMGB1 مسیرهای سیگنالینگ درگیر در پروتئین کیناز B (AKT)، پروتئین کیناز فعال کننده میتوژن (MAPKs) و NF-κB را فعال می‌کند که نقش مهمی در رشد توموری دارد. بیان بالای Hsp72 به‌طور مؤثری HMGB1 را مهار می‌کند که القا کننده بیان سایتوکاین (TNF – آلفا و اینترلوکین-۱ بتا) است و مهار مسیر NF-κB با Hsp72 قوی است (۱۰۷،۷۸،۲۰). پروتئین HMGB1 اغلب نه تنها در سلول‌های سرطانی مانند کارسینومای سینه، واژن، دستگاه گوارشی، سر و گردن، نازوفارنکس و لنفوما بسیار بیان می‌شود بلکه در سلول‌های اندوتلیال فعال شده که در داخل بافت‌های سرطانی یافت می‌شود، بیان می‌شود. سلول-های سرطانی معده و کلون، بیان همزمان مربوط به

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

HMGB1 و RAGE را نشان دادند که بسیار وابسته به تنظیم آتوکراین /پاراکرین، حرکت سلولی و تهاجم سلول‌های سرطانی است (۷۷،۱۲). مهار ارتباط RAGE-HMGB1، فعال کردن کینازهای p44/p42، p38 و SAP/JNK MAP را مهار می‌کند. مکانیسم این مولکول‌ها در ارتباط با تکثیر تومور، تهاجم و بیان متالوپروتئیناز است. مهار DCs توسط HMGB1 در ارتباط با متاستاز غده لنفاوی سرطان کلون انسان مشخص شده است (۶۶).

متاستاز کبد یکی از شرایط اصلی سرطان کلون است که پیش آگهی بیماری و زندگی بیمار را مشخص می‌کند. از بیماران دارای سرطان کلون از متاستاز کبد می‌میرند. پروتئین HMGB1 از تومورهای اولیه سرطان کلون ترشح می‌شود و غلظت HMGB1 در تومورهای اولیه یافت می‌شود (۱۱۰). پروتئین HMGB1 نقش ضد آپوپتوزی در سرطان توسط افزایش بیان مهار کننده آپوپتوز سلولی ۲ (c-IAP2) ایفا می‌کند، بدین منظور ژن هدف NF-κB فعال شده و ارتباط با فعال سازی آپوپتوزومی کاسپاز ۹ دارد. به‌تازگی HMGB1 وابسته به فعال کردن سیگنال اتوفاژی است که زنده ماندن سلولی را تقویت می‌کند. سلول‌های کشته شده سرطانی توسط شیمی درمانی یا رادیوتراپی HMGB1 را به‌صورت ضربان‌دار زمانیکه تومور رشد می‌کند، رها می‌کند (۷). پروتئین HMGB1 فاکتور پیش‌بینی کننده برای پاسخ رادیوتراپی در سرطان مثانه است. نتایج نشان می‌دهد که رابطه مثبت با سطوح بالاتری از پروتئین HMGB1 و مقاومت در برابر اشعه در انواعی از رده‌های سلولی مختلف وجود دارد. هم‌چنین نتایج نشان می‌دهد که اتوفاژی بیش از ۳ برابر ($p<۰/۰۰۱$) بعد از تخریب پروتئین HMGB1، مهار می‌شود که حاکی از دخالت نقش آن در اتوفاژی به‌عنوان یکی از عوامل سرطان مثانه است (۶۷).

نقش در واکسن

پروتئین HMGB1 از هسته ماکروفاژهای فعال شده یا سلول‌های نکروتیک رها می‌شود و می‌تواند به‌عنوان ادجوانت داخلی از طریق فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های T عمل نماید (۱۰۲،۸۳). اولین ۲۰ آمینواسید دومین B پروتئین HMGB1، پپتید کوچک حفاظت شده‌ای است که فعالیت سایتوکاین را نشان می‌دهد. این پپتید کوچک تحت عنوان Hp91 فعال‌سازی سلول‌های دندریتیک انسان و موش را تحریک می‌کند. سلول‌های دندریتیک تحریک شده توسط Hp91، منجر به افزایش ترشح سایتوکاین و کموکاین‌های پیش التهابی نظیر IL-12 می‌شود. در حقیقت، DCهای در معرض قرار گرفته با پپتیدهای مشتق از HMGB1 تکثیر سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن در شرایط *in vitro* را تحریک می‌کند. این ویژگی‌های Hp91 مربوط به تحریک کنندگی سیستم ایمنی است و چون که پپتیدها آسان تولید می‌شوند، کاندید مناسبی به عنوان ادجوانت برای توسعه واکسن درنظر گرفته می‌شوند (۷۱،۶۹). به‌تازگی، بررسی‌ها نشان دادند که Hp91 به‌عنوان ادجوانت پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال را در *in vivo* تقویت می‌کند. این پپتید دارای زیرواحد سیستئین در آمینواسید موقعیت ۱۶ مطابق با Cys106 در پروتئین HMGB1 است که برای اتصال HMGB1 به TLR4 و نیز القای ترشح TNF توسط ماکروفاژها ضروری است (۶۷). Fagone و همکارانش با بررسی اثر HMGB1 بر آنفولانزا در طی DNA واکسیناسیون به این نتیجه رسیدند که HMGB1 ایمنی بر علیه آنفولانزا را افزایش می‌دهد (۲۱). به‌علاوه در مطالعه Muthumani و همکاران با ادغام پلاسمید کد کننده Gag و HIV-1 Env با پلاسمید HMGB1 به‌عنوان ادجوانت DNA در موش BALB/c و اندازه‌گیری پاسخ‌های هومورال و سلولی به این نتیجه رسیدند که ادغام این دو به‌عنوان ادجوانت تحریک کننده سیستم ایمنی به‌طور مؤثر پاسخ‌های اینترفرون گاما و نیز پاسخ ایمنی هومورال را در موش افزایش می‌دهد و محققان نشان دادند که HMGB1 عنوان ادجوانت مؤثر در واکسیناسیون DNA برعلیه HIV-1 می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۵۹).

در مطالعه Talebi و همکاران نشان دادند که پپتید تحریک کننده ایمنی مشتق شده از HMGB1 به‌عنوان ادجوانت اندوژنوس بسیار موثرتر از دمین انتهای N پروتئین Gp96 به منظور بهبود واکسن‌های پروتئینی بود (۸۰).

بحث

پروتئین HMGB1 به‌طور وسیعی در بافت‌های پستانداران بیان می‌شود و در هسته همه مهره داران وجود دارد. قرارگیری هسته‌ای HMGB1 به‌خاطر وجود توالی‌های آمینواسیدهای ویژه در نواحی ۲۷-۴۳ و ۱۷۸-۱۸۴ می‌باشد (۴۶، ۲۸). در درون هسته، HMGB1 به‌عنوان تنظیم کننده ژن فعالیت می‌کند. به‌عنوان مثال، این پروتئین منجر به اتصال فاکتورهای تنظیمی مانند ریکامبینازهای V(D)J یا گیرنده-

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

های هورمون‌های هسته‌ای می‌شود (۱۸). تحت شرایط فیزیولوژی، HMGB1 در هسته به‌عنوان چاپرون DNA با نقش ترمیم، نوترکیبی، تنظیم رونویسی، تکثیر و پایداری ژنوم فعالیت می‌کند (۶۰،۴۵،۳۳). با توجه به تحقیق‌های به‌عمل آمده، به‌تازگی گزارش‌هایی حاکی از نقش‌های خارج سلولی HMGB1 منتشر شده است برای مثال، فعالیت HMGB1 به‌عنوان واسطه در التهاب و دخیل در پاتوژنز سپسیس به اثبات رسیده است (۶۱). به‌علاوه، HMGB1 الگوی مولکولی وابسته به خطر است و می‌تواند به‌طور فعالانه به محیط خارج سلولی ترشح شود و به‌عنوان سایتوکاین، کموکاین و فاکتورهای رشدی در چندین فرایند مانند مهاجرت سلولی، تمایز سلولی، تکثیر سلولی فعالیت کند (۴). HMGB1 در چندین بیماری التهابی مانند سرطان، تروما، آرتریت، سپسیس، دیابت و بیماری‌های خود ایمن نقش دارد (۵۶،۱۵). اگرچه گیرنده اختصاصی برای HMGB1 شناسایی نشده است اما به نظر می‌رسد که عملکرد مؤثر آن در اثر اتصال به گیرنده‌های متنوعی مانند RAGE، TLR2 یا TLR4 رخ می‌دهد (۱۰۳،۹۶). بررسی‌ها نشان دادند که تغییرهای سطح HMGB1 در پاسخ به ایمونوتراپی به عنوان مارکر می‌باشد. بیان HMGB1 در نمونه‌های بالینی اولین بار توسط Kuniyasu و همکارانش مطرح شد. بیان بالای HMGB1 در ارتباط با هر نشانه‌ای از سرطان، شامل قابلیت تکثیر نامحدود، توانایی گسترش رگ‌های خونی (آنژیوژنز)، فرار از مرگ سلولی برنامه ریزی شده (آپوپتوز) است (۶۴). بیان بالای HMGB1 در انواعی از بدخیمی‌ها نظیر سرطان روده بزرگ، سرطان سینه، سرطان کبد، سرطان لوزالمعده، سرطان پروستات و سرطان دهانه رحم مشاهده شده است (۱۰۰). هم‌چنین، HMGB1 برای توسعه درمان‌های هدفمند نظیر ادجوانت درمانی به‌منظور به تأخیر انداختن رشد تومور مطرح شده است (۱۰۹،۲۹،۱۰۶). گزارش شده است که HMGB1 نه تنها القا کننده پاسخ ایمنی ذاتی از طریق اتصال به گیرنده‌های شبه Toll ۴/۲ (۴/TLR2) و یا گیرنده برای محصول‌های پیشرفته گلیکوزیله شدن (RAGE) است بلکه تعدیل کننده پاسخ ایمنی اکتسابی توسط تحریک تکثیر سلولی و فعال سازی سلول‌های T می‌باشد. این ویژگی نشان می‌دهد که HMGB1 ممکن است به‌عنوان ادجوانت استفاده شود (۳۲). در یک بررسی، یک پپتید مشتق از دومین B-box از HMGB1 به نام Hp91 به‌عنوان محرک مؤثر و قوی بلوغ DC عمل کرده و توانسته است سایتوکاین‌های القا کننده پاسخ نوع Th1 را تولید کند. در حقیقت Hp91 پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال ویژه آنتی‌ژن را تحت شرایط درون تنی (*in vivo*) تقویت می‌کند. پپتید Hp91 تولید شده تحت شرایط درون تنی، سایتوکاین‌های تنظیم کننده سیستم ایمنی و فعال سازی سلول‌های +T CD8 اختصاصی آنتی‌ژن را تقویت می‌کند (۱۰۸،۵۷،۴۰). در ارتباط با نقش پر اهمیت آن به‌عنوان ادجوانت، یافته‌های اخیر ما نشان داد که پپتید Hp91 و طول کامل ژن HMGB1 توانستند به‌عنوان ادجوانت مؤثر به‌منظور بهبود کارآیی واکسن‌های درمانی پروتئینی و DNAیی در مقابل عفونت ویروس پاپیلومای انسانی به ترتیب عمل کنند. در حقیقت، ایمونیزاسیون هم‌زمان پروتئین HPV16E7 با پپتید Hp91، ترشح اینترفرون گاما و آنتی‌بادی IgG2a را به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش داد و ۱۰۰ درصد موش‌ها را در مقابل چالش تومور TC-1 حفاظت کرد (۸۱).

به هر حال، نقش‌های متضادی در ارتباط با پروتئین HMGB1 مطرح می‌باشد. برای نمونه، پروتئین HMGB1 می‌تواند تکثیر ویروس را در عفونت حاد توسط القای مهارکننده‌های ورود ویروسی کاهش دهد، اما ممکن است باعث تکثیر ویروس در سلول‌های دچار عفونت، از جمله در سلول‌های بیماران آلوده به HIV شود (۲۷). این پروتئین تکثیر HIV در سلول‌های میلوئید را تنظیم می‌کند (۸۹). پروتئین HMGB تکثیر ویروسی را توسط اتصال به پروتئین‌های ویروس HCV افزایش می‌دهد اما اثری بر ترجمه این ویروس ندارد. عفونت HCV باعث انتقال پروتئین HMGB1 از هسته به سیتوپلاسم می‌شود، که در آنجا با ژنوم HCV تعامل می‌کند (۱۰۴،۴۱). در موش‌های ترنس ژن دارای HBV، HMGB1 ممکن است دخیل در تکثیر لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs)- آغاز کننده آسیب‌های کبدی باشد، درصورتی‌که در التهاب، HMGB1 می‌تواند از سلول‌های نکروز شده و نوتروفیل واسطه در آسیب کبدی رها شود. این نتایج نشان دادند که درمانی که مهارکننده HMGB1 باشد ممکن است یک استراتژی بالقوه برای مبارزه با HCC-هپاتیت ایجاد کند. با این حال، نقشHMGB1 در ایمنی بر علیه سرطان کبد نیازمند مطالعه‌های بیش‌تر است (۴۶).

نتیجه‌گیری

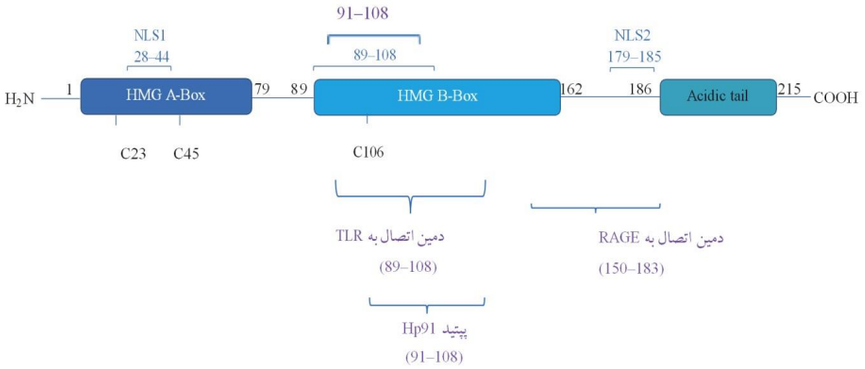
پروتئین HMGB1 به‌عنوان پروتئین هسته‌ای حفاظت شده دارای نقش‌های مختلفی در زمینه‌های ایمونولوژی، ژنوم، واکسن و بیماری‌زایی است. به‌طور کلی، پروتئین HMGB1 و

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

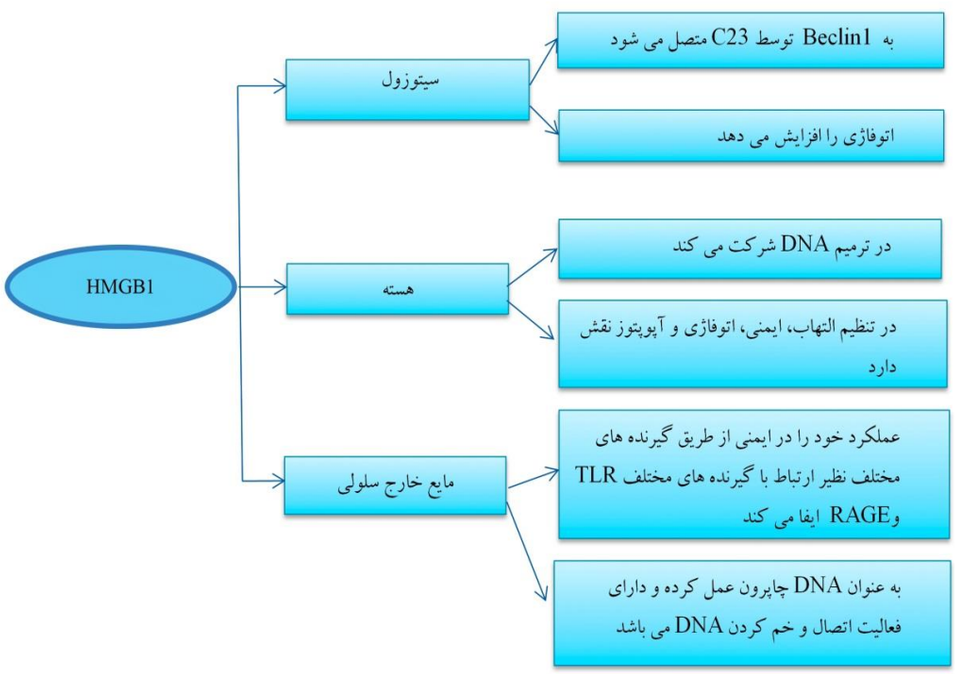
[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

پپتید مشتق از آن (Hp91) به‌عنوان بیومارکر و ادجوانت نقش‌های به سزایی ایفا کرده‌اند. با توجه به مطالعه‌های انجام شده، Hp91، پپتید مشتق شده از پروتئین HMGB1، به‌عنوان محرک مؤثر و قوی بلوغ DC عمل کرده و توانسته است پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال را تحت شرایط درون تنی تقویت کند. یافته‌های اخیر ما نیز نشان داد که پپتید Hp91 و طول کامل ژن HMGB1 توانستند به‌عنوان ادجوانت مؤثر به منظور بهبود کارآیی واکسن‌های درمانی پروتئینی و DNAیی در مقابل عفونت ویروس پاپیلومای انسانی به ترتیب عمل کنند.

شکل‌ها:



شکل ۱: ساختار HMGB1 شامل سه بخش جعبه A، جعبه B و دنباله اسیدی است.



شکل ۲: فعالیتهای بیولوژیکی مختلف HMGB1 در مکانهای سیتوزول، هسته و مایع خارج سلولی

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

منابع:

1.Agresti A, Lupo R, Bianchi ME, Müller S. HMGB1 interacts differentially with members of the Rel family of transcription factors. Biochem Biophys Res Commun, 2003;302(2):421-6.
2.Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, Janson A, Kokkola R, Zhang M, Yang H, Tracey KJ. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. J Exp Med, 2000; 192: 565–570.
3.Bala AM. Concerted action of Nrf2-ARE pathway, MRN complex, HMGB1 and inflammatory cytokines - Implication in modification of radiation damage. Redox Biol 2014;4: 2832–846.
4.Baldrick P, Richardson D, Elliott G, Wheeler AW. Safety evalua- tion of monophosphoryl lipid A (MPL): an immunostimulatory adjuvant. Regul Toxicol Pharmacol, 2002; 35:398 – 413.
5. Barreiro-Alonso, A., Lamas-Maceiras, M., Rodríguez-Belmonte, E., Vizoso-Vázquez, Á., Quindós, M., Cerdán, M.E. High Mobility Group B Proteins, Their Partners, and Other Redox Sensors in Ovarian and Prostate Cancer. Oxid Med Cell Longev, 2016. 2016: 5845061.
6. Benedetti G, Bonaventura P, Lavocat F, Miossec P. IL-17A and TNF-α Increase the Expression of the Antiapoptotic Adhesion Molecule Amigo-2 in Arthritis Synoviocytes Front. Immunol 2016; 7: 254.
7. Bi MR, Zhu LY, Yan BZ, Chen LY, Wang FX, Ma YJ, Yang BS. Association of Upregulated HMGB1 and c-IAP2 Proteins With Hepatocellular Carcinoma Development and Progression. Hepat Mon, 2014;14(12):e23552.
8. Bolhassani A, Mohit E, Ghasemi N, Salehi M, Taghikhani M, Rafati S. Enhancement of potent immune responses to HPV16 E7 antigen by using different vaccine modalities. BMC Proceed, 2011; 5(1):P19.
9.Bolhassani A, Rafati S. Potential immuno-stimulators in vaccine design. Human Vaccines Immunotherap, 2013; 9(1): 153–161.
10. Bolhassani A, Zahedifard F, Taslimi Y, Taghikhani M, Nahavandian B, Rafati S. Antibody detection against HPV16 E7 & GP96 fragments as biomarkers in cervical cancer patients. Indian J Med Res, 2009; 130: 533-541.
11. Bonaldi T, Talamo F, Scafdi P, Ferrera D, Porto A, Bachi A, Rubartelli A, Agresti A, Bianchi ME. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. EMBO J, 2003; 22 (20): 5551±5560.
12. Brezniceanu ML, Volp K, Bosser S, Solbach C, Lichter P, Joos S, Zörnig M. HMGB1 inhibits cell death in yeast and mammalian cells and is abundantly expressed in human breast carcinoma. FASEB J, 2003; 17: 1295–1297.
13. Chen Q, Bei J, Liu C, Feng Sh, Zhao W, Zhou Z, Yu Z, Du X, Hu H. HMGB1 Induces Secretion of Matrix Vesicles by Macrophages to Enhance Ectopic Mineralization. PLoS One, 2016; 11(5): e0156686.
14. Chen XL, Sun L, Guo F, Wang F, Liu S, Liang X, Wang RS, Wang YJ, Sun YX. High-Mobility Group Box-1 Induces Proinflammatory Cytokines Production of Kupffer Cells through TLRs-Dependent Signaling Pathway after Burn Injury. PLoS ONE, 2012; 7(11): e50668.
15. Chilton PM, Hadel DM, Thao T. Mitchell TC, Richard P. Darveauc. Adjuvant Activity of Naturally Occurring Monophosphoryl Lipopolysaccharide Preparations from Mucosa-Associated Bacteria. Infection Immun, 2013; 81(9): 3317–3325.
16. Czura CJ, Yang H, Tracey KJ. High Mobility Group Box–1 as a Therapeutic Target Downstream of Tumor Necrosis Factor. J Infec Diseas 2003; 187(2):S391–6.
17. Dai Y, Wong B, Yen Y, Oettinger MA, Kwon J, Johnson JC. Determinants of HMGB Proteins Required To Promote RAG1/2-Recombination Signal Sequence Complex Assembly and Catalysis during V(D)J Recombination. Moleccular Cellular BiologI, 2005; 25(11):4413–4425.
18.Daniels MJ, Brough D. Unconventional Pathways of Secretion Contribute to Inflammation. Int J Mol Sci, 2017;18(1).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

19. Elfeky M, Kaede R, Okamatsu-Ogura Y, Kimura K. Adiponectin Inhibits LPS-Induced HMGB1 Release through an AMP Kinase and Heme Oxygenase-1-Dependent Pathway in RAW 264 Macrophage Cells Mediators Inflamm, 2016; 2016: 5701959.
20. Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A, Lotze MT. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. Clin Cancer Res, 2007;13:2836–2848.
21. Fagone P, Shedlock DJ, Bao H, Kawalekar OU, Yan J, Gupta D, Morrow MP, Patel A, Kobinger GP, Muthumani K, Weiner DB. Molecular adjuvant HMGB1 enhances anti-influenza immunity during DNA vaccination. Gene Ther, 2011; 18: 1070-1077.
22. Faham A, Bennett D, Altin JS. Liposomal Ag engrafted with peptides of sequence derived from HMGB1 induce potent Ag-specific and anti-tumour immunity. Vaccine, 2009; 27: 5846–5854.
23. Finkel P, Frey B, Mayer F, Bösl K, Werthmöller N, Mackensen A, Gaipl US, Ullrich E. The dual role of NK cells in antitumor reactions triggered by ionizing radiation in combination with hyperthermia. Oncoimmunol, 2016;5(6):e1101206.
24. Fujikane R, Komori K, Sekiguchi M, Hidaka M. Function of high-mobility group A proteins in the DNA damage signaling for the induction of apoptosis. Sci Rep, 2016;6:31714.
25. Garcon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. Expert Rev Vaccines, 2007;6(5):723-39.
26. Goodwin GH, Johns EW. Isolation and Characterisation of Two Calf-Thymus Chromatin Non-Histone Proteins with High Contents of Acidic and Basic Amino Acids. FEBS J, 1973; 40(1): 215–219 .
27. Gougeon ML, Melki MT, Saïdi H. HMGB1, an alarmin promoting HIV dissemination and latency in dendritic cells. Cell Death Differ, 2012;19(1):96-106.
28. Grover A, Troudt J, Foster C, Basaraba R, Izzo A. High mobility group box 1 acts as an adjuvant for tuberculosis subunit vaccines. Immunol ,2014;142(1):111-23.
29. Guo ZS, Liu Z, Bartlett DL, Tang D, Lotze MT. Life after death: targeting high mobility group box 1 in emergent cancer therapies. Am J Cancer Res, 2013;3(1):1-20.
30. Han L, Zhang M, Wang M, Jia J, Zhao M, Fan Y. High Mobility Group Box-1 Promotes Inflammation-Induced Lymphangiogenesis via Toll-Like Receptor 4-Dependent Signalling Pathway. PLoS One, 2016; 11(4): e0154187.
31. Han X, Cao Y, Wang K, Zhu G. HMGA1 facilitates tumor progression through regulating Wnt/β-catenin pathway in endometrial cancer. Biomed Pharmacother 2016;82:312-8.
32. Harada S, Matsuura W, Liu K, Nishibori M, Tokuyama S. Possible involvement of the HMGB1/RAGE signaling mechanism in the induction of central post-stroke pain induced by acute global cerebral ischemia. Brain Res, 2016;1646:433-40.
33. Harris HE, Andersson U. The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator. Eur J Immunol, 2004; 34: 1503–1512.
34. He Y , Ding Y , Wang D , Zhang W , Chen W , Liu X , Qin W , Qian X , Chen H , Guo Z. HMGB1 bound to cisplatin–DNA adducts undergoes extensive acetylation and phosphorylation in vivo. Chem Sci ,2015; 6: 2074-2078.
35. Hiraku Y, Guo F, Ma N, Yamada T, Wang S, Kawanishi S, Murata M. Multi-walled carbon nanotube induces nitrative DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation. Part Fibre Toxicol, 2015; 13: 16.
36. Hosseinzadeh S, Daemi A, Bolhassani A. Heat shock proteins as the efficient vehicle in cancer. J Solid Tumor, 2012; 2(3): 47-55.
37. Hou W, Zhang Q, Yan Z, Chen R, Zeh HJ, Kang R, Lotze MT. Tang D. Strange attractors: DAMPs and autophagy link tumor cell death and immunity Open. Cell Death Dis, 2013; 4: e966.
38. Huber R, Meier B, Otsuka A, Fenini G, Satoh T, Gehrke S, Widmer D, Levesque MP, Mangana J, Kerl K, Gebhardt C, Fujii H, Nakashima C, Nonomura Y, Kabashima K, Dummer R, Contassot E, Frenchb LE. Tumour hypoxia promotes melanoma growth and metastasis via High Mobility Group Box-1 and M2-like macrophages. Sci Rep, 2016; 6: 29914.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

39. Ivanov S, Dragoi AM, Wang X, Dallacosta C, Louten J, Musco G, Sitia G, Yap GS, Wan Y, Biron CA, Bianchi ME, Wang H, Chu WM. A novel role for HMGB1 in TLR9-mediated inflammatory responses to CpG-DNA. Blood ,2007;110(6):1970-81.
40. Jee SH, Kim K, Lee M. "A high mobility group B-1 box A peptide combined with an artery wall binding peptide targets delivery of nucleic acids to smooth muscle cells." J Cellular Biochem, 2009; 107(1):pp. 163–170.
41. Jung JH, Park JH, Jee MH, Keum SJ, Cho MS, Yoon SK, Jang SK. Hepatitis C virus infection is blocked by HMGB1 released from virus-infected cells. J Virol ,2011;85(18):9359-68.
42. Karuppagounder V, Giridharan VV, Arumugam S, Sreedhar R, Palaniyandi SS, Krishnamurthy P, Quevedo J, Watanabe K, Konishi T, Thandavarayan RA, Modulation of Macrophage Polarization and HMGB1-TLR2/TLR4 Cascade Plays a Crucial Role for Cardiac Remodeling in Senescence-Accelerated Prone Mice. PLoS One, 2016; 11(4): e0152922.
43. Kimura R, Mori N. Abundant expression of HMGB1 in human T-cell lymphotropic virus type I-infected T-cell lines and high plasma levels of HMGB1 in patients with adult T-cell leukemia. Oncolog Letter , 2014; 7: 1239-1242.
44. Kim S, Kim SY, Pribis JP, Lotze M, Mollen KP, Shapiro R, Loughran P, Scott MJ, Billiar TR. Signaling of high mobility group box 1 (HMGB1) through toll-like receptor 4 in macrophages requires CD14. Mol Med ,2013;19:88-98.
45. Ko YB, Kim BR, Nam SL, Yang JB, Park SY, Rho SB. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein regulates tumor-associated cell migration through the interaction with BTB domain. Cell Signal ,2014;26(4):777-83.
46. Kuniyasu H, Sasahira T, Bhawal UK, Chihara Y, Kurihara M, Yamamoto K, Kirita T. The roles of HMGB1 related angiogenesis and lymphangiogenesis in oral cancer. Oncol Rev ,2011; 5(1): 49–55.
47. Land WG. The Role of Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) in Human Diseases. Sultan Qaboos Univ Med J, 2015; 15(2): e157–e170.
48. Lai B, Kong M, Zheng Q, Zhang X, Liu X, Zu K, Chen Y, Zheng S, Li J, Ren F, Lou J, Liu S, Duan Z. Inhibition of the translocation and extracellular release of high-mobility group box 1 alleviates liver damage in fibrotic mice in response to D-galactosamine/lipopolysaccharide challenge. Mol Med Rep, 2016; 13(5): 3835–3841.
49. Lei H, Wen Q1, Li H, Du S, Wu JJ, Chen J, Huang H, Chen D, Li Y, Zhang S, Zhou J, Deng R, Yang Q. Paeonol Inhibits Lipopolysaccharide-Induced HMGB1 Translocation from the Nucleus to the Cytoplasm in RAW264.7 Cells. Inflammation, 2016;39(3):1177-87.
50. Liu G, Wang J, Park YJ, Tsuruta Y, Lorne EF, Zhao X, Abraham E. High mobility group protein-1 inhibits phagocytosis of apoptotic neutrophils through binding to phosphatidylserine. J Immunol, 2008; 181(6): 4240–4246.
51. Lui G, Wong CK, Margaret Ip, Chu YJ, Irene MH, Catherine S K, Zheng L, Lam SY, Wong KT, Winnie WY, Choi KW, Lee N. HMGB1/RAGE Signaling and Pro-Inflammatory Cytokine Responses in Non-HIV Adults with Active Pulmonary Tuberculosis. PLoS One, 2016; 11(7): e0159132.
52. Liu H, Fan X, Huang J, Li N, Peng J, Li S, Wang H.Serum level of HMGB1 in patients with hepatitis B and its clinical significance. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi,2007;15(11):812-5.
53. Liu J, Zhang BL, Sun CL, Wang J, Li S, Wang JF. High mobility group box1 protein is involved in acute inflammation induced by Clostridium difficile toxin A. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2016; 48(6):554-62.
54. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. Nat Rev Immunol, 2005;5:331–342.
55. Luan G, Gao Q, Zhai F, Chen Y, Li T. Upregulation of HMGB1, toll-like receptor and RAGE in human

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

56. Meshcheryakova E, Makarov E, Philpott D, Andronova T, Ivanov V, "Evidence for Correlation between the Intensities of Adjuvant Effects and NOD2 Activation by Monomeric, Dimeric and Lipophylic Deri- vatives of N-Acetylglucosaminyl-N-Acetylmuramyl Pep- tides." Vaccine, 2007; 25(23): 4515-4520.
57. Mohan T, Verma P, Nageswara Rao D. Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: A road ahead. Indian J Med Res, 2013; 138: 779-795.
58. Muller S, Scaffidi P, Degryse B, Bonaldi T, Ronfani L, Agresti A, Beltrame M, Bianchi ME. New EMBO members' review: the double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. Embo J, 2001;20:4337–4340.
59. Muthumani G1, Laddy DJ, Sundaram SG, Fagone P, Shedlock DJ, Kannan S, Wu L, Chung CW, Lankaraman KM, Burns J, Muthumani K, Weiner DB. Co-immunization with an optimized plasmid-encoded immune stimulatory interleukin, high-mobility group box 1 protein, results in enhanced interferon-gamma secretion by antigen-specific CD8 T cells. Immunol, 2009;128(1):e612-20.
60. Nguyen AH, Detty SQ, Agrawal DK. Clinical Implications of High-mobility Group Box-1 (HMGB1) and the Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) in Cutaneous Malignancy: A Systematic Review. Anticancer Res. 2017;37(1):1-7.
61.Nguyen AH, Bhavsar SB, Riley EM, Caponetti GC, Agrawal DK. Association of high mobility group BOX-1 and receptor for advanced glycation endproducts with clinicopathological features of haematological malignancies: a systematic review. Contemp Oncol (Pozn). 2016;20(6):425-429.
62. Ogunniyi AD, Paton JC, Kirby AC, McCullers JA, Cook J, Hyodo M, Hayakawa Y, Karaolis DK. "c-di-GMP is an Effective Immunomodulator and Vaccine Adjuvant against Pneumococcal Infection." Vaccine ,2008; 26(36): 4676-4685.
63. O'Hagan DT, Rappuoli R. Novel Approaches to Vaccine Delivery. Pharmaceut Res ,2004; 21 (9): 1519-1530.
64. Pang X, Zhang Y, Wei H, Zhang J, Luo Q, Huang C, Zhang S. Expression and Effects of High-Mobility Group Box 1 in Cervical Cancer. Int J Mol Sci, 2014; 15, 8699-8712.
65. Passos KJ, Fiorini A, Rosado FR, Freitas DV, Lima Neto QA, Pattaro Junior JR, Gaspar VP, Fernandez MA. Ability of HMGB1 protein to bind to intrinsically bent and non-bent DNA sites in the AMPD2 gene amplicon. Genet Mol Res, 2016;15(2).
66. Pilzweger, C., Holdenrieder, S. Circulating HMGB1 and RAGE as Clinical Biomarkers in Malignant and Autoimmune Diseases. Diagnostics, 2015; 5(2), 219-253.
67. Rovere-Querini P, Capobianco A, Scaffidi P, Valentinis B, Catalanotti F, Giazzon M, Dumitriu IE, Mu¨ller S, Iannacone M, Traversari C, Bianchi ME, Manfredi AA. HMGB1 is an endogenous immune adjuvant released by necrotic cells. EMBO reports, 2004; 5 (8): 826.
68. Rowell JP, Simpson KL, Stott K, Watson M, Thomas JO. HMGB1-Facilitated p53 DNA Binding Occurs via HMG-Box/p53 Transactivation Domain Interaction, Regulated by the Acidic Tail. Structure, 2014; 20: 2014–2024.
69. Saenz R, da Silva Souza C, Huang C-T, Larsson M, Esener S, Messmer D. HMGB1-derived peptide acts as adjuvant inducing immune responses to peptide and protein antigen. Vaccine, 2010; 28(47): 7556–7562.
70. Saenz R, Futalan D, Leutenez L, Eekhout F, Fecteau JF, Sundelius S, Sundqvist S, Larsson M, Hayashi T, Minev B, Carson D, Esener S, Messmer B, Messmer D. TLR4-dependent activation of dendritic cells by an HMGB1-derived peptide adjuvant. J Translat Med, 2014; 12:211.
71. Saenz R, Messmer B, Futalan D, Tor Y, Larsson M, Daniels G, Esener S, Messmer D. Activity of the HMGB1-Derived Immunostimulatory Peptide Hp91 Resides in the Helical C-terminal Portion and is Enhanced by Dimerization. Mol Immunol, 2014; 57(2): 191–199.
72. Segal BH, Wang XY, Dennis CG, Youn R, Repasky EA, Manjili MH, Subjeck JR. Heat shock proteins as vaccine adjuvants in infections and cancer. Drug Discov Today, 2006;11(11-12):534-40.
73. Shi Y, Galusha SA, Kenneth L. Rock1 Cutting Edge: Elimination of an Endogenous Adjuvant Reduces the Activation of CD8 T Lymphocytes to Transplanted Cells and in an Autoimmune Diabetes Model. J Immunol, 2006;176(7):3905-8.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

74. Shi Y, Rock KL. Cell death releases endogenous adjuvants that selectively enhance immune surveillance of particulate antigens. Eur J Immunol, 2002;32(1):155-62.
75. Shrivastava S, Mansure JJ, Almajed W, Cury F, Ferbeyre G, Popovic M, Seuntjens J, Kassouf W. The Role of HMGB1 in Radioresistance of Bladder Cancer. Mol Cancer Ther, 2016;15(3):471-9.
76. Sitia G, Iannacone M, Müller S, Bianchi ME, Guidotti LG. Treatment with HMGB1 inhibitors diminishes CTL-induced liver disease in HBV transgenic mice. J Leukoc Biol, 2007;81(1):100-7.
77. Sohun M, Shen H. The implication and potential applications of high-mobility group box 1 protein in breast cancerAnn Transl Med, 2016; 4(11): 217.
78. Sparvero LJ, Asafu-Adjei D, Kang R, Tang D, Amin N, Im J, Rutledge R, Lin B, Amoscato AA, Zeh HJ, Lotze MT. RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation. J Transl Med, 2009;7:17.
79. Talebi S, Bolhassani A, Mokhtari Azad T, Arashkia A, Modaresi MH. In vitro expression of HPV16 E7 linked to HMGB1 immunoadjuvant in mammalian cells . Bratislava Med J, 2016;117 (10): 609 –13.
80. Talebi S, Bolhassani A, Mokhtari Azad T, Arashkia A, Modaresi MH. Immuno-stimulating peptide derived from HMGB1 is more effective than the N-terminal domain of Gp96 as an endogenous adjuvant for improvement of protein vaccines. Protein & Peptide Letters, 2016; In Press
81. Talebi S, Bolhassani A, Sadat SM, Vahabpour R, Agi E, Shahbazi S. Hp91 immunoadjuvant: An HMGB1-derived peptide for development of therapeutic HPV vaccines. Biomedicine and Pharmacotherapy ,2016; 85:148-154.
82. Tang D, Kang R, Coyne CB., Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: Signal that Spur Autophagy and Immunity. Immunol Rev, 2012; 249(1): 158–175.
83. Tang D, Kang R, Livesey KM, Cheh C, Farka A, Loughran P, Hoppe G, Bianchi ME, Tracey KJ, Zeh HJ, Lotze MT. Endogenous HMGB1 regulates autophagy J Cell Biol, 2010.; 190(5): 881–892.
84. Tang D, Kang R, Zeh HJ, Lotze MT. High-mobility Group Box 1 [HMGB1] and Cancer. Biochim Biophys Acta, 2010; 1799(1-2): 131.
85. Tessarollo L, Ovcherenko I, Landsman D, Bustin M. Functional compensation among HMGN variants modulates the DNase I hypersensitive sites at enhancers. Genome Res, 2015; 25(9): 1295–1308.
86. Thirugnanam S, Munirathinam G, Veerapathran A, Dakshinamoorthy G, Reddy MV, Ramaswamy K. Cloning and characterization of high mobility group box protein 1 (HMGB1) of Wuchereria bancrofti and Brugia malayi. Parasitol Res , 2012;111(2):619-27.
87. Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, Parroche P, Drabic S, Golenbock D, Sirois C, Hua J, An LL, Audoly L, La Rosa G, Bierhaus A, Naworth P, Marshak-Rothstein A, Crow, MK, Fitzgerald, KA, Latz E, Kiener PA, Coyle AJ. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. Nat Immunol, 2007;8:487–496.
88. Toussi DN, Massari P. Immune Adjuvant Effect of Molecularly-defined Toll-Like Receptor Ligands. Vaccin, 2014; 2: 323-353.
89. Trøseid M, Sönnerborg A, Nowak P. High mobility group box protein-1 in HIV-1 infection. Curr HIV Res, 2011;9(1):6-10.
90. Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, Yang H, Li J, Tracey KJ, Geller DA, Billiar TR. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia- reperfusion. J Exp Med, 2005;201:1135–1143.
91. Wan W, Cao L, Khanabdali R, Kalionis B, Tai X, Xia S. The Emerging Role of HMGB1 in Neuropathic Pain: A Potential Therapeutic Target for Neuroinflammation. J Immunol Res, 2016; 6430423:1-9.
92. Wang B, Yeh CB, Lein MY, Su CM, Yang SF, Liu YF, Tang CH. Effects of HMGB1 Polymorphisms on the Susceptibility and Progression of Hepatocellular Carcinoma. Int J Med Sci, 2016;13(4):304-9.
93. Wang J, He GZ, Wang YK, Zhu QK, Chen W, Guo T. TLR4-HMGB1-, MyD88- and TRIF-dependent signaling in mouse intestinal ischemia/reperfusion injury. World J Gastroenterol , 2015;21(27):8314-25.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]

