



مروری بر سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین با تأکید بر نقش کانکسین ۴۳ و سیرتوئین ۳

اطلسی صفایی: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

محمد شبیبانی: مرکز تحقیقات دارویی رازی و گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

یاسر عزیزی: مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) azizi.y@iums.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

سمیت قلبی،
دوکسوروبیسین،
کانکسین ۴۳،
سیرتوئین ۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۲/۱۰

شیوع بالای سرطان در سراسر دنیا، این بیماری را به یک معضل بهداشت جهانی تبدیل کرده است. راهکارهای درمانی متعددی از جمله شیمی-درمانی برای سرطان وجود دارد. داروهای آنتی‌تئوپلاستیک معمولاً به صورت ترکیبی می‌توانند در روند شیمی‌درمانی به کار روند. این داروها علاوه بر آسیب رساندن و از بین بردن سلول‌های سرطانی به سلول‌های سالم نیز آسیب می‌رسانند و عوارض جانبی فراوانی مانند تهوع، سرکوب مغز استخوان، و عوارض قلبی و کلیوی ایجاد می‌کنند. از جمله داروهای پرکاربرد در شیمی‌درمانی آنتراسایکلین‌ها هستند. دوکسوروبیسین به عنوان پرکاربردترین عضو این خانواده مکانیسم‌های آسیب سلولی متعددی داشته و سمیت قلبی ناشی از آن بسیار شایع است. اتصالات شکافدار از مهم‌ترین ساختارها در سلول‌های عضله قلبی هستند. وجود اتصالات شکافدار در سلول‌های قلبی برای حفظ یکپارچگی انقباضات عضله قلبی، گسترش منظم موج تحریکی و تحریک الکتریکی قلب لازم است. اتصالات بین‌سلولی (اتصالات شکافدار) از مهم‌ترین ساختارها در سلول‌های عضله قلبی یا کاردیومیوسیت‌ها هستند. ضرورت حضور اتصالات شکافدار برای حفظ یکپارچگی انقباضات عضله قلبی، گسترش منظم موج تحریکی و تحریک الکتریکی غیر قابل انکار است. اتصالات شکافدار ارتباط بین سلول‌های مجاور را تشکیل می‌دهند که از زبرواحد‌های پروتئین کانکسین تشکیل شده‌اند و امکان ارتباط مستقیم بین سلولی را فراهم می‌کنند. در یک قلب طبیعی ۳ ایزوفرم اصلی پروتئین کانکسین CX40، CX43 و CX45 وجود دارد که شایع‌ترین ایزوفرم آن در قلب کانکسین ۴۳ است. CX43 در میوکارد دهلیزها و بطن‌ها بیشترین بیان را دارند. سیرتوئین‌ها یک رده‌ی پروتئینی هستند که تقریباً در تمامی گونه‌ها از باکتری تا پستانداران وجود دارند. فعالیت سیرتوئین با کنترل متابولیک، آپوپتوز، بقای سلول، پیشرفت التهاب و پیری مرتبط است. سیرتوئین ۳ به طور اختصاصی در ماتریکس میتوکندری موجود است و در هسته نیز دیده شده است. این پروتئین نقش مهمی در متابولیسم انرژی سلولی یا تنظیم ردوکس بازی می‌کند. موش‌های دارای نقص سیرتوئین ۳ علایم هیپرتروفی قلبی، افزایش در بیان مارکرهای استرس قلبی، فیبروز و همچنین توانایی تحمل استرس اکسیداتیو کمتری در مقایسه با موش‌های طبیعی دارند. تا به حال مکانیسم‌های پرشماری در توجیه علت ایجاد سمیت قلبی توسط دوکسوروبیسین بیان شده‌اند ولی با توجه به اهمیت پروتئین‌های مذکور در قلب، هدف از این مطالعه بررسی نقش کانکسین‌ها و سیرتوئین‌ها در سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین بود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Safaei A, Sheibani M, Azizi Y. A Journey in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity with Emphasizing on the Role of Connexin 43 and Sirtuin-3. Razi J Med Sci. 2022;29(2):51-64.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

Review Article

A Journey in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity with Emphasizing on the Role of Connexin 43 and Sirtuin-3

Atlasi Safaei: Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Mohammad Sheibani: Razi Drug Research Center and Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Yaser Azizi: Physiology Research Center and Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
(* Corresponding author) azizi.y@iums.ac.ir

Abstract

Cancer has become a major health problem worldwide. The reported incidence of new cancer cases is estimated at 19.3 million, with a mortality rate of 10 million in the world in 2020. There are some approaches for cancer treatment such as chemotherapy, neoadjuvant surgery, hormone therapy, and radiotherapy. Chemotherapy is an aggressive form of chemical drug therapy meant to destroy rapidly growing cells in the body. It's usually used to treat cancer, as cancer cells grow and divide faster than other cells. On the other hand, chemotherapy means consuming anti-neoplastic drugs, alone or in combination. However, these drugs can cause damages to the normal cells and have many side effects. The most common side effects are allergic reactions, hair loss, urination disturbances, heart damages, bone marrow suppression, vomiting, and kidney injury. Anthracyclines are commonly used in chemotherapy; especially doxorubicin is the most widely used drug of this family. Doxorubicin, the anthracycline antibiotic, was first produced from *Streptomyces peucetius* var. *caesius* in 1960. Doxorubicin is represented as one of the most effective broad-spectrum anti-cancer agent. It is determined widely efficient against various types of cancers, including solid malignancies (bladder, breast, lung, etc.) and hematologic tumors (Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas, pediatric leukemia). The primary mechanism of action of doxorubicin involves the drug's ability to intercalate within DNA base pairs, causing breakage of DNA strands and inhibition of both DNA and RNA synthesis. Also, it inhibits the enzyme topoisomerase II, causing DNA damage and induction of apoptosis. Doxorubicin stabilizes the topoisomerase II complex after it has broken the DNA chain for replication, preventing the DNA double helix from being resealed and thereby stopping the process of replication. When combined with iron, doxorubicin also causes free radical-mediated oxidative damage to DNA, further limiting DNA synthesis. Iron chelators, such as dexrazoxane, may prevent free radical formation by limiting binding of doxorubicin with iron. The most dangerous side effect of doxorubicin is cardiomyopathy, leading to congestive heart failure. Doxorubicin-induced cardiotoxicity starts from myocardial cell injury; and is followed by left ventricular damage. It is assumed that this drug has many cytotoxic mechanisms. The cardiac side effects of doxorubicin during a chemotherapy regimen can be acute, chronic, or even gradually progressive and persistent after termination of doxorubicin therapy. The incidence of doxorubicin-induced cardiotoxicity rises with the escalation in total cumulative dose of doxorubicin during a day or a treatment cycle. Cardiotoxicity induced by doxorubicin is very common and there is no reliable and absolute treatment for this problem. Unfortunately, there are currently a few medications for the treatment of doxorubicin-induced cardiotoxicity in clinical setting. Extensive basic and clinical researches have been done to discover preventive treatments. Various studies sought to explain the underlying cellular mechanism that participates in the manifestation of this medication's undesirable effects. Disruption of normal mitochondrial function, decreased amount of antioxidant defense (catalase, superoxide dismutase, and peroxidase), production of reactive oxygen species (ROS), iron free radical formation, oxidative stress pathways, activation of inflammatory cascade and inflammatory factors including nuclear factor- κ B

