Archive of SID

High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat

Xiao Tian, Jorge Azpurua, Christopher Hine, Amita Vaidya, Max Myakishev-Rempel, Julia Ablaeva, Zhiyong Mao, Eviatar Nevo, and Vera Gorbunova & Andrei Seluanov.

Letter Research NATURE, 2013.

راز طول عمر بالا و مقاومت موش صحرایی برهنه به سرطان

فاطمه فتوحی چاهوکی، سعید امین زاده*

تهران، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، پژوهشکده زیست فناوری صنعت و محیط زیست، گروه مهندسی زیست فرایند

* مترجم مسئول، پست الکترونیکی: aminzade@nigeb.ac.ir

موش صحرایی برهنه (*Heterocephalus glaber*) دارای عمر استثنایی بالای ۳۰ سال است. این طولانی‌ترین طول عمر گزارش شده برای یک جونده خصوصاً با توجه به وزن کوچک موش صحرایی برهنه است. علاوه بر طول عمر زیاد، این گونه موش مقاومت عجیبی به انواع سرطان نشان می‌دهد. در این مقاله مکانیسم مقاومت به سرطان در این موش تشخیص داده می‌شود. سلول‌های فیبروبلاست در این موش به مقدار زیادی هیالورونیک اسید (HA) با وزن مولکولی بالا ترشح می‌کنند که ۵ برابر وزن مولکولی هیالورونیک اسید در انسان است. تجمع این پلی ساکارید در این موش به علت فعالیت کم آنزیم‌های تجزیه کننده‌ی هیالورونیک اسید و توالی منحصر به فرد آنزیم سنتز کننده آن (HAS2) است. علاوه بر این سلولهای این گونه از موش صحرایی حساسیت بالاتری به پیام رسانی هیالورونیک اسید دارند که به علت تمایل بیشتر آنها به هیالورونیک اسید در مقایسه با انسان و موش‌های دیگر است. زمانی که میزان هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا به وسیله‌ی خاموش شدن ژن هیالورونیک اسید سنتاز ۲ یا افزایش بیان آنزیم‌های تجزیه کننده، کم می‌شود؛ موش به راحتی شروع به تشکیل تومور می‌کند. می‌توان حدس زد که میزان بالای هیالورونیک اسید در این گونه از موش صحرایی، خاصیت الاستیسیته‌ی مورد نیاز را به پوست آن برای سازگاری با زندگی در تونل‌های زیرزمینی داده است.

موش‌ها مدل‌های حیوانی استاندارد برای تحقیقات سرطان به علت عمر کوتاه (۴-۶ سال) و بروز بالای سرطان هستند. اما در این مقاله تمرکز ما روی موش صحرایی برهنه است که برخلاف بقیه، عمر طولانی و مقاومت زیادی به سرطان دارد.

بعد از گذشت چند روز از کشت چندین رده سلولی از فیبروبلاست های این گونه از موش صحرایی، چسبندگی محیط کشت مورد توجه قرار گرفت. با اندازه گیری ویسکوزیته ی محیط کشت، مشخص شد که میزان آن چند برابر سلول‌های مشابه انسانی و موشی است. سپس معلوم شد که ماده‌ی مسبب این میزان از ویسکوزیته هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا (HMM-HA[1]) است. تیمار محیط کشت با هیالورونیداز، که به طور اختصاصی هیالورونیک اسید را تجزیه می‌کند، ویسکوزیته ی محیط کشت را تا حد قابل توجه ای کاهش داد.

هیالورونیک اسید (هیالورونان،HA[2]) پلیمری متشکل از دی ساکارید تکراری گلوکورونیک اسید و N– استیل گلوکز آمین و یکی از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی است. پاسخ‌های زیستی که به وسیله‌ی هیالورونیک اسید تحریک می‌شود به طول زنجیره‌ی آن بستگی دارد. هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالا مهار کننده‌ی سیگنال‌های میتوز زا است و خواص ضد التهابی دارد در حالی که هیالورونیک اسید با وزن مولکولی پایین تکثیر و التهاب را افزایش می‌دهد.

آنالیز وزن مولکولی هیالورونیک اسید محیط کشت نشان داد که موش صحرایی برهنه دارای هیالورونیک اسید با وزن مولکولی ۶ تا ۱۲ مگادالتون است در حالی که وزن مولکولی

[1] High-molecular-mass hyaluronan
[2] Hyaluronic acid

www.SID.ir

Archive of SID

هیالورونیک اسید موش ۰/۵ تا ۳ مگادالتون و انسان ۰/۵ تا ۲ مگادالتون است.

در سلول‌های مهره‌داران، هیالورونیک اسید توسط آنزیم‌های سازنده آن یعنی HAS1[1]، HAS2 و HAS3 تولید می‌شود که تفاوت آن‌ها در توزیع بافتی و اندازه وزن مولکولی هیالورونیک اسید تولیدی است. فیبروبلاست های پوست موش صحرایی برهنه دارای بیان بالایی از HAS2، آنزیم مسئول ساخت HMM-HA، در مقایسه با سلول‌های موش و انسان هستند. اما میزان بیان HAS1 و HAS3 در موش صحرایی، موش و انسان برابر است. در مجموع، این نتایج نشان می‌دهد که موش صحرایی برهنه به طور استثنائی میزان بالایی از HMM-HA تولید می‌کند.

ژن هیالورونیک اسید سنتازها به طور قابل توجه ای در مهره داران حفاظت شده است. پروتئین HAS2 دارای ۹۸/۷٪ تطابق یکسان و ۱۰۰٪ شباهت بین انسان و موش است. با بررسی توالی HAS2 مشخص شد که ۲ اسید آمینه‌ی آسپارژین که ۱۰۰٪ در پستانداران محافظت شده است؛ در موش صحرایی برهنه با اسیدآمینه‌ی سرین جایگزین شده است و این تغییر دقیقاً در جایگاه فعال آنزیم است.

از آنجاکه میزان هیالورونیک اسید توسط آنزیم‌های تجزیه کننده‌ی آن (HAase) تنظیم می‌شود در این مطالعه فعالیت هیالورونیداز در انسان، موش و موش صحرایی برهنه اندازه گیری شد. بررسی‌ها نشان داد که فعالیت هیالورونیداز در موش صحرایی برهنه در مقایسه با موش و انسان کمتر است. این نتایج نشان می‌دهد که دو مکانیسم باعث تجمع HMM-HA در موش صحرایی برهنه شده است: سنتز بیشتر و تجزیه کمتر.

CD44 رسپتور هیالورونیک اسید در سلول‌های موش و انسان است. در این مطالعه، برای اطمینان از اینکه سیگنالینگ ایجاد شده توسط HA-CD44 باعث مقاومت به سرطان در موش صحرایی برهنه شده، سلول‌ها در حضور آنتی بادی‌های بلاک کننده CD44 کشت داده شدند. سلول‌های رشد یافته در حضور آنتی بادی‌های CD44 نسبت به سلول‌های کنترل (بدون حضور آنتی بادی‌های CD44) تراکم بیشتری داشتند که این نشان می‌دهد خاصیت ضد توموری شدن HMM-HA تا حدی به واسطه رسپتور CD44 انتقال داده می‌شود.

به طور خلاصه، نتایج نشان می‌دهد که میزان بالای HMM-HA، متصل شده به رسپتور CD44 و فعالیت کم آنزیم هیالورونیداز نقش کلیدی در مقاومت به سرطان در موش صحرایی برهنه دارند. استفاده از هیالورونیک اسید با وزن مولکولی بالای موش صحرایی برهنه در مطالعات کلینیکی یا هدف قرار دادن آنزیم هیالورونیداز یا مسیر سیگنالینگ HA-CD44 راه‌های جدیدی را برای پیشگیری از سرطان و افزایش طول عمر می‌گشاید.

[1] Hyaluronic acid synthase

www.SID.ir