94. Wang K, Huang J, Xie W, Huang L, Zhong C, Chen Z. Beclin1 and HMGB1 ameliorate the α-synuclein-mediated autophagy inhibition in PC12 cells. Diagn Pathol, 2016;11:15.
95. Wang X, Xiang L, Li H, Chen P, Feng Y, Zhang J, Yang N, Li F, Wang Y, Zhang Q, Li F, Cao F. The Role of HMGB1 Signaling Pathway in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma: A Review. Int J Mol Sci, 2015;16: 22527-22540.
96. Wang Y, Zhong J, Zhang X, Liu Z, Yang Y, Gong Q, Ren B. The Role of HMGB1 in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. J Diabetes Res. 2016;2016:2543268.
97. Wei L, Liu X, Zhang W, Wei Y, Li Y, Zhang Q, Dong R, Kwon JS, Liu Z, Zheng W, Kong B. Overexpression and oncogenic function of HMGA2 in endometrial serous carcinogenesis. Am J Cancer Res, 2016;6(2): 249–259.
98. Weir HM, Kraulis PJ, Hill CS, Raine ARC, Laue ED, Thomas JO. "Structure of the HMG box motif in the B-domain of HMG1." EMBO J ,1993; 12(4): 1311–1319.
99.Weng H Deng Y, Xie Y, Liu H, Gong F. Expression and significance of HMGB1, TLR4 and NF-κB p65 in human epidermal tumors. BMC Cancer, 2013; 13:311.
100. Weng H, Liu H, Deng Y, Xie Y, Shen G. Effects of high mobility group protein box 1 and toll like receptor 4 pathway on warts caused by human papillomavirus. Mol Med Rep, 2014;10(4):1765-71.
101.Yang D, Oppenheims JJ. Alarmins and antimicrobial immunity. Med Mycol, 2009; 47 (1): 146 153.
102. Yang H, Lundba¨ck P, Ottosson L, Erlandsson-Harris H, Venereau E, Bianchi ME, Al-Abed Y, Andersson U, Tracey KJ, Antoine DJ. "Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group box-1 (HMGB1)." Molecular Medicine, 2012; 18(2): 250–259.
103. Yang R, Tenhunen J, Tonnessen TI. HMGB1 and Histones Play a Significant Role in Inducing Systemic Inflammation and Multiple Organ Dysfunctions in Severe Acute Pancreatitis. Int J Inflam 2017; 2017:1817564.
104. Youn, JH, Kwak, MS, Wu J, Kim ES, Ji Y, Min HJ, Yoo JH, Choi JE, Cho HS, Shin JS. Identification of lipopolysaccharide-binding peptide regions within HMGB1 and their effects on subclinical endotoxemia in a mouse model. Eur J Immunol, 2011; 41: 2753–2762.
105. Yu R, Yang D, Lei S, Wang X, Meng X, Xue B. Zhu H. HMGB1 Promotes Hepatitis C Virus Replication by Interaction with Stem-Loop 4 in the Viral 5′ Untranslated Region. J Virol, 2016; 90(5): 2332–2344.
106. Yu Y, Xie M, He YL, Xu WQ, Zhu S, Cao LZ. Role of high mobility group box 1 in adriamycin-induced apoptosis in leukemia K562 cells. Ai Zheng, 2008;27(9):929-33.
107. Zabini D, Crnkovic S, Xu H, Tscherner M, Ghanim B, Klepetko W, Olschewski A, Kwapiszewska G, Marsh LM. High-mobility group box-1 induces vascular remodelling processes via c-Jun activation. J Cell Mol Med, 2015;19(5):1151-61.
108.Zhang CL, Shu MG, Qi HW, Li LW. "Inhibition of tumor angiogenesis by HMGB1 A box peptide." Medl Hypothes, 2008; 70(2): 343–345.
109. Zhang X, Yu J, Li M, Zhu H, Sun X, Kong L. The association of HMGB1 expression with clinicopathological significance and prognosis in Asian patients with colorectal carcinoma: a meta-analysis and literature review. Onco Targets Ther. 2016; 9: 4901–4911.
110.1Zheng S, Yang J, Tang Y, Yang J, Shao Q, Guo L, Liu Q. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on the serum and liver HMGB1 expression in rats with acute liver failureInt J Clin Exp Pathol, 2015; 8(12): 15985–15992.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1396.8.29.1.0]