

## DECORIN: PHÂN TỬ TIỀM NĂNG CHO VIỆC CAN THIỆP MỘT SỐ BỆNH

Vũ Thị Thu<sup>1\*</sup>, Tô Thanh Thúy<sup>1</sup>, Kim Hyoung Kyu<sup>2</sup>, Han Jin<sup>2</sup>

**TÓM TẮT:** Decorin, một proteoglycan thành phần của mạng lưới ngoại bào có vai trò trong nhiều hoạt động chức năng của tế bào như biệt hóa, phân bào, tăng trưởng hay quá trình chết tế bào theo chu trình (apoptosis). Do vậy, nó cũng có thể ảnh hưởng đến nhiều loại tế bào khác nhau trong các quá trình bệnh sinh như sự sinh trưởng của khối u, quá trình làm lành vết thương của tế bào cơ tim. Nhiều nghiên cứu trên các mô hình bệnh đã chứng minh khả năng chống viêm, chống u và chống xơ hóa của Decorin. Trong bài tổng quan này chúng tôi tổng hợp và tóm tắt những kết quả nghiên cứu đó, nhằm giới thiệu về Decorin và khả năng can thiệp của nó đến một số quá trình bệnh sinh.

**Từ khóa:** Decorin, lưới ngoại bào

### 1. DECORIN VÀ CHỨC NĂNG SINH HỌC

Decorin(Dcn), một proteoglycan của dịch ngoại bào (*pericellular matrix*), là sản phẩm tiết của tế bào lân cận [1]. Ở người, gen mã hóa cho Dcn có biểu hiện mạnh nhất ở da, phổi, thận, cơ trơn, động mạch chủ, nhau thai, tuy nhiên có thể thấy gen biểu hiện yếu ở hầu hết các loại mô [2]. Decorin được cấu tạo bởi một protein lõi và một chuỗi glycosaminoglycan đơn [3]. Nó có khả năng tách biệt hoặc trình diện một số yếu tố ngoại bào với thụ thể của chúng, chủ yếu là các yếu tố sinh trưởng như TGF $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* ), IGF(*insulin-like growth factor*), EGFR (*epidermal growth factor receptor*), các cytokines như TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) và interleukin [3,4]. Đặc biệt, Dcn có vai trò trọng trong quá trình hình thành hệ sợi (*fibrillogenesis*) của mạng lưới ngoại bào, chủ yếu là collagen loại I [4]. Sự tương tác của Dcn với những yếu tố này có vai trò quan trọng trong điều trị tăng sinh, viêm và xơ hóa. Protein lõi của Dcn tương tác với các collagen loại I, II

[5] để làm chậm quá trình sợi hóa và sửa đổi hình dạng của các sợi đang được hình thành [6, 7]. Quan trọng hơn, Dcn liên kết với TGF $\beta$  qua các protein lõi với ái lực cao; do đó, nó ức chế hoạt động sinh học của phân tử này [2, 8]. Ngoài ra, Dcn có thể tương tác với thụ thể tyrosine kinase và tác động đến quá trình phát triển hay tăng sinh tế bào. Dcn gắn với thụ thể EGFR [11, 12], gián tiếp ảnh hưởng đến sự sinh trưởng, bám dính và di cư của tế bào [5-8]. Dcn cũng ức chế chức năng của PGC1 $\alpha$  (*proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1 $\alpha$* ) trong quá trình làm lành vết thương [9-11].

Ngược lại, các yếu tố sinh trưởng và các cytokines như TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  và interleukin cũng đóng vai trò quan trọng trong việc điều khiển sự biểu hiện của Dcn [12-14]. Khác với interleukin, TNF $\alpha$  và TGF $\beta$ 1 làm giảm sự biểu hiện của gen Dcn [15]. Nghiên cứu của Kahari và cộng sự trên nguyên bào sợi nuôi cấy cho thấy điều trị bổ sung dexamethasone có thể ngăn chặn ảnh hưởng của TGF $\beta$  lên biểu hiện của Dcn [16]. Tuy nhiên, một số dẫn liệu lại chỉ ra là TGF $\beta$ 1 ảnh hưởng lên biểu hiện của Dcn theo các cách khác nhau ở mỗi loại tế bào [17].

### 2. NGHIÊN CỨU VỀ DECORIN CHO THẤY TIỀM NĂNG CỦA NÓ TRONG VIỆC CAN THIỆP VÀO CÁC QUÁ TRÌNH BỆNH SINH

<sup>1</sup>Trường đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

<sup>2</sup> Trường Y, Đại học Inje, Hàn Quốc

\* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Vũ Thị Thu

Email: [thu05061982@yahoo.com](mailto:thu05061982@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 24/9/2015

Ngày nhận bài phản biện: 28/9/2015

Ngày chấp nhận đăng: 29/9/2015

Dcn có ảnh hưởng đến nhiều chức năng của tế bào thông qua việc gắn kết với các phân tử ngoại bào và các thụ thể bề mặt tế bào [5-7, 18]. Do đó, phân tử này có khả năng ảnh hưởng đến sự biệt hóa, tăng trưởng cũng như quá trình chết tế bào theo chu trình (apoptosis) (Bảng 1) trong các quá trình bệnh lý như sinh trưởng của khối u hay quá trình hồi phục của mô sau tổn thương, có thể kể đến sự tái tạo của cơ tim sau tổn thương gây ra do nhồi máu cơ tim [8, 19-22].

Dcn có khả năng chống di căn và chống tăng sinh mạch mới [7, 23, 24]. Nghiên cứu trước đó đã mô tả rằng Dcn kìm hãm sự hình thành ống mạch bằng cách giống như yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô hệ mạch VEGF (*the vascular endothelial growth factor*) ảnh hưởng đến tế bào nội mô; tác dụng này có được là nhờ việc gắn kết của VEGF lên nhiều thụ thể [25-27]. Dcn cũng điều khiển quá trình tạo mạch máu thông qua việc ức chế enzym tyrosinekinase [6, 28]. Liệu pháp gen làm tăng biểu hiện Dcn có thể can thiệp vào quá trình hình thành mạch nhờ việc giảm biểu hiện của yếu tố HIF1 $\alpha$  (*hypoxia-inducible factor1 $\alpha$* ) và VEGF [7, 23, 28, 29]. Ngoài ra, việc bổ sung thêm Dcn tinh khiết hoặc liệu pháp chuyển gen Dcn có khả năng làm giảm việc hình thành loại sợi có phụ thuộc vào TGF $\beta$  trong bệnh viêm cầu thận [30, 31], ngăn chặn sự ức chế của TGF $\beta$  lên hình thái mô phổi [32], ức chế sự kích thích miễn dịch và yếu tố phụ thuộc vào TGF $\beta$  trong các tế bào u thần kinh ở người [33].

Thêm vào đó, nhiều nghiên cứu gần cho thấy Dcn có thể kìm hãm sự tăng sinh khối u [7]. Trên chuột, thiếu hụt Dcn gây sự hình thành u ruột, quá trình này trở nên nghiêm trọng hơn với chế độ dinh dưỡng nhiều chất béo [34]. Ngược lại, liệu pháp chuyển gen Dcn hoặc chế độ dinh dưỡng nhiều protein Dcn có thể làm chậm sự phát triển của khối u [35] và ức chế

tăng sinh khối u bởi VEGF [36]. Những phát hiện mới đây còn cho thấy Dcn có liên quan đến việc làm thay đổi một cách đáng kể điện thế màng, kích thước và cấu trúc của ty thể [37]. Dcn cũng có thể làm suy giảm chức năng của ty thể thông qua việc tác động vào phức hệ phosphoryl hóa oxy hóa (*oxidative phosphorylation*), tác động vào DNA ty thể hay kênh anion phụ thuộc vào điện thế (*voltage dependent anion channel*) [37]. Những số liệu này gợi ý khả năng Dcn ức chế sự hình thành khối u thông qua việc làm suy giảm chức năng của ty thể, ví dụ như việc phá vỡ các thành phần cơ bản của phức hệ OXPHOS.

Đặc biệt, ngoài các vai trò kể trên, Dcn còn có thể bảo vệ chức năng tim trong nhồi máu cơ tim. Tái tạo cấu trúc tim là một quá trình phức tạp, kết hợp giữa sự phình đại cơ tim, sự hình thành sợi và sự biểu hiện của các cytokines [38]. Phản ứng xơ hóa và tiền viêm cũng như quá trình sửa chữa mô hư hỏng được tăng cường trong suốt quá trình tái tưới máu (reperfusion) [39]. Tăng viêm và xơ hóa quá mức là hệ quả của quá trình sửa chữa quá mức sau tổn thương, là dấu hiệu biểu hiện của việc tái cấu trúc tim kết hợp với sự suy giảm chức năng tim [3, 40-42]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy việc chống xơ hóa và chống viêm nhiễm đặc hiệu có thể làm giảm đáng kể sự suy giảm chức năng của tim [43, 44]. Điều thú vị là khả năng của Dcn trong việc ngăn chặn sự xơ hóa đã được ghi nhận ở nhiều mô hình tổn thương [9, 29, 30, 42, 45].

Mặt khác, TGF $\beta$  làm tăng sinh tế bào tạo sợi, tăng tổng hợp protein và tạo sẹo sau tổn thương do thiếu máu cục bộ, qua đó ảnh hưởng đến chức năng của tim [3, 46, 47] nên đối với các nghiên cứu theo hướng tìm ra các chất ức chế TGF $\beta$  [48] thì Dcn là một chất có tiềm năng vì nó có thể chống viêm, chống xơ hóa và sửa chữa mô thông qua việc ức chế TGF $\beta$

[42, 45]. Do vậy, ngày càng có nhiều dữ liệu cho thấy việc bổ sung Dcn hay liệu pháp gen Dcn có thể ngăn chặn việc suy

giảm chức năng tim trong các bệnh lý tim mạch [3, 20, 22, 33, 40, 42, 49].

