(دکتر مریم اسلامی)

ملانوما مرگ و میر را با حفظ تلومرها مانور می دهد

Jonathan Alder, PhD, an assistant professor of medicine at the University of Pittsburgh School of Medicine, is the senior author of the study. [University of Pittsburgh]

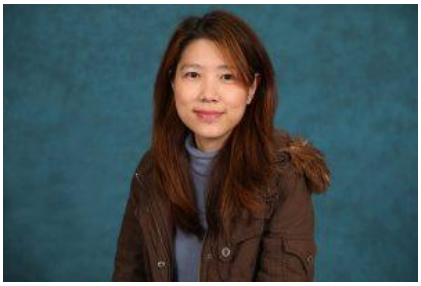
ممکن است غیر شهودی به نظر برسد، اما غلبه بر مرگ گامی کلیدی در سفر یک سلول به سمت سرطان است.

مطالعه منتشر شده در مجله Science نشان می دهد ملانوسیت های بدخیم - سلول های تولید کننده ملانین در پوست - این کار را در دو مرحله توطئه ای انجام می دهند که بیان تلومراز و یک پپتیداز به نام تری پپتیدیل پپتیداز 1 ((TPP1را فعال می کند. جهش در TPP1 و تلومراز به طور هم افزایی باعث طولانی شدن کلاهک های محافظ در انتهای کروموزومی (تلومرها) می شود و از روند طبیعی پیری همانندسازی که به سلول ها اجازه می دهد با هر چرخه همانندسازی پیر شوند و در نهایت به دلیل کوتاه شدن تلومرها بمیرند، جلوگیری می کند. تلومرهای کوتاه نشانه پیری سلولی هستند، اما تلومرهای بسیار بلند با سرطان مرتبط هستند.

دکتر جاناتان آلدر، استادیار پزشکی در دانشکده پزشکی دانشگاه پیتسبورگ که نویسنده ارشد این مطالعه است، می‌گوید: «ارتباط خاصی بین ملانوما و حفظ تلومر وجود دارد». برای تبدیل ملانوسیت به سرطان، یکی از بزرگترین موانع جاودانه شدن خود است. زمانی که بتواند این کار را انجام دهد، به خوبی در مسیر سرطان قرار دارد.»

شناسایی ترکیب دقیق جهش‌های ملانوما که از مرگ جلوگیری می‌کند و به رشد انفجاری و نامحدود دست می‌یابد، می‌تواند نحوه درک و درمان ملانوم توسط پزشکان را تغییر دهد.

تلومراز در اکثر سلول‌ها غیرفعال است، اما بسیاری از سرطان‌ها جهش‌هایی در ژن تلومراز، TERT پیدا می‌کنند که تلومراز را فعال می‌کند و به سلول‌ها اجازه می‌دهد به رشد خود ادامه دهند. نزدیک به 75 درصد ملانوم ها دارای جهش در TERT هستند. با این حال، وارد کردن جهش‌های TERT در ملانوسیت‌ها، تلومرهای بلندی را که در بیماران ملانوما دیده می‌شود تولید نمی‌کند. به نظر می رسد که جهش های پروموتر TERT فقط نیمی از داستان هستند.



Pattra Chun-On, MD, a PhD student in Adler's lab, is the lead author of this study

دکتر پاترا چون اون، متخصص داخلی که دکترای خود را در آزمایشگاه آلدر دریافت کرده بود، مصمم شد حلقه گمشده ای را که تلومرهای طولانی را در ملانوما حفظ می کرد، بیابد. در مطالعات قبلی، تیم آلدر منطقه‌ای را در پروتئین اتصال دهنده تلومر TPP1 کشف کرده بود که اغلب در تومورهای ملانوما جهش یافته بود. جهش در پروموتر TPP1 در حدود 5 درصد از ملانوم های پوست رخ می دهد و همزمان با جهش در پروموتر TERT رخ می دهد.

Chun-on دریافت که جهش‌های TPP1 شبیه جهش‌های TERT است. هر دو مجموعه جهش در نواحی پروموتر ژن های مربوطه قرار داشتند. جهش ها محل های اتصال فاکتورهای رونویسی به نام E-twenty-six (ETS) را ایجاد یا تغییر می دهند که بیان محصول ژن را تحریک می کند.

آدلر این را جالب می‌دانست زیرا TPP1 به تحریک فعالیت تلومراز معروف بود. او گفت: «بیوشیمی‌دانان بیش از یک دهه قبل از ما نشان دادند که TPP1 فعالیت تلومراز را در یک لوله آزمایش افزایش می‌دهد، اما ما هرگز نمی‌دانستیم که این واقعاً از نظر بالینی اتفاق افتاده است.

ژن‌های جهش‌یافته Chun-on برای تلومراز و TPP1 در سلول‌ها و تلومرهای بلند مشخصی که در تومورهای ملانوما دیده می‌شود مشاهده شد. TPP1 عامل گمشده ای بود که تلومرهای بسیار طولانی را در سلول ملانوما حفظ می کرد.

این که تغییرات در پروموتر TPP1 با فعال‌سازی TERT برای حفظ تلومرهای طولانی که سلول‌های ملانوما را جاودانه می‌کنند، همکاری می‌کند، درک ما از سیستم نگهداری تلومر در سرطان را افزایش می‌دهد و پتانسیل بهبود درمان‌های سرطان را دارد.

https://www.genengnews.com/topics/cancer/melanoma-maneuvers-mortality-by-maintaining-telomeres/