Keywords

Cardiotoxicity,
Doxorubicin,
Connexin 43,
Sirtuin 3

Received: 05/03/2022

Published: 30/04/2022

(NF- κ B), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and imbalance of intracellular ions homeostasis are involved in pathophysiology of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Gap junctions are the most important structures in cardiomyocytes. The presences of gap junctions in the cardiomyocytes are necessary for conduction of impulses and maintenance of the integrity of cardiac cells contractions and excitation. Gap junctions are aggregates of intercellular channels that facilitate direct cell–cell interactions and intercellular transmission of molecules and ions. Electrical connection between cardiomyocytes and maintenance of the normal cardiac rhythm are mediated by gap junctions, and these junctions consist of groups of membrane channels that directly link the cytoplasmic parts of nearby cells. Each gap-junctional channel is constructed from connexins. The most abundant isoform of connexin in the mammalian cardiac cells is connexin43 (Cx43), while other types of connexins are also expressed. Cx43 generally localizes in gap junctions, but has also been detected in mitochondria, and it is considered vital for cardioprotection. Mitochondrial-Cx43 has a crucial role in mitochondrial permeability under conditions of calcium overload and oxidative stress. Additionally, Cx43 also participates in other cellular functions such as cell growth, differentiation and death/survival signaling, but the involvement of Cx43 in these functions may be partially or fully independent of its role in intercellular communication. Administration of doxorubicin induces alterations in Cx43 expression and distribution. Therefore, electrical signal conduction between cardiomyocytes, intracellular calcium homeostasis, and mitochondrial function are disturbed. As a result, a part of the cardiotoxic effects of doxorubicin is exerted by affecting function of Cx43. Elevation in the level of Cx43 in the intercalated discs could reduce doxorubicin cardiotoxic effects such as cardiomyocytes calcium overload and ECG abnormalities. Sirtuins are a well-known family of proteins found in most classes of the organisms, including mammals. Sirtuins have many vital roles in mammalian physiology, and they may provide new targets for treating diseases associated with aging and perhaps increasing lifespan. Seven mammalian sirtuins, SIRT1–7, have been identified. Sirtuin 1 (SIRT1) and sirtuin 3 (SIRT3) are essential for the regulation of metabolic processes in mammalian. Various metabolic disorders are related to SIRT1 and SIRT3 deficiencies. The kidney, brain, and heart have highest tissue levels of SIRT3. It is localized in the mitochondrial matrix, and it is necessary for enzymatic activity and expression of many mitochondrial proteins. Moreover, mitochondrial sirtuins reduce degree of myocardial ischemia-reperfusion injury, expansion of cardiac hypertrophy, and heart failure. Therefore, elevation in cardiac tissue levels of sirtuins for improvement of myocardial mitochondrial energetics is a novel approach in several cardiac disorders. Sirtuins are activated by low energy levels and stimulate energy production through their activation of transcription factors and enzymatic regulators of cardiac energy metabolism. Mitochondrial sirtuins preserve mitochondrial function by increasing mitochondrial metabolism, inhibiting ROS generation, decreasing apoptosis, controlling the quality of mitochondria, and increasing autophagy. Moreover, doxorubicin interferes with myocardial energetics; thus, a hopeful approach to reduce cardiotoxic effects of doxorubicin may be to target mitochondria and improve metabolic function. Because of the importance of sirtuin and CX43 in the cardiac function, the aim of this study was to investigate the role of connexins and sirtuins in doxorubicin-induced cardiotoxicity.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Safaei A, Sheibani M, Azizi Y. A Journey in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity with Emphasizing on the Role of Connexin 43 and Sirtuin-3. *Razi J Med Sci.* 2022;29(2):51-64.

***This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

مقدمه

سرطان یکی از رایج‌ترین علل مرگ و میر در جهان است که با رشد غیر طبیعی سلول همراه با احتمال گسترش آن به سایر نقاط بدن همراه است. برای جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی و کاهش احتمال گسترش آن‌ها درمان‌های مختلفی وجود دارد از جمله جراحی، رادیوتراپی، ژن‌درمانی، هورمون‌درمانی و شیمی‌درمانی. شیمی‌درمانی رایج‌ترین روش درمانی است که در اکثر مواقع همراه با درمان‌های دیگر انجام می‌شود. داروهایی که در شیمی‌درمانی به کار می‌روند می‌توانند به سلول‌های سالم نیز آسیب برسانند و عوارض جانبی ایجاد کنند. سمیت قلبی از جمله این عوارض است. یکی از انواع آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در درمان سرطان‌ها آنتراسایکلین‌ها، به ویژه دوکسوروبیسین است. آنتراسایکلین‌ها با مهار آنزیم توپوایزومراز ۲ مانع از جدا شدن دو رشته‌ی DNA شده و تکثیر سلولی را مهار می‌کنند.

اتصالات بین‌سلولی (اتصالات شکاف‌دار (Gap-junctions)) از مهم‌ترین ساختارها در سلول‌های عضله‌ی قلبی یا کاردیومیوسیت‌ها (Cardiomyocytes) هستند. ضرورت حضور اتصالات شکاف‌دار برای حفظ یکپارچگی انقباضات عضله‌ی قلبی، گسترش منظم موج تحریکی و تحریک الکتریکی غیر قابل انکار است. اتصالات شکاف‌دار مجاری بین سلول‌های مجاور را تشکیل می‌دهند که از زیرواحدهای پروتئین کانکسین (Connexin) تشکیل شده‌اند و امکان ارتباط مستقیم بین سلولی را فراهم می‌کنند. در یک قلب طبیعی ۳ ایزوفرم اصلی پروتئین کانکسین Cx40، Cx43 و Cx45 وجود دارد. Cx43 در میوکارد دهلیزها و بطن‌ها بیشترین بیان را دارند.

سیرتوئین‌ها یک رده‌ی پروتئینی هستند که تقریباً در تمامی گونه‌ها از باکتری تا پستانداران وجود دارند. فعالیت سیرتوئین با کنترل متابولیک، آپوپتوز، بقای سلول، پیشرفت التهاب و پیری مرتبط است. سیرتوئین ۳ به طور اختصاصی در ماتریکس میتوکندری موجود است و در هسته نیز دیده شده است، این پروتئین نقش مهمی در متابولیسم انرژی سلولی یا تنظیم ردوکس بازی می‌کند. موش‌های دارای نقص سیرتوئین ۳ علایم هیپرتروفی قلبی، افزایش در بیان مارکرهای استرس

قلبی، فیبروز و همچنین توانایی تحمل استرس اکسیداتیو کمتری در مقایسه با موش‌های طبیعی دارند. با توجه به اهمیت این پروتئین‌ها در قلب، در این مقاله بر آن شدیم به بررسی اهمیت و نقش کانکسین‌ها به ویژه کانکسین ۴۳ و سیرتوئین‌ها به خصوص سیرتوئین ۳ در سمیت قلبی بپردازیم.

سمیت قلبی

سرطان به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر در قرن حاضر است. استراتژی‌های مختلفی برای درمان سرطان وجود دارد از جمله جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی (۱). دوکسوروبیسین (Doxorubicin) (که با نام تجاری آدریامایسین (Adriamycin) هم شناخته می‌شود) یک آنتی‌بیوتیک از دسته‌ی آنتراسایکلین‌هاست که در شیمی‌درمانی سرطان استفاده می‌شود. این دارو در طیف وسیعی از سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، لوسمی لنفوبلاستیک حاد، لوسمی میلو بلاستیک و تومورهای جامد تأثیر گذار است. فعالیت درمانی دوکسوروبیسین از طریق فرآیندهای اتصال به DNA، مهار توپوایزومراز II و جلوگیری از سنتز DNA و RNA حاصل می‌شود (۳)، (۴). شیمی‌درمانی مورد استفاده در معالجه‌ی سرطان می‌تواند باعث مشکلاتی بیشتر از خود بیماری شود. اساس شیمی‌درمانی بر آسیب به فرآیندهای متابولیک سلول‌های سرطانی و تقسیم سلولی بنا شده است اما متأسفانه این اثر محدود به سلول‌های نئوپلاستیک نیست و در دستگاه گوارش، بافت طبیعی مغز استخوان، دستگاه تناسلی و فولیکول‌های مو مشاهده می‌شود (۴). یکی از اصلی‌ترین عوارض جانبی شیمی‌درمانی با دسته‌ی داروی آنتراسایکلین‌ها و به ویژه دوکسوروبیسین ایجاد سمیت سلولی است که در میوکارد قلب با نام سمیت قلبی شناخته می‌شود (۵). سمیت قلبی القا شده به واسطه دوکسوروبیسین یک عارضه‌ی وابسته به دوز است (۶).

آزمایش‌های سلولی و حیوانی نشان داد که مکانیسم سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین چند عاملی است اگرچه همواره استرس اکسیداتیو به عنوان علت اصلی سمیت قلبی در نظر گرفته شده است (۷). مکانیسم‌های اصلی شامل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS-Reactive

برای عملکرد سلول‌های تحرک‌پذیر الکتریکی مانند نورون‌ها، قلب و عضله‌ی صاف ضروری است (۱۳). این اتصالات همچنین اجازه می‌دهند گروهی از سلول‌ها به طور هماهنگ به یک لیگاند پاسخ دهند، اگرچه فقط تعدادی از آن‌ها دارای گیرنده‌ی این لیگاند باشند. اهمیت اتصالات شکاف‌دار در بسیاری از اندام‌ها اثبات شده است مثلاً ارتباط بین سلولی از طریق اتصالات شکاف‌دار برای فولیکولوژنز تخمدان در موش (۱۴) و یا پیام‌رسانی بین سلولی کلسیم از طریق اتصالات شکاف‌دار در سلول‌های گلیوما مورد نیاز است. حتی دیده شده عدم برقراری ارتباط سلولی مناسب به علت اتصالات شکاف‌دار معیوب می‌تواند در فرایند سرطان‌زایی نیز تأثیرگذار باشد (۱۵).

واحدهای ساختمانی اتصالات شکاف‌دار: کانکسین ۴۳ (Cx43)

در مهره داران، اتصالات شکاف‌دار توسط اعضای خانواده‌ی پروتئین‌هایی تشکیل می‌شود که به آن‌ها کانکسین گفته می‌شود. ۲۰ نوع کانکسین در انسان و موش بیان می‌شود. ژن‌های مربوطه با نمادی که با "GJ" شروع می‌شود (برای اتصال شکاف) مشخص می‌شود (۱۶).

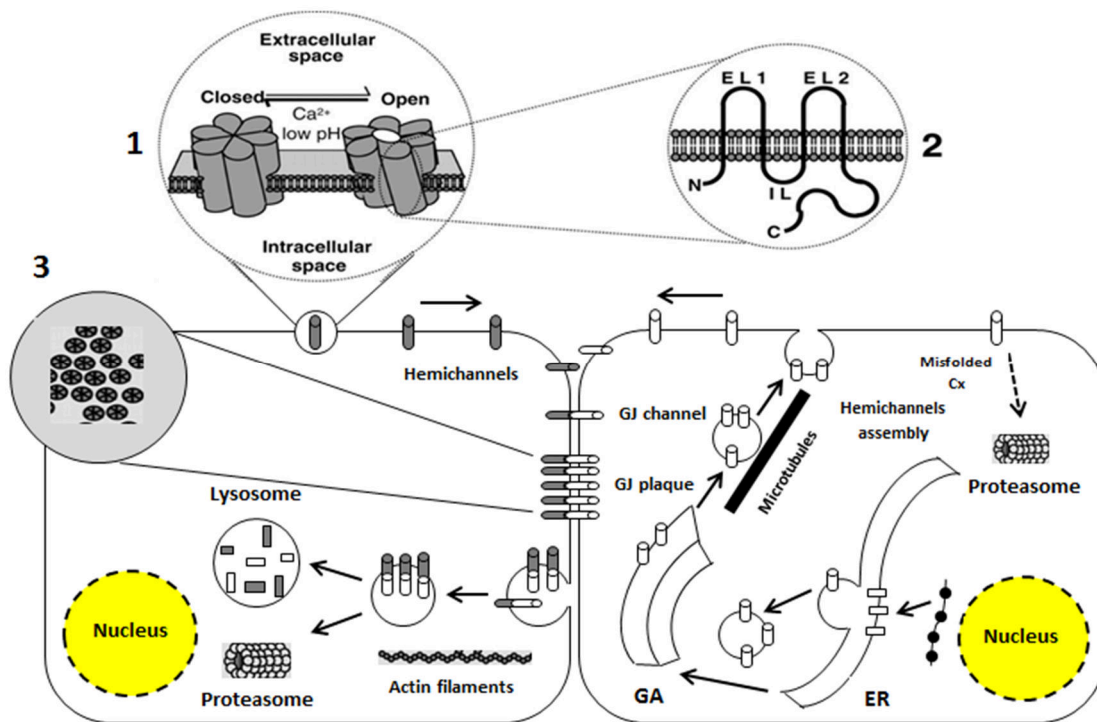
این اتصالات شکاف‌دار از یک همی‌کانال (Hemi-channels) به نام کانکسون (Connexon) متشکل از ۶ پروتئین عبور کننده از غشا یا همان کانکسین‌ها (Cx) تشکیل شده و با غشای سلول مقابل که همین ساختار را دارد ارتباط فیزیکی برقرار کرده و مسیر جریانات را شکل می‌دهند. در مهره‌داران، کانال‌های اتصالات شکاف‌دار از دو هگزامر پروتئین کانکسین تشکیل شده است که در اطراف یک منفذ مرکزی قرار دارند (۱۷). زیرواحد کانکسین یک پروتئین چهار بار عبوری از غشا (Four-transmembrane spanning protein) است که دارای دو حلقه‌ی خارج سلولی، یک حلقه‌ی سیتوپلاسمی و یک پایانه‌ی (N-terminal) N سیتوپلاسمی و همچنین یک پایانه‌ی (C-terminal) C سیتوپلاسمی است (۱۸).

مسیرهای رونویسی تا تخریب کانکسین‌ها
mRNA های تازه تولید شده‌ی (Nascent) کانکسین

(Oxygen Species) و آهن هستند. گونه‌های فعال اکسیژن تحت شرایط استرس اکسیداتیو القا شده توسط دوکسوروبیسین به وجود می‌آیند. همچنین قلب آنزیم‌های لازم برای پاک‌سازی این رادیکال‌های آزاد را ندارد. این عدم هماهنگی بین رادیکال‌های آزاد و آنزیم پاک‌سازی کننده و نیاز بالای قلب سبب می‌شود پراکسیداسیون لیپیدها صورت بگیرد که نتیجه‌ی آن آسیب قلبی در درمان با دوکسوروبیسین است (۸). دوکسوروبیسین همچنین سبب القای مرگ سلولی به واسطه‌ی نکروز، آپوپتوز و اتوفازی و فعال شدن ایمنی ذاتی می‌شود. این دارو سبب فعال شدن سیستم یوبی کویتین-پروتئازوم می‌شود که باعث تغییر در تعادل سیستم پروتئین برای پیش‌روی به سمت مراحل پیش آپوپتوز می‌شود (۵). علایمی همچون افزایش وزن قلب، گشاد شدن حفره‌های قلب و کاهش ضخامت دیواره‌ها و یا کاردیومیوپاتی ممکن است در مراحل پیشرفته‌ی سمیت قلبی دیده شوند (۹). الگوی آسیب قلبی توسط دوکسوروبیسین به دو دسته تقسیم می‌شود: (۱) از دست رفتن پیش‌رونده‌ی میوفیبریل‌ها که در نهایت تنها نوار Z باقی می‌ماند در این الگو تنوع در اندازه و شکل میتوکندری‌ها نیز دیده می‌شود (۱۰، ۲) الگوی آسیبی دوم سبب تخریب واکوئل‌ها، تورم و بهم آمیختگی شبکه‌ی آندوپلاسمی می‌شود (۱۱).

اتصالات شکاف‌دار

طی سال‌های گذشته مشخص شده است که سلول‌های موجود در بافت‌های سازمان یافته معمولاً سیستم‌هایی بهم پیوسته تشکیل می‌دهند که در محل اتصال آن‌ها، سلول‌ها می‌توانند بخشی از محتوای مولکولی خود را مبادله کنند (۱۲). ارتباط بین سلولی از طریق کانال‌های اتصالات شکاف‌دار برای هماهنگی عملکرد سلول‌ها در بافت‌های موجودات چند سلولی با امکان تبادل مستقیم یون‌ها و مولکول‌های کوچک از جمله پیام‌رسان‌های ثانویه (Second messengers) مانند Ca^{2+} ، اینوزیتول تری فسفات (IP3) (Inositol-trisphosphate)، نوکلئوتیدهای حلقه‌ی (Cyclic-nucleotides) و الیگونوکلئوتیدها (Oligonucleotides) بسیار مهم است. توانایی سلول‌های مجاور برای به اشتراک گذاشتن یون‌ها از طریق مسیرهای کم مقاومت



شکل ۱- مسیرهای رونویسی تا تخریب کانکسین‌ها (19). (۱) نیم کانال‌ها در حالت پایدار بین دو حالت ساختاری (باز و بسته) قرار دارند. (۲) توپولوژی کانکسین در غشای پلاسمایی. (۳) نمای روبه‌رو از پلاک اتصال شکاف‌دار در حال رشد. کانال‌های اتصال شکاف‌دار یا نیم کانال‌ها ممکن است در همه جا پویکوئیتینه شوند. وارد کردن یک پلاک اتصال شکاف با تشکیل یک حلقه‌ی حلقوی در سلول سمت چپ نشان داده شده است. این حلقه با رشته‌های اکتین ارتباط برقرار می‌کند و به سمت لیزوزوم‌ها و پروتازوم‌ها حرکت می‌کند جایی که در آن پروتئین‌ها تخریب می‌شود. کانکسین‌های نادرست و یا نیم کانال‌هایی که ممکن است توسط پروتازوم تخریب شوند، در گوشه‌ی سمت راست و بالای سلول در سمت راست نشان داده شده‌اند.

هسته را ترک می‌کنند و در شبکه‌ی آندوپلاسمی زبر (Rough Endoplasmic Reticulum) (RER) ترجمه می‌شوند (شکل ۱). کانکسین تازه سنتز شده تا می‌خورد و سپس با کانکسین‌های دیگر به صورت نیم کانال مجتمع می‌شود. در حالیکه اکثر نیمه کانال‌های متشکل از Cx26 و فقط برخی از نیمه کانال‌های متشکل از Cx43 به طور مستقیم به غشای پلاسمایی وارد می‌شوند، اکثر نیم کانال‌های ساخته شده از کانکسین‌های دیگر، از جمله Cx43 و تا حد کمی Cx26، مسیر برون ریز/ترشگی را دنبال می‌کنند، یعنی از دستگاه گلژی حرکت می‌کنند و از طریق میکروتوبول‌ها به صورت وزیکول به غشای پلاسمای منتقل می‌شوند (۱۹).

اتصالات شکاف‌دار؛ ساختارهایی پویا

اتصالات شکاف‌دار ساختارهای پویایی هستند و سلول‌ها می‌توانند با تغییر میزان بیوسنتز کانکسین،

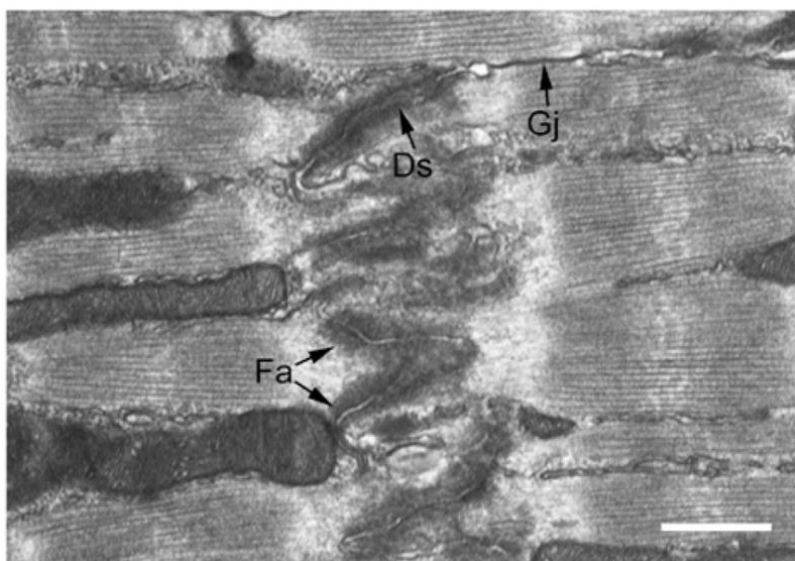
غشای سلول را به شبکه‌ی فیلامان‌های حدواسط لنگر می‌اندازند، اتصالات چسبنده‌ی فاسیا به واسطه‌ی اتصال غشای سلول به اکتین اسکلت سلولی باعث لنگر محکم سلول می‌شود. در مقابل این پیوندهای مکانیکی، اتصالات شکاف‌دار که کانال‌های پویایی از جنس کانکسین هستند قرار دارد (شکل ۱). کانال‌های اتصالات شکاف‌دار با تسهیل انتقال سریع پتانسیل‌های عمل بین سلول‌های مجاور، نقش اساسی در بافت‌های تحریک‌پذیر دارند. به عنوان مثال، همزمانی (Synchronization) در طول هر ضربان قلب توسط این کانال‌های یونی تنظیم می‌شود (۲۵).

در قلب عادی بزرگسالان، سه ایزوفرم اصلی کانکسین وجود دارد: Cx40، Cx43، Cx40 و Cx45. در میوسیت‌های دهلیزی، گره دهلیزی-بطنی، دسته‌ی هیس و سیستم هدایتی بطن بیان می‌شود. Cx45 عمدتاً در گره سینوسی-دهلیزی و گره دهلیزی-بطنی بیان می‌شود (۲۶). Cx43 فراوان‌ترین است و در میوسیت‌های دهلیزی و بطنی بیان می‌شود (۲۷). Cx43 در دستگاه گلژی الیگومریزه شده و پس از مونتاژ، از طریق اسکلت سلولی به غشای پلاسمایی منتقل می‌شود. پس از وارد شدن به غشای سلولی در منطقه‌ای که پلاک‌های GJ وجود دارند توسط یک مسیر وابسته به میکروتوبول، داینئین، β -کاتنین و N-کاده‌رین منتقل می‌شود (۲۸).

فسفوریل‌اسیون پس از ترجمه Cx43 و تشکیل اتصال شکاف‌دار، بازسازی و حساسیت آریتمی را نشان می‌دهد (۲۲).

اهمیت اتصالات شکاف‌دار در قلب

سیستم تحریک-هدایتی قلب تحریک کننده و هدایت‌کننده‌ی ایمپالس‌های الکتریکی در قلب است که ریتم قلب را تعیین می‌کنند. ضربان قلب در گره سینوسی-دهلیزی (SA) آغاز می‌شود و به گره دهلیزی-بطنی (AV) منتقل می‌شود، در آنجا انتشار ایمپالس به تأخیر می‌افتد تا زمان کافی برای انقباض دهلیز را فراهم کند. ایمپالس‌های الکتریکی از طریق سیستم هدایت بطنی که شامل دسته‌ی هیس، شاخه‌های دسته‌ای راست و چپ و الیاف پورکنژ است، گسترش می‌یابند تا موجب انقباض هماهنگ قلب شوند. اختلال در سیستم هدایتی قلب باعث اختلال در ریتم قلب می‌شود و مسئول بخش عمده‌ای از بیماری و مرگ و میر در انسان است (۲۳). یکی از ساختارهای حیاتی در عضله‌ی قلب دیسک‌های اینترکاله (Intercalated-disks (ICDs) هستند که به سه مجموعه‌ی عمده تقسیم می‌شوند: دسموزوم‌ها، اتصالات چسبنده‌ی فاسیا (Fascia adherens) و اتصالات شکاف‌دار (شکل ۲) (۲۴). دسموزوم‌ها اتصالات اصلی سلولی هستند که



شکل ۲- میکروگراف الکترونی از اجزای اصلی اتصالات در دیسک‌های اینترکاله‌ی قلب موش بالغ (۲۴). FA: محل اتصال فاسیا، Ds: دسموزوم و Gj: محل اتصالات شکاف‌دار. نوار سفید نمایانگر ۵۰۰ نانومتر است.

ایسکمی افزایش می‌یابد و آپوپتوز را تنظیم می‌کند. اخیراً گزارش شده است که Cx43 در میتوکندری در قلب موش، خوک و میوکارد بطن چپ انسان وجود دارد و ممکن است در محافظت قلبی حین فرایند مقاوم سازی آن در برابر ایسکمی، نقش داشته باشد (۳۴). Cx43 میتوکندری سطح پتاسیم ماتریکس را تعدیل می‌کند و در سوخت و ساز انرژی در قلب شرکت می‌کند (۳۵). Yue و همکارانش نشان داده‌اند که ورود یون پتاسیم، از طریق کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP میتوکندری (mitoKATP) (ATP-dependent K⁺ channels) موجب دیپلاریزاسیون میتوکندری در کاردیومیوسیت‌های مقاوم شده (Preconditioned-cardiomyocytes) می‌شود و این اثر با کاهش تولید ROS در میتوکندری و کاهش اندازه‌ی انفارکتوس همراه بود (۳۶). علاوه بر این Cx43 میتوکندری نقش مهمی در هومئوستاز کلسیم در ماتریکس دارد. در واقع، اضافه بار کلسیم میتوکندری با مسدود کردن کانال‌های تشکیل شده توسط Cx43 با Gap27 کاهش یافت (۳۷). تغییر در الگو و محل بیان Cx43 با افزایش سن و متناسب با جنسیت دیده شده است. در سلول‌های قلبی Cx43 در لایه‌ی درونی غشای میتوکندری نیز بیان می‌شود که نقش مهمی در مراحل پیش آپوپتوزی دارد. Cx43 نفوذپذیری غشای میتوکندری را به ویژه در جریان‌ات پتاسیمی افزایش می‌دهد. پس وجود این پروتئین در کاهش تشکیل ROS نقش مهمی ایفا می‌کند (۳۲).

۴۳ اثرات تجویز دوکسوروبیسین بر بیان کانکسین

گزارش‌های متعددی نشان می‌دهند که تغییر عملکرد میتوکندری مکانیسم اصلی است که توسط آن دوکسوروبیسین سمیت قلبی را القا می‌کند (۳۸). در حقیقت، به نظر می‌رسد سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین به علت تولید رادیکال‌های آزاد است که سبب اختلال در تنظیم کلسیم سلولی و نقص بیوانرژی در میتوکندری سلول‌های قلبی می‌شود (۳۹).

در مطالعه‌ی Michela و همکارانش گفته شده حتی یک تجویز کوتاه مدت دوکسوروبیسین می‌تواند تغییرات

اتصالات شکاف‌دار بیشتر در محل دیسک‌های اینترکاله قرار گرفته‌اند و در آنجا با اتصالات چسبنده (Adherens junctions) ارتباط مستقیمی برقرار می‌کنند و این سیستم امکان ارتباط بین سلولی در بافت قلبی-عروقی را فراهم می‌کند و موجب حفظ ریتم قلبی، تنظیم تون عروق و عملکرد اندوتلیال و همچنین تبادل متابولیک بین سلول‌های مجاور می‌شود (۲۹).

نقش کانکسین ۴۳ در بیماری‌های قلبی

در تصاویر رنگ‌آمیزی شده از قلب ارتباطی بین بیماری قلبی و تغییر الگوی طبیعی Cx43 وجود دارد. بعلاوه اهمیت اتصالات شکاف‌دار در بیماری‌های قلبی زمانی به اوج رسید که نشان داده شد آسیب شناسی‌های قلبی با تغییر در الگوی طبیعی Cx43 در میوکارد بطن همراه است (۳۰). پس از انفارکتوس میوکارد، Cx43 به جای اینکه در محل دیسک اینترکاله قرار بگیرد، در طرفین میوسیت‌ها پیدا شد. از آنجا که محل Cx43 برای هدایت طبیعی ضربانات در قلب طبیعی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، گمان می‌رود که این تغییر محل بیان Cx43 در تغییرات انتقال تحریک در قلب آسیب دیده نقش داشته باشد (۳۱). عملکردهای مختلفی از Cx43 در قلب بیان شده است از جمله نقش Cx43 در آریتمی ناشی از ایسکمی (Ischemia-induced arrhythmias)، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (Hypertrophic cardiomyopathy)، کاردیومیوپاتی ایسکمیک (Ischemic-cardiomyopathy). همچنین تغییر محل بیان Cx43 به سمت غشای جانبی (Lateralization) رویدادی رایج در تمام بیماری‌های قلبی-عروقی است که در واقع ریتم و هدایت غیر طبیعی دارند (۳۲). تغییرات Cx43 در ساختار یا تعداد می‌تواند باعث افزایش مقاومت کانال، تأخیر در هدایت عمودی، کاهش شدید سرعت هدایت و تغییرات مهم در هدایت در تمام جهات شود. این تغییرات منجر به بلوک هدایتی و ایجاد آریتمی می‌شود (۳۳).

نقش کانکسین ۴۳ در میتوکندری

مطالعات متعددی نشان می‌دهند که میزان Cx43 میتوکندری با برقراری مجدد جریان خون بعد از

پیام‌رسانی آپوپتوز می‌شود. دوکسوروبیسین باعث افزایش وابسته به دوز و زمان در ROS سیتوزولی و میتوکندریایی می‌شود. Cx43 میتوکندریایی مانع تجمع کلسیم در میتوکندری می‌شود و زمان دپولاریزاسیون را به تأخیر می‌اندازد. گزارش شده است که Cx43 میتوکندری می‌تواند از تشکیل منافذ نفوذپذیر میتوکندریایی جلوگیری و از این طریق از تورم میتوکندری، پارگی غشای بیرونی میتوکندری و آزاد شدن آپوپتوزن‌ها (Apoptogenic) جلوگیری کند (۴۴).

خانواده‌ی پروتئین‌های سیرتوئین

سیرتوئین یک خانواده‌ی پروتئین محافظت شده است که در تمامی مراحل زندگی در بدن یافت می‌شود. هر سیرتوئین با ۲۷۵ اسید آمینه دامنه‌ی هسته کاتالیزوری و همچنین توسط توالی‌های خاص پایانه‌ی N و یا پایانه‌ی C با طول‌های متغیر مشخص می‌شود. سیرتوئین‌ها به دلیل تأثیر خود بر فیزیولوژی پستانداران بسیار مورد توجه هستند، زیرا ممکن است اهداف جدیدی برای درمان بیماری‌های مرتبط با پیری و شاید افزایش طول عمر انسان فراهم آورند. خانواده‌ی سیرتوئین در پستانداران از هفت عضو SIRT1-7 تشکیل شده است. SIRT1، SIRT2 و SIRT3 به عنوان سیرتوئین‌های کلاس I شناخته می‌شوند، که تمامی سیرتوئین‌های مخمر و همچنین حداقل یکی از پروتئین‌های مرتبط با Sir2 در اکثر یوکاریوت‌ها در این گروه قرار می‌گیرند. اولین سیرتوئین شناخته شده، Sir2 از *Saccharomyces cerevisiae* بود، که نام این خانواده از آن گرفته شده است. Sir2 موجب نوترکیبی DNA ریپوزومی، خاموش شدن ژن، ترمیم DNA، طول عمر و پایداری کروموزومی می‌شود. این پروتئین به علت اثر بر تنظیم جفت‌گیری در ابتدا به نام تنظیم کننده‌ی جفت‌گیری نوع-۱ (MAR1) (for mating-type regulator) شناخته می‌شد. در انسان‌ها نیز همانند سایر پستانداران این هفت نوع سیرتوئین وجود دارد (۴۵).

سیرتوئین ۳ (SIRT3)

SIRT3 انسانی با طول کامل یک پروتئین ۴۴ کیلودالتونی با یک توالی پایانه‌ی N میتوکندریایی است

مهمی در هومئوستاز کلسیم و تغییرات بیان و لوکالیزاسیون Cx43 ایجاد کند. در این مطالعه همانند سایر اشکال کاردیومیوپاتی، در مدل تجربی کاردیومیوپاتی حاد ناشی از دوکسوروبیسین، بیان Cx43 به طور قابل توجهی کاهش یافت. در این مطالعه علاوه بر کاهش بیان Cx43، بیان Cx43 در میتوکندری به صورت فسفریله در Ser368 به طور قابل توجهی افزایش یافته است که این افزایش به مدت زمان درمان وابستگی دارد (۴۰).

گزارش شده است که قطع ارتباطات سلول به سلول از طریق اتصالات شکاف‌دار مکانیسم دفاعی است که توسط سلول‌ها برای جلوگیری از انتشار محرک‌های مضر اجرا می‌شود. به این رویداد گود ساماریتن (Good-Samaritan) می‌گویند. بنابراین می‌توانیم فرض کنیم که با کاهش بیان Cx43 و افزایش همزمان Cx43 فسفریله شده روی Ser368 در قلب موش‌های تحت درمان با دوکسوروبیسین مکانیسمی ایجاد شده است که سعی در دفاع از کاردیومیوسیت‌ها با جلوگیری از انتشار مولکول‌های مضر دارد. در مطالعه Michela افزایش mCx43 و افزایش همزمان Cx43 فسفریله شده در Ser368 دیده شد که این پدیده با کاهش تجمع یون کلسیم در میتوکندری همراه است (۴۱).

Pecoraro نشان داد که درمان با دوکسوروبیسین باعث کاهش معنی‌داری در مقدار Cx43 کل می‌شود، همچنین در موش‌هایی که یک تزریق دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند مشهود است. فسفوریل‌اسیون کانکسین نقش مهمی در تنظیم عملکرد بیولوژیکی دارد (۴۲). Cx43 به عنوان یک عامل محافظت کننده‌ی قلبی در برابر آسیب ناشی از دوکسوروبیسین در شرایط درون تنی عمل می‌کند. در صورت تجویز مزمن دوکسوروبیسین، کاهش بیان Cx40 همراه با اختلال عملکرد اندوتلیال وجود دارد (۴۳).

گزارش‌های متعدد نشان می‌دهند که افزایش محتوای میتوکندری از طریق افزایش جابجایی Cx43 از سیتوزول به میتوکندری با مکانیسم‌های متعددی رخ می‌دهد. اثرات قلبی سلولی دوکسوروبیسین ناشی از افزایش کلسیم میتوکندری و ROS است و منجر به استرس اکسیداتیو، نکروز سلولی و القای مسیره‌های

اهمیت سیرتوئین ۳ در قلب

SIRT3 در بافت‌هایی با گردش خون و فعالیت متابولیک بالا از جمله قلب بسیار بیان می‌شود. نشان داده شده است SIRT3 برای محافظت از کاردیومیوسیت‌ها در برابر مرگ سلولی ناشی از استرس و حفظ عملکرد انقباضی قلب در پاسخ به افزایش مزمن بار به دلیل سرکوب FOXO3a (Forkhead box O3) ناشی از استرس اکسیداتیو اهمیت دارد. همچنین گزارش شده است که عدم وجود SIRT3 با افزایش استیله شدن و جابجایی مکانی سیکلوفیلین D (Cyclophilin D) باعث باز شدن منافذ نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شود. مشاهدات نشان دهنده نقش کاهش فعالیت SIRT3 در اختلالات انرژی میتوکندری در قلب نارسا هستند (۴۹). در مقاله‌ی Koentges اهمیت SIRT3 در تنظیم سوخت و ساز بدن در میتوکندری در بافت‌های خارج از قلب نشان داده است. آن‌ها فرض کردند که SIRT3 ممکن است برای حفظ انرژی میتوکندری در قلب نیز مورد نیاز باشد. برای آزمایش این فرضیه آن‌ها انرژی میوکارد و عملکرد در موش‌های فاقد SIRT3 را بررسی کردند. دیده شد که SIRT3 برای حفظ عملکرد میتوکندری و قدرت انقباضی در قلب مورد نیاز است (۵۰).

اثرات تجویز دوکسوروبیسین بر SIRT3

اثرات محافظتی افزایش بیان SIRT3 در سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است از جمله در مطالعه‌ی Qiong Du دیده شد بیان SIRT3 پس از درمان با دوکسوروبیسین به طور وابسته به دوز، کاهش قابل توجهی یافت که منجر به افزایش سطح مربوط به پروتئین‌های استیله شد. به منظور بررسی اثر محافظت کننده‌ی قلبی SIRT3 در بدن، آن‌ها سه روز قبل از تجویز دوکسوروبیسین، یک مدل موش صحرایی با بیان بیش از حد SIRT3 آدنوویریوسی ایجاد کردند. عملکرد قلبی نشان دهنده‌ی نقش حفاظتی SIRT3 در سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین بود. بیان بیش از حد SIRT3 به خودی خود تأثیر معنی‌داری بر عملکرد اولیه قلب ندارد. تغییر شاخص‌هایی از جمله وزن قلب، کسر تخلیه و غیره نشان می‌دهد که درمان با دوکسوروبیسین باعث

و فرم دیگر آن یک فرم کوتاه ۲۸ کیلو دالتونی می‌باشد. هر دو نوع SIRT3 به دو فرم کوتاه و بلند بیان می‌شوند (۴۶). SIRT3 تأثیر قابل توجهی در متابولیسم انرژی میتوکندری و عملکرد دارد. SIRT1 فعالیت سرکوب تومور در پیری و سرطان‌های مرتبط با سندروم متابولیک دارد و SIRT3 نیز به عنوان سرکوبگر تومور شناخته شده است. در پستانداران SIRT3 در انواع مختلفی از بافت‌ها بیان شده است. مطالعات انجام شده با RT-PCR در بافت‌های مختلف موش، بیشترین بیان را در کلیه، مغز و قلب نشان داده و به دنبال آن کبد و بیضه، با بیان کمتر در ریه، تخمدان، طحال و تیموس وجود دارد. SIRT3 اولین سیرتوئین پستانداران بود که در میتوکندری شناسایی شد. محل آن در ماتریکس میتوکندری است و جدا شدن توالی سیگنال آن برای فعالیت آنزیمی ضروری است. در حالی که گزارش شده است که در موش SIRT3 منحصراً در میتوکندری وجود دارند، همچنین گزارش کرده‌اند که در قلب می‌توان SIRT3 را در میتوکندری، سیتوپلاسم و هسته مشاهده کرد (۴۷).

یکی از یافته‌های اساسی در سرطان این است که میزان بدخیمی در جمعیت پستانداران به طور نمایی به عنوان تابعی از سن افزایش می‌یابد. علاوه بر این، به خوبی مشخص شده است که اختلال در متابولیسم میتوکندری، که با افزایش ROS مشخص می‌شود، در پیری و سرطان مشاهده می‌شود. در این راستا، ژن‌هایی که بر طول عمر تأثیر می‌گذارند اخیراً در برخی مخمرها مشخص شده‌اند و هومولوگ‌های انسانی آن شامل خانواده‌ی سیرتوئین از پروتئین داستیلازها (Protein-deacetylases) هستند. جالب توجه است که سه مورد از هفت پروتئین سیرتوئینی شناخته شده به میتوکندری منتقل می‌شود که نشان می‌دهد ارتباطی بین سیرتوئین‌های میتوکندریایی، تئوری تأثیر رادیکال‌های آزاد بر پیری و سرطان زایی وجود دارد. بر اساس این نتایج فرض شده است که SIRT3 به عنوان یک پروتئین ضروری برای میتوکندری عمل می‌کند که عملکرد آن با تعدیل متابولیسم ROS بر پیری و سرطان‌زایی حاکم است (۴۸).

است. به جهت کاهش عوارض قلبی این دارو مطالعات فراوانی برای یافتن مکانیسم‌های دقیق سمیت قلبی آن انجام شده و به موفقیت‌هایی نیز دست پیدا کرده اند. از میان این مکانیسم‌ها می‌توان به فرآیندهای التهابی، افزایش فعالیت رادیکال‌های آزاد، تخریب DNA و اختلال در تنظیم یون‌های داخل سلولی اشاره کرد. از جمله اقداماتی که در بیماران شیمی درمانی برای کاهش سمیت قلبی دوکسوروبیسین صورت می‌گیرد تزریق داروی دکسرازوکسان می‌باشد که باعث کاهش رادیکال‌های آزاد تولید شده متعاقب مصرف دوکسوروبیسین می‌شود. با این حال هیچ درمان مطمئن و کاملی برای مهار سمیت قلبی این دارو وجود ندارد. علی‌رغم مطالعه گسترده بر مکانیسم‌های دخیل در عوارض این دارو، اثرات مخرب آن بر روی برخی از پروتئین‌های درون سلولی مانند سیرتوئین و کانکسین ۴۳ به خوبی مورد بررسی قرار نگرفته است و در واقع مطالعات در این زمینه محدود می‌باشد. با توجه به نقش مهم این دو پروتئین در سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین، شاید بتوان با بررسی سطوح قلبی این دو پروتئین با روش‌های آزمایشگاهی در بیماران تحت درمان با دوکسوروبیسین، محدودیت و عوارض مصرف این دارو را بهتر کنترل نمود. حتی با طراحی داروهایی که بر روی مسیرهای وابسته به این دو پروتئین اثر می‌گذارند، بتوان محدودیت‌های مصرف دوکسوروبیسین را کاهش داد.

نتیجه گیری

با توجه به مطالب ذکر شده و استفاده گسترده از دوکسوروبیسین و همچنین سمیت قلبی ناشی از این دارو، پیدا کردن همه‌ی ابعاد مکانیسم سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین دارای اهمیت می‌باشد. از مهمترین ساختارها و پروتئین‌هایی که تحت اثرات مخرب دوکسوروبیسین قرار می‌گیرند پروتئین‌های کانکسین ۴۳ و سیرتوئین‌ها هستند. نقش‌های متعدد این دو پروتئین در برقراری ارتباطات بین سلولی، بقای سلول‌های قلبی، حفظ عملکرد طبیعی میتوکندری و کمک به تنظیم متابولیسم سلول‌های قلبی در این مقاله مورد بحث قرار گرفته است. از طرفی دریافتیم که دوکسوروبیسین می‌تواند به صورت مستقیم یا غیر

هیپرتروفی میوکارد و اختلال عملکرد قلبی و کاهش ظرفیت سیستولی میوکارد می‌شود. تصاویر میکروسکوپ الکترونی از قلب، ناهنجاری میتوکندری و از دست دادن تمامیت ساختاری آن را در موش تحت درمان با دوکسوروبیسین نشان داد، در حالی که موش‌هایی که افزایش بیان SIRT3 داشتند حداقل آسیب میتوکندری را نشان دادند. موش‌های AdSIRT3 همچنین تنفس میتوکندری حفظ شده و کاهش آسیب mtDNA را نشان دادند. این نتایج نشان دادند که بیان بیش از حد SIRT3 می‌تواند قلب را در مقابل هیپرتروفی ناشی از دوکسوروبیسین و اختلال عملکرد میتوکندری در بدن محافظت کند (۵۱).

Coelho و همکارانش با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی خود پیشنهاد کردند که بیان بیش از حد SIRT3 سلول عضله‌ی قلب را در برابر قطعه‌قطعه شدن (Fragmentation) میتوکندری و استرس اکسیداتیو ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می‌کند. همچنین بیان بیش از حد SIRT3 از سلول‌های H9c2 در برابر مرگ سلولی ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می‌کند (۵۲). در مطالعه‌ی Vinodkumar B و همکارانش نتایج بدست آمده حاکی از این بود که SIRT3 از کاردیومیوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها در برابر صدمات ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می‌کند، در موش ترانسژنیک SIRT3 از هیپرتروفی قلبی و فیبروز ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می‌شود، موش ناکاوت شده SIRT3 پاسخ افزایش یافته در فشار خون قلبی را نشان می‌دهد، SIRT3 سلول‌ها را از آسیب mtDNA ناشی از دوکسوروبیسین محافظت می‌کند و SIRT3 با افزایش فعالیت ۸-اگزوگوانین-DNA گلیکوزیلاز (OGG1) (Oxoguanine DNA Glycosylase-8) آسیب‌های mtDNA را ترمیم می‌کند (۵۳).

محدودیت مطالعه بر روی سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین و نقش کانکسین ۴۳ و سیرتوئین

همانطور که در ابتدای این مطالعه ذکر شد دوکسوروبیسین استفاده وسیعی در انواع سرطان‌ها دارد به همین دلیل علی‌رغم داشتن عوارض متعدد مخصوصاً سمیت قلبی آن، استفاده از این ترکیب محدود نشده

meta-analysis of observational studies. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2013 Jul 4;10(4):302–14.

12. Loewenstein WR. Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel. Vol. 61, *Physiological reviews. Physiol Rev*; 1981. p. 829–913.

13. Goodenough DA, Paul DL. Gap junctions. Vol. 1, *Cold Spring Harbor perspectives in biology. Cold Spring Harb Perspect Biol*; 2009 Jul 1;1(1):a002576.

14. Ackert CL, Gittens JEI, O'brien MJ, Eppig JJ, Kidder GM. Intercellular Communication via Connexin43 Gap Junctions Is Required for Ovarian Folliculogenesis in the Mouse. 2001 May 15;233(2):258–70.

15. Charles AC, Naus CCG, Zhu D, Kidder GM, Dirksen ER, Sanderson MJ. Intercellular calcium signaling via gap junctions in glioma cells. *J Cell Biol.* 1992 Jul 1;118(1):195–201.

16. Beyer EC, Berthoud VM. Gap junction gene and protein families: Connexins, innexins, and pannexins. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2018 Jan 1;1860(1):5–8.

17. Evans WH, Martin PEM. Molecular Membrane Biology Gap junctions: structure and function (Review) Gap junctions: structure and function (Review) Introduction and historical perspective. *Mol Membr Biol.* 2002;19(2):121–36.

18. Söhl G, Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family. Vol. 62, *Cardiovascular Research. Oxford Academic*; 2004. p. 228–32.

19. Aez JCS, Berthoud VM, Mar' M, Brañes MC, Brañes B, Agust' A, et al. Plasma Membrane Channels Formed by Connexins: Their Regulation and Functions. 2003 Oct;83(4):1359–400.

20. Leithe E, Mesnil M, Aasen T. The connexin 43 C-terminus: A tail of many tales. Vol. 1860, *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes. Elsevier B.V.*; 2018. p. 48–64.

21. Solan JL, Lampe PD. Spatio-temporal regulation of connexin43 phosphorylation and gap junction dynamics. Vol. 1860, *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes. Elsevier B.V.*; 2018. p. 83–90.

22. Remo BF, Qu J, Volpicelli FM, Giovannone S, Shin D, Lader J, et al. Phosphatase-Resistant gap junctions inhibit pathological remodeling and prevent arrhythmias. *Circ Res.* 2011 Jun 10;108(12):1459–66.

23. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: Cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 2013;14:529–41.

24. Sheikh F, Ross RS, Chen J. Cell-Cell Connection to Cardiac Disease. Vol. 19, *Trends in Cardiovascular Medicine. NIH Public Access*; 2009. p. 182–90.

25. SEVERS NJ. Pathophysiology of Gap Junctions in Heart Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994

مستقیم باعث کاهش بیان یا تخریب این دو پروتئین شود. در نتیجه هدف قرار دادن این پروتئین‌ها می‌تواند راهکارهای درمانی مناسب‌تر و موثرتر را جهت کاهش سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین در اختیار پزشکان قرار دهد.

References

1. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Malcolm Walker J, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017 Feb 1;31(1):63–75.

2. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. Vol. 17, *Chemistry and Biology. Cell Press*; 2010. p. 421–33.

3. Weiss RB. The anthracyclines: Will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol.* 1992 Dec 1;19(6):670–86.

4. Redd WH, Rosenberger PH, Hendler CS. Controlling Chemotherapy Side Effects. *Am J Clin Hypn.* 1982 Oct;25(2–3):161–72.

5. Shi Y, Moon M, Dawood S, Mcmanus B, Liu PP. Mechanisms and management of doxorubicin cardiotoxicity Main topic/CME. *Herz.* 2011;36:296–305.

6. Li DL, Hill JA. Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy. Vol. 71, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology. Academic Press*; 2014. p. 54–61.

7. Mobaraki M, Faraji A, Zare M, Dolati P, Ataei M, Dehghan Manshadi HR. Molecular mechanisms of cardiotoxicity: A review on the major side-effects of doxorubicin [Internet]. Vol. 79, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. OMICS International*; 2017. p. 335–44.

8. Sun J, Sun G, Cui X, Meng X, Qin M, Sun X. Myricitrin Protects against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Counteracting Oxidative Stress and Inhibiting Mitochondrial Apoptosis via ERK/P53 Pathway. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2016 Jan 1;2016.

9. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RCJ, Gansler TS, Holland JF, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine, 6th edition.* 2003.

10. Hershman D, Eisenberger A, ... JW-J of C, 2007 undefined. Doxorubicin, cardiac risk factors and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse b-cell non-Hodgkin's lymphoma. 2007.25.18_suppl.9050

11. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and

May 1;5(5):462–75.

26. Jansen JA, van Veen TAB, de Bakker JMT, van Rijen HVM. Cardiac connexins and impulse propagation. Vol. 48, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Academic Press; 2010. p. 76–82.

27. Lampe PD, Lau AF. The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication. Vol. 36, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Pergamon; 2004. p. 1171–86.

28. Sáez JC, Schalper KA, Retamal MA, Orellana JA, Shoji KF, Bennett MVL. Cell membrane permeabilization via connexin hemichannels in living and dying cells. *Experimental Cell Research*. Academic Press Inc; 2010;316:2377–89.

29. Nambara C, Kawasaki Y, Yamasaki H. Role of the cytoplasmic loop domain of Cx43 in its intracellular localization and function: Possible interaction with cadherin. In: *Journal of Membrane Biology*. Springer; 2007. p. 63–9.

30. Popolo A, Pecoraro M, Pinto A. Effect of adenosine on isoproterenol-induced hypertrophy in vitro. a preliminary study. *Arch*. 2014;1:121–6.

31. Duffy HS. The molecular mechanisms of gap junction remodeling. *Hear Rhythm*. 2012 Aug;9(8):1331–4.

32. Michela P, Velia V, Aldo P, Ada P. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases. Vol. 768, *European Journal of Pharmacology*. Elsevier; 2015. p. 71–6.

33. Li L, Shang H, Fang P, Liao Y, Tao H. Hypericin protects against doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy in rats via down-regulating expression of Cx43 and inhibiting of TNF- α , ET-1, BNP. Vol. 9, *Int J Clin Exp Med*. 2016.

34. Boengler K, Schulz R, Heusch G. Connexin 43 signalling and cardioprotection. Vol. 92, *Heart*. BMJ Publishing Group Ltd; 2006. p. 1724–7.

35. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. Vol. 152, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2015. p. 63–82.

36. Soetkamp D, Nguyen TT, Menazza S, Hirschhäuser C, Hendgen-Cotta UB, Rassaf T, et al. S-nitrosation of mitochondrial connexin 43 regulates mitochondrial function. *Basic Res Cardiol*. 2014 Aug 13;109(5):1–19.

37. Srisakuldee W, Makazan Z, Nickel BE, Zhang F, Thliveris JA, Pasumarthi KBS, et al. The FGF-2-triggered protection of cardiac subsarcolemmal mitochondria from calcium overload is mitochondrial connexin 43-dependent. *Cardiovascular research*. 2014 Jul 1;103(1):72–80.

38. Green PS, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2002 Oct 9;1588(1):94–101.

39. Wallace KB. Adriamycin-induced interference

with cardiac mitochondrial calcium homeostasis. In: *Cardiovascular Toxicology*. Springer; 2007. p. 101–7.

40. Pecoraro M, Rodríguez-Sinovas A, Marzocco S, Ciccarelli M, Iaccarino G, Pinto A, et al. Cardiotoxic effects of short-term doxorubicin administration: Involvement of connexin 43 in calcium impairment. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 11;18(10).

41. Pecoraro M, Rodríguez-Sinovas A, Marzocco S, Ciccarelli M, Iaccarino G, Pinto A, et al. Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Connexin 43 in Calcium Impairment. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 11;18(10):2121.

42. Pecoraro M, Ciccarelli M, Fiordelisi A, Iaccarino G, Pinto A, Popolo A. Diazoxide Improves Mitochondrial Connexin 43 Expression in a Mouse Model of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 7;19(3):757.

43. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. From the Cardiotoxic Mechanisms to Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007 Mar;49(5):330–52.

44. Pecoraro M, Sorrentino R, Franceschelli S, Del Pizzo M, Pinto A, Popolo A. Doxorubicin-Mediated Cardiotoxicity: Role of Mitochondrial Connexin 43. *Cardiovasc Toxicol*. 2015 Oct 26;15(4):366–76.

45. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: Insights into their biological function. Vol. 404, *Biochemical Journal*. 2007. p. 1–13.

46. Schwer B, North BJ, Frye RA, Ott M, Verdin E. The human silent information regulator (Sir)2 homologue hSIRT3 is a mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase. *J Cell Biol*. 2002 Aug 19;158(4):647–57.

47. Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO, et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: Physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev*. 2012 Jul 1;92(3):1479–514.

48. Park S-H, Ozden O, Jiang H, Cha YI, Pennington JD, Aykin-Burns N, et al. Sirt3, Mitochondrial ROS, Ageing, and Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2011 Sep 23;12(9):6226–39.

49. Ahn BH, Kim HS, Song S, In HL, Liu J, Vassilopoulos A, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 23;105(38):14447–52.

50. Koentges C, Pfeil K, Schnick T, Wiese S, Dahlbock R, Cimolai MC, et al. SIRT3 deficiency impairs mitochondrial and contractile function in the heart. *Basic Res Cardiol*. 2015 Jul 1;110(4):1–20.

51. Du Q, Zhu B, Zhai Q, Yu B. Sirt3 attenuates doxorubicin-induced cardiac hypertrophy and mitochondrial dysfunction via suppression of Bnip3. *Am J Transl Res*. 2017;9(7):3360–73.

52. Coelho AR, Martins TR, Couto R, Deus C,

Pereira C V., Simões RF, et al. Berberine-induced cardioprotection and Sirt3 modulation in doxorubicin-treated H9c2 cardiomyoblasts. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2017 Nov 1;1863(11):2904–23.

53. Pillai VB, Bindu S, Sharp W, Fang YH, Kim G, Gupta M, et al. Sirt3 protects mitochondrial DNA damage and blocks the development of doxorubicin-induced cardiomyopathy in mice. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2016 Apr 15;310(8).