**Bảng 1.** Một số dữ liệu nghiên cứu về Decorin trên các mô hình bệnh

| Bệnh                    | Cách dùng      | Cơ quan/loài                              | Kết quả                                                                                                                   | Cơ chế tác dụng                                     | Tài liệu |
|-------------------------|----------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| Thận                    | Chuyển gen Dcn | Người                                     | Dcn cải thiện tình trạng xơ hóa tiểu cầu thận                                                                             | Giảm TGFβ1, collagen loại α1                        | [53]     |
| Bệnh thận do tiểu đường | Knockout Dcn   | Chuột nhất, tế bào biểu mô ống thận người | Thiếu hụt Dcn làm tăng các yếu tố tiền viêm và tăng tập trung của bạch cầu tại vị trí tổn thương                          | Yếu tố ức chế kinase phụ thuộc vào cyline (p27Kip1) | [54]     |
| Tim                     | Chuyển gen Dcn | Chuột cống                                | Dcn giúp hồi phục chức năng tim nhờ ngăn chặn xơ hóa kết hợp với kích hoạt Smad2/3                                        | TGFβ/smad2/3                                        | [3]      |
|                         | Bổ sung Dcn    | Tế bào cơ tim người                       | Dcn giúp cải thiện việc tái cấu trúc tim thông qua việc ức chế TGFβ                                                       | Giảm TGFβ, collagen 1α                              | [42]     |
|                         | Knockout Dcn   | Chuột nhất                                | Thiếu Dcn làm tăng mô sẹo, do đó làm tăng thể tích tim và tăng giãn tâm thất, dẫn đến suy giảm chức năng tim              |                                                     | [20]     |
|                         | Knockout Dcn   | Chuột nhất                                | Dcn làm tăng sự xâm nhập của các loại bạch cầu vào trong mô nhờ ảnh hưởng đến sự biểu hiện các yếu tố gây kết dính tế bào | Tăng phân tử kết dính ICAM-1, SDC1                  | [22]     |
| Da liễu                 | Knockout Dcn   | Chuột nhất                                | Dcn tham gia điều khiển sự hình thành sợi collagen <i>in vivo</i> .                                                       | Collagen                                            | [55]     |
| Phổi                    | Chuyển gen Dcn | Chuột nhất                                | Dcn ức chế TGFβ trong quá trình biệt hóa và phát triển phổi                                                               | Ức chế TGFβ                                         | [32]     |
| U bướu                  | Dcn hòa tan    | Tế bào ung thư cổ tử cung                 | Dcn làm giảm sự tăng sinh khối u thông qua việc làm giảm tăng sinh mạch máu                                               | Giảm HIF1α, MMP, VEGFA; tăng TIMP3                  | [7]      |
| Ung thư                 | Knockout       | Chuột nhất                                | Thiếu hụt Dcn làm phát triển khối u ruột ở 30% số chuột thí nghiệm                                                        | Giảm p21, p27; tăng CDK4                            | [34]     |
| Cơ                      | Knockout Dcn   | Nguyên bào cơ chuột nuôi cấy              | Nguyên bào sợi giảm đáp ứng với TGFβ1                                                                                     | Ức chế TGFβ1                                        | [56]     |

Việc bổ sung Dcn có tác động tích cực đến việc hồi phục cơ tim sau tổn thương do thiếu máu cục bộ thông qua con đường TGF $\beta$ /Smad2/Smad3 [20]. Trong quá trình liền sẹo của cơ tim chuột sau nhồi máu, mức độ biểu hiện Dcn bắt đầu tăng từ ngày thứ 7 và đạt cực đại ở ngày thứ 14 và được duy trì cho 8 tuần sau đó [49, 50]. Trong cơ tim tổn thương, sự thiếu hụt Dcn làm giảm hình thành sợi collagen và thay đổi cấu trúc sẹo, do đó làm tăng phình đại cơ tim và giãn tâm thất. Những kết quả này chứng tỏ Dcn có thể cải thiện quá trình tái cấu trúc cơ tim và chức năng của tim [51, 52]. Hơn nữa, liệu pháp gen Dcn làm tăng đáng kể sự tăng sinh tế bào tim (*myofibroblasts and vascular endothelial cells*), do đó giúp bảo vệ độ nguyên vẹn của thành tim và làm giảm nhẹ mức độ tổn thương chức năng của tim. Ngoài các vai trò kể trên, Dcn cũng có thể ức chế tăng sinh mạch mới [3].

### 3. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã tổng kết ngắn gọn những dữ liệu nghiên cứu gần đây nhất về Decorin và ảnh hưởng của nó trong các quá trình sinh lý cũng như bệnh lý. Dcn đã cho thấy tiềm năng có thể can thiệp vào các quá trình bệnh sinh như ung thư, tim mạch, viêm... mở ra triển vọng phát triển các thuốc và dược liệu từ phân tử này.

**Lời cảm ơn:** Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Quỹ nghiên cứu BIOFUNDII của Khoa Sinh, Đại học Khoa học Tự Nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fransson, L.-Å., et al., *Biosynthesis of decorin and glypican*. Matrix Biology, 2000. 19(4): p. 367-376.
2. Pulkkinen, L., et al., *Expression of decorin in human tissues and cell lines and defined chromosomal assignment of the gene locus (DCN)*. Cytogenetic and Genome Research, 1992. 60(2): p. 107-111.
3. Li, L., et al., *Postinfarction gene therapy with adenoviral vector expressing decorin mitigates cardiac remodeling and dysfunction*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2009. 297(4): p. H1504-H1513.
4. Reese, S.P., C.J. Underwood, and J.A. Weiss, *Effects of decorin proteoglycan on fibrillogenesis, ultrastructure, and mechanics of type I collagen gels*. Matrix Biology, 2013. 32(7-8): p. 414-423.
5. Iozzo, R.V., et al., *Decorin Is a Biological Ligand for the Epidermal Growth Factor Receptor*. Journal of Biological Chemistry, 1999. 274(8): p. 4489-4492.
6. Iozzo, R.V., et al., *Decorin Antagonizes IGF Receptor I (IGF-IR) Function by Interfering with IGF-IR Activity and Attenuating Downstream Signaling*. Journal of Biological Chemistry, 2011. 286(40): p. 34712-34721.
7. Neill, T., et al., *Decorin Antagonizes the Angiogenic Network: concurrent inhibition of MET, hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor, and induction of thrombospondin-1 and TIMP3*. Journal of Biological Chemistry, 2012. 287(8): p. 5492-5506.
8. Chen, S. and D.E. Birk, *Focus on Molecules: Decorin*. Experimental Eye Research, 2011. 92(6): p. 444-445.
9. Li, Y., et al., *Decorin Gene Transfer Promotes Muscle Cell Differentiation and Muscle Regeneration*. Mol Ther, 2007. 15(9): p. 1616-1622.
10. Lin, J., et al., *Transcriptional co-activator PGC-1[ $\alpha$ ] drives the formation of slow-twitch muscle fibres*. Nature, 2002. 418(6899): p. 797-801.
11. Duguez, S., et al., *Mitochondrial biogenesis during skeletal muscle regeneration*. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 2002. 282(4): p. E802-E809.

12. Beanes, S.R., et al., Down-regulation of decorin, a transforming growth factor-beta modulator, is associated with scarless fetal wound healing. *Journal of Pediatric Surgery*, 2001. 36(11): p. 1666-1671.
13. Edwards, I.J., et al., Interleukin-1 upregulates decorin production by arterial smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1994. 14(7): p. 1032-9.
14. Mauviel, A., et al., Identification of a Bimodal Regulatory Element Encompassing a Canonical AP-1 Binding Site in the Proximal Promoter Region of the Human Decorin Gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1996. 271(40): p. 24824-24829.
15. Mauviel, A., et al., Transcriptional regulation of decorin gene expression. Induction by quiescence and repression by tumor necrosis factor-alpha. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(19): p. 11692-11700.
16. Kahari, V.M., et al., Differential regulation of decorin and biglycan gene expression by dexamethasone and retinoic acid in cultured human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol.*, 1995. 104(4): p. 503-8.
17. Mogyrosi, A. and F.N. Ziyadeh, Increased decorin mRNA in diabetic mouse kidney and in mesangial and tubular cells cultured in high glucose. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 1998. 275(5): p. F827-F832.
18. Santra, M., C.C. Reed, and R.V. Iozzo, Decorin Binds to a Narrow Region of the Epidermal Growth Factor (EGF) Receptor, Partially Overlapping but Distinct from the EGF-binding Epitope. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. 277(38): p. 35671-35681.
19. Schaefer, L. and R.V. Iozzo, Biological Functions of the Small Leucine-rich Proteoglycans: From Genetics to Signal Transduction. *Journal of Biological Chemistry*, 2008. 283(31): p. 21305-21309.
20. Weis, S.M., et al., A role for decorin in the remodeling of myocardial infarction. *Matrix Biology*, 2005. 24(4): p. 313-324.
21. Yan, W., et al., Decorin gene delivery inhibits cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats by modulation of transforming growth factor-beta/Smad and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Hum Gene Ther.*, 2009. 20(10): p. 1190-200. doi: 10.1089/hum.2008.204.
22. Seidler, D.G., et al., The Role for Decorin in Delayed-Type Hypersensitivity. *The Journal of Immunology*, 2011. 187(11): p. 6108-6119.
23. Goldoni, S., et al., Decorin is a novel antagonistic ligand of the Met receptor. *The Journal of Cell Biology*, 2009. 185(4): p. 743-754.
24. Iozzo, R.V. and R.D. Sanderson, Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2011. 15(5): p. 1013-1031.
25. Abdel-Wahab, N., et al., Decorin suppresses transforming growth factor-beta-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human mesangial cells through a mechanism that involves Ca<sup>2+</sup>-dependent phosphorylation of Smad2 at serine-240. *Biochem J.*, 2002. 362(Pt 3): p. 643-9.
26. Kuroda, K. and H. Shinkai, Downregulation of decorin expression in dermal fibroblasts by interleukin-4. *Archives of Dermatological Research*, 1997. 289(8): p. 476-480.
27. Björkerud, S., Effects of transforming growth factor-beta 1 on human arterial smooth muscle cells in vitro. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1991. 11(4): p. 892-902.
28. Du, S., et al., Decorin inhibits angiogenic potential of choroid-retinal endothelial cells by downregulating

hypoxia-induced Met, Rac1, HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression in cocultured retinal pigment epithelial cells. *Experimental Eye Research*, 2013. **116**(0): p. 151-160.

29. Mohan, R.R., et al., Significant Inhibition of Corneal Scarring In Vivo with Tissue-Selective, Targeted AAV5 Decorin Gene Therapy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011. **52**(7): p. 4833-4841.

30. Isaka, Y., et al., Gene therapy by skeletal muscle expression of decorin prevents fibrotic disease in rat kidney. *Nat Med.*, 1996. **2**(4): p. 418-23.

31. Border, W.A. and E. Ruoslahti, Transforming growth factor-beta 1 induces extracellular matrix formation in glomerulonephritis. *Cell Differ Dev.*, 1990. **32**(3): p. 425-31.

32. Zhao, J., et al., Adenovirus-mediated decorin gene transfer prevents TGF- $\beta$ -induced inhibition of lung morphogenesis. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 1999. **277**(2): p. L412-L422.

33. Fischer, J.W., et al., Retroviral Overexpression of Decorin Differentially Affects the Response of Arterial Smooth Muscle Cells to Growth Factors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2001. **21**(5): p. 777-784.

34. Bi, X., et al., Genetic deficiency of decorin causes intestinal tumor formation through disruption of intestinal cell maturation. *Carcinogenesis*, 2008. **29**(7): p. 1435-1440.

35. Reed, C.C., J. Gauldie, and R.V. Iozzo, Suppression of tumorigenicity by adenovirus-mediated gene transfer of decorin. *Oncogene.*, 2002. **21**(23): p. 3688-95.

36. Grant, D.S., et al., Decorin suppresses tumor cell-mediated angiogenesis. *Oncogene.*, 2002. **21**(31): p. 4765-77.

37. Buraschi, S., et al., Decorin causes autophagy in endothelial cells via Peg3. *Proceedings of the National*

*Academy of Sciences*, 2013. **110**(28): p. E2582-E2591.

38. Sutton, M.G.S.J. and N. Sharpe, Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation*, 2000. **101**(25): p. 2981-2988.

39. Reimer, K.A., R.S. Vander Heide, and V.J. Richard, Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol.*, 1993. **72**(19): p. 13G-21G.

40. Bruckner, B.A., et al., Degree of cardiac fibrosis and hypertrophy at time of implantation predicts myocardial improvement during left ventricular assist device support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2004. **23**(1): p. 36-42.

41. Bruckner, B.A., et al., Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2001. **20**(4): p. 457-464.

42. Jahanyar, J., et al., Decorin-mediated Transforming Growth Factor- $\beta$  Inhibition Ameliorates Adverse Cardiac Remodeling. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2007. **26**(1): p. 34-40.

43. Zimmerman, S.D., et al., Time course of collagen and decorin changes in rat cardiac and skeletal muscle post-MI. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2001. **281**(4): p. H1816-H1822.

44. Järvinen, T.A.H. and E. Ruoslahti, Target-seeking antifibrotic compound enhances wound healing and suppresses scar formation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. **107**(50): p. 21671-21676.

45. Giri, S.N., et al., Antifibrotic effect of decorin in a bleomycin hamster model of lung fibrosis. *Biochemical Pharmacology*, 1997. **54**(11): p. 1205-1216.

46. Deten, A., et al., *Changes in Extracellular Matrix and in Transforming Growth Factor Beta Isoforms After Coronary Artery Ligation in Rats*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2001. 33(6): p. 1191-1207.

47. Lijnen, P.J., V.V. Petrov, and R.H. Fagard, *Induction of Cardiac Fibrosis by Transforming Growth Factor- $\beta$ 1*. Molecular Genetics and Metabolism, 2000. 71(1-2): p. 418-435.

48. Kuwahara, F., et al., *Transforming Growth Factor- $\beta$  Function Blocking Prevents Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Pressure-Overloaded Rats*. Circulation, 2002. 106(1): p. 130-135.

49. Hao, J., et al., *Elevation of expression of Smads 2, 3, and 4, decorin and TGF-beta in the chronic phase of myocardial infarct scar healing*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 1999. 31(3): p. 667-678.

50. Doi, M., et al., *Time-dependent changes of decorin in the infarct zone after experimentally induced myocardial infarction in rats: Comparison with biglycan*. Pathology - Research and Practice, 2000. 196(1): p. 23-33.

51. Burlew, B.S. and K.T. Weber, *Connective tissue and the heart: Functional Significance and Regulatory Mechanisms*. Cardiology Clinics, 2000. 18(3): p. 435-442.

52. Jalil, J.E., et al., *Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle*. Circulation Research, 1989. 64(6): p. 1041-50.

53. Costacurta, A., et al., *Decorin transfection in human mesangial cells downregulates genes playing a role in the progression of fibrosis*. J Clin Lab Anal., 2002. 16(4): p. 178-86.

54. Merline, R., et al., *Decorin deficiency in diabetic mice: aggravation of nephropathy due to overexpression of profibrotic factors, enhanced apoptosis and mononuclear cell infiltration*. J Physiol Pharmacol., 2009. 60(Suppl 4): p. 5-13.

55. Danielson, K.G., et al., *Targeted Disruption of Decorin Leads to Abnormal Collagen Fibril Morphology and Skin Fragility*. The Journal of Cell Biology, 1997. 136(3): p. 729-743.

56. Cabello-Verrugio, C. and E. Brandan, *A Novel Modulatory Mechanism of Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling through Decorin and LRP-1*. Journal of Biological Chemistry, 2007. 282(26): p. 18842-18850.

## SUMMARY

### DECORIN: A MOLECULE POTENTIAL FOR DISEASE-TARGETING

Vu Thi Thu<sup>1\*</sup>, To Thanh Thuy<sup>1</sup>, Kim Hyoungh Kyu<sup>2</sup>, Han Jin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Biology, VNU University of Science

<sup>2</sup>Medical School, Inje University, Korea

Decorin, a proteoglycan constituent of the extracellular matrix, regulates a variety of cellular functions, either by binding to extracellular matrix molecules or cell surface receptors, consequently influencing cell differentiation, proliferation and apoptosis. Therefore, it can also interfere with pathological processes such as tumorigenesis, wound healing and myocardial infarction. The roles of this molecule have been experimentally evidenced in various disease models. In this mini-review, we summary the findings of recent Dcn-related research to make an overview about the disease-targeted potential of this molecule.

**Keywords:** Decorin, extracellular matrix