



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Cancerresistens hos den afrikanska nakenråttan (*Heterocephalus glaber*)

Maja Öhlin

*Uppsala
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen, 15 hp
Delnummer i serien: 2018:92*

Cancerresistens hos den afrikanska nakenråttan (*Heterocephalus glaber*)

Cancer resistance in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*)

Maja Öhlin

Handledare: Johan Lundqvist, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

Examinator: Maria Löfgren, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF)

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:92

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: nakenråtta, *Heterocephalus glaber*, fysiologi, cancer, tumör, neoplasi, cancerresistens

Keywords: naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*, physiology, cancer, tumor, neoplasm, cancer resistance

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	2
Inledning	3
Frågeställningar:	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	3
<i>Heterocephalus glaber</i>	3
Termoreglering.....	3
Levnadssätt.....	4
Respiration och oxidativ stress.....	5
Djurets långa livslängd.....	6
Kan nakenråttan få cancer?	6
High-molecular-mass hyaluronan	7
α 2-makroglobulin.....	7
Cellulärt skydd mot toxiner	8
p53 och Nrf2.....	8
Diskussion	9
Litteraturförteckning.....	11

SAMMANFATTNING

Nakenrättan (*Heterocephalus glaber*) är ett däggdjur som lever hela sitt liv under jord i eusociala kolonier i östra Afrika. Den är jordens mest långlivade gnagare med en maximal livslängd på över 30 år, vilket är häpnadsväckande i jämförelse med 4 år hos en mus i samma storlek. Den nakna gnagaren har, utöver sin avsaknad av päls, en bristande förmåga till termoreglering. Med en kroppstemperatur på omkring 30–32°C och en mycket värmestabil livsmiljö, får den problem med termoregleringen redan när temperaturen i omgivningen börjar närma sig 15°C och nakenrättan liknar i just det avseendet mer en ödla än ett typiskt däggdjur.

Nakenrättan är dock anmärkningsvärd i många andra avseenden. Den klarar upp till 18 minuter av anoxi, den är väldigt smärttålig och under de första cirka 75% av livet verkar den inte åldras överhuvudtaget; den är mycket motståndskraftig mot många av de vanligaste tecknen på åldrande och åldersrelaterade sjukdomarna. De är även fertila upp i hög ålder och uppvisar en ovanligt låg grad av gendifferentiering de första 20 åren av sina liv. Största fokus i denna litteraturstudie ligger på nakenrättans resistens mot cancer.

Innan februari 2016 fanns inga dokumenterade fall av tumörutveckling hos nakenrättor, trots att djuren forskats på och observerats extensivt i många år. Forskningen har kommit fram till ett antal olika skäl till nakenrättans cancerresistens. I denna litteraturstudie nämns bland annat dess höga produktion kombinerat med låg nedbrytning av den extracellulära stödjemolekylen hyaluron, en molekyl som dessutom är 5 gånger så stor hos nakenrättan som hos mus. Nakenrättan har även uppvisat höga nivåer av $\alpha 2$ -makroglobulin och ett antal integriner inblandade i celladhesion; något som påverkar såväl migration och adhesion som invasion hos både normala celler och cancerceller.

Fibroblasterna hos nakenrättan är betydligt mer resistenta mot många toxiner än vad musens är. Det har dessutom visat sig att de vid exponering av gentoxiner kan gå in i temporär vilofas och därmed undvika att föra vidare skadat DNA. Denna förmåga hade inte mössens fibroblaster i försöket. Nakenrättan uppvisar dessutom basala nivåer av p53 som är 50 gånger större än de hos mus. Under gentoxisk exponering ökar nivåerna dessutom betydligt mer än vad musens gör. Detta betyder att de förmodligen har ett bättre skydd mot cancer på cellnivå, då p53 reglerar till exempel vilofas och apoptos. Även av Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor), ett protein inblandat i cellens antioxidativa skydd, har nakenrättan uppvisat höga nivåer. Nrf2 har visats vara inblandat i kroppens skydd mot en rad sjukdomar, bland annat cancer. De höga nivåerna av Nrf2 kan även vara en förklaring till nakenrättans resistens mot toxiner.

Om man vill använda sig av nakenrättans mekanismer mot åldrande och tumörutveckling i framtida forskning, så finns där ingen brist på underlag för det. Mekanismerna är många och samverkar i många fall med varandra, vilket gör det hela något komplext. Men det finns ingen tvekan om att nakenrättans fysiologi kan vara till stor hjälp för framtida forskning, och kanske kan den en dag bidra till ett längre och friskare liv för såväl oss människor som för våra husdjur.

SUMMARY

The naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*) is a fascinating eusocial, subterranean mammal living in East Africa. The world's longest living rodent has a maximum life span of over 30 years. A remarkable number when compared to a mouse of similar size, with a maximum life span of about 4 years. The naked mole-rat, in addition to its lack of fur, has a poor thermoregulatory capacity. In fact, with a body temperature of around 30–32°C and an extremely thermostable habitat, it has difficulty managing thermoregulation even at temperatures approaching 15°C. In that regard, this rodent more closely resembles a reptile than a typical mammal.

Even so, the naked mole-rat is remarkable in various other aspects. They can sustain up to 18 minutes of anoxia and they are extraordinarily resistant to pain. They also do not seem to age at all during at least the first 75% of their lives, being unusually resistant to most common signs of aging and age-related diseases. Naked mole-rats remain fertile for most of their lives and during their first 20 years they show very little sign of gene differentiation. The main focus of this literature study is on the resistance to cancer in the naked mole-rat.

Prior to February of 2016 there were no reported cases of tumors in naked mole-rats, despite the fact that they had been extensively studied for many years. Researchers have discovered several causes for cancer resistance in the naked mole-rat. This literature study mentions the extracellular molecule hyaluronan, which is about 5 times bigger in this animal than it is in the mouse. The naked mole-rat has also been shown to have higher levels of both α 2-makroglobulin and a number of integrins involved in cell adhesion; something which has an impact on the migration, adhesion and even invasion of both regular cells as well as cancer cells. Naked mole-rat fibroblasts have a very high tolerance to several toxins compared to the fibroblasts of mice. In addition, when exposed to genotoxins the fibroblasts of naked mole-rats have been shown to enter temporary senescence until any DNA damage is repaired, an ability that mouse fibroblasts lacked.

The base levels of p53 have been found to be 50 times higher in naked mole-rats than in mice. Furthermore, these base levels of p53 exhibit a considerably larger increase during exposure to genotoxins than do the ones in mice, implying a more elaborate cellular protection against tumor development. In these experiments, researchers also found higher levels of the protein Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor) in the naked mole-rat. Nrf2 has a proven part in the defense against many common diseases including cancer. The high levels of Nrf2 may also provide an explanation to the apparent tolerance to various toxins in these animals.

For anyone who wishes to do further research in the fields of longevity and cancer on the naked mole-rat, pre-conditions are great. There is a ton of material on its remarkable physiology, including its longevity and cancer resistance. There are numerous underlying mechanisms to these qualities in the naked mole-rat, of which many seem to be cooperating; making it all a bit complex. However, the possibilities of this animal being of great importance in future scientific research are undeniable. And perhaps one day the naked mole-rat may contribute to a longer and healthier life for us humans as well as for our pets.

INLEDNING

Nakenråttan är ett djur som länge fascinerat forskare världen över. Den mest långlivade gnagaren på jorden trotsar allt man tidigare sett hos däggdjur gällande livslängd och verkar dessutom vara i stort sett befriad från de flesta åldersrelaterade åkommor och fysiologiska nedsättningar (Edrey *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2011; Lewis & Buffenstein, 2016). De kan överleva utan syre i upp till 18 minuter (Park *et al.*, 2017), är extremt smärttåliga (Park *et al.*, 2003; LaVinka *et al.*, 2009) och verkar i princip inte kunna få cancer (Kim *et al.*, 2011; Tian *et al.*, 2013). Nakenråttan är en art som skiljer sig väldigt mycket på många sätt från andra, inklusive sina närmaste släktingar (Maina *et al.*, 1992; Goldman *et al.*, 1999). Vad är det som gör den så speciell och hur kan dess fysiologiska och biologiska egenskaper hjälpa oss i forskningen mot åldersrelaterade sjukdomar som cancer?

Denna litteraturstudie ämnar sammanfatta en del av den kunskap som forskningen frambringt gällande det mycket speciella däggdjur som är nakenråttan. Kännedomen kring vad som ligger bakom deras långa livslängd, tålighet mot smärta och syrefattiga miljöer, samt hur det kommer sig att de verkar resistent mot många av de vanligaste åldersrelaterade sjukdomarna inklusive cancer, är allt sådant som kan vara av stor vikt i vidare forskning och bekämpning av diverse olika sjukdomar.

Frågeställningar:

- ❖ Vad är en nakenråtta?
- ❖ Vad är det som gör deras fysiologi så speciell?
- ❖ Vilka bidragande faktorer har man hittat till deras resistens mot cancer?
- ❖ Kan dessa faktorer vara av nytta i framtida forskning?

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till denna studie erhöles via databaserna Web of Science, PubMed och Google Scholar. Även reviewartiklar samt vetenskapliga artiklar och rapporter har använts för att finna ytterligare referenser.

Sökfraser som ("naked mole-rat" OR "*heterocephalus glaber*") har använts i kombination med exempelvis (physiology OR "physical trait*") eller (oxygen OR "carbon dioxide" OR respirat*). Vid sökandet efter cancerrelaterade artiklar användes ("naked mole-rat" OR "*heterocephalus glaber*") tillsammans med bland annat sökorden (cancer OR neoplas* OR tumour).

LITTERATURÖVERSIKT

Heterocephalus glaber

Termoreglering

Nakenråttan (*Heterocephalus glaber*) (se Figur 1.) är en underjordiskt levande gnagare i familjen mullvadsgnagare (*Bathyergidae*) som är ungefär lika stor som en mus och som lever i delar av östra Afrika (Jarvis, 1981; O'Connor *et al.*, 2002). Nakenråttor har en kroppstemperatur på omkring 30–32°C. De är endoterma men har förmodligen den mest ineffektiva termoregleringen av alla däggdjur (McNab 1966), vilket innebär att deras

kroppstemperatur är mer eller mindre beroende av temperaturen omkring dem. Deras termoregulatoriska egenskaper är, förutom det faktum att de är nakna och därmed dåligt isolerade, betydligt sämre än vad som kan väntas av en gnagare av deras storlek (McNab, 1966; Withers & Jarvis, 1980). Särskilt med tanke på just avsaknaden av päls (Goldman *et al.*, 1999). Termoregleringen fungerar någorlunda ner till 20°C, i vissa fall ner till 15°C, men vid lägre temperaturer än så får nakenråttan svårigheter att hålla sin kroppstemperatur (McNab, 1966). Detta tros vara en effekt av att de lever i en väldigt termostabil miljö i sina hålor i den östafrikanska öknen och att de helt enkelt inte har ett behov av sagda egenskaper (Johansen *et al.*, 1976; Withers & Jarvis, 1980). I ett försök gjort av McNab (1966) uppmättes nakenråttans kroppstemperatur till endast 12,5°C vid en exponering av 10°C under 2 timmar. Vid denna kroppstemperatur blev kroppen stel och nakenråttan kunde ligga ned på sidan eller stå med tre ben i marken och hålla upp det fjärde. Nakenråttan har dessutom en väldigt långsam metabolism och liknar i detta avseende mer en ödla än ett typiskt däggdjur i samma storlek (McNab, 1966), även om de har en metabolisk kapacitet likt andra däggdjur (Withers & Jarvis, 1980).



Figur 1. Naked mole-rat av Meghan Murphy, Smithsonian's National Zoo (2011) (CC BY 2.0)

Levnadssätt

Nakenråttor är eusociala och lever i stora kolonier om upp till 300 individer med endast en reproducerande hona, som ibland kallas drottning, och ett fåtal reproducerande hanar (Faulkes *et al.*, 1990; Jarvis *et al.*, 1994). Dessa individer undertrycker reproduktionsförmågan hos övriga individer i kolonin genom så kallad socialt inducerad infertilitet (Faulkes *et al.*, 1990). Hos honorna inhiberas gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) från hypothalamus och därmed även sekretionen av luteiniserande hormon (LH) från adenohipofysen, vilket får som följd att ovulation uteblir hos dessa honor. Detta är reversibelt, har man även visat, då tre infertila honor i ett försök snabbt erhöill en normal ovulationscykel och även snart kunde bli

dräktiga efter att de separerats från kolonins drottning och sammanförts med hanar (Faulkes *et al.*, 1990). Studier har även visat att nakenrättan verkar ha ett system där grupper av individer inom kolonierna delas in i så kallade kaster, likt de hos eusociala insekter. Vilket kast en individ hamnar i avgörs av dess dominans jämfört mot övriga individer (Withers & Jarvis, 1980; Buffenstein *et al.*, 1991; Jarvis *et al.*, 1994). Ett kast utmärks av en grupp individer som utför särskilda, bestämda uppgifter under en längre tidsperiod och som ibland även skiljer sig morfologiskt från övriga kaster (Wilson, 1979). Inom nakenrättornas kolonier finns arbetarrättor, som bidrar med sysslor som födosökande och bobyggnad. Där finns icke arbetande rättor, bland vilka hanarna verkar ha som roll att para kolonins enda reproduktivt aktiva hona, drottningen, och rättorna inom detta kast hjälper också till att ta hand om ungarna. I övrigt har de icke arbetande rättorna en betydligt större kropps massa än arbetarna och de verkar bland annat även ha som roll att bokstavligen lägga sig på hög och sova, varpå nakenrättor från andra kast kan ansluta sig (Jarvis, 1981). Detta beteende har som funktion att spara på den avsevärda energi som annars går åt till termoreglering hos djuren (Withers & Jarvis, 1980).

Respiration och oxidativ stress

Om deras termoreglerande förmåga är undermålig, så är deras respiratoriska egenskaper betydligt mer utvecklade. Nakenrättans tolerans mot stigande koldioxidhalter i luften är högre än hos de flesta däggdjur och påminner om den hos djupdykande däggdjur som sälar och bävrar (McNab, 1966). Deras underjordiska livsmiljö är rik på koldioxid och ammoniak och fattig på syre; en miljö där en vanlig råtta eller mus inte skulle klara sig speciellt länge (Fang *et al.*, 2014), och där koldioxidkoncentrationer på 7–8% och syrekoncentrationer ner till 13–14% uppmätts inuti hålor (Hayward, 1966). Nakenrättor klarar av så höga halter av koldioxid som 10% innan de börjar uppvisa flyktbeteende, hyperventilation eller tecken på acidosis (Park *et al.*, 2017). Park *et al.* (2017) visade också att nakenrättan klarar av en exponering av en koldioxidkoncentration på 80% (20% syre) under 5 timmar utan att det ger dödlig effekt. Likaså klarade försökets samtliga fyra nakenrättor att vara helt utan syre i upp till 18 minuter, varpå de kunde återhämta sig utan neurologiska effekter. Detta till skillnad från de fyra mössen, som i samma försök klarade av att vara utan syre i genomsnitt 45 sekunder efter vilket ingen av dem lyckades återhämta sig. Vid sökandet efter en förklaring till dessa resultat fann man att nakenrättans lever, njurar och blod under anoxin (syrebristen) uppvisade väldigt höga nivåer av fruktos och sukros. I mössen fann man ingen sådan ökning. I nakenrättans anoxiska hjärna fann man dessutom en fosforylerad form av fruktos, ett tecken på att djuren använt fruktos som drivmedel i glykolysen vid anaerob metabolism. Att använda fruktos i metabolismen är något som är unikt för arten och förklarar hur de kan klara sig så länge utan syre (Park *et al.*, 2017).

Nakenrättans eminenta anpassning till ett liv i djupa, underjordiska hålor kan även ha fler förklaringar. I försök har nakenrättans hemoglobin (Hb) visats ha en betydligt större syrebindningsförmåga än Hb hos mus, både vid 30°C och 37°C (Johansen *et al.*, 1976), något som givetvis underlättar när syrehalterna är låga. Vid en elektronmikroskopisk och morfologisk undersökning av nakenrättans lungor upptäckte Maina *et al.* (1992) att nakenrättans lungor skiljer sig från de hos en nära släkting, *Tachyoryctes splendens*, som mer påminner om andra däggdjurs. Nakenrättans lungor är underutvecklade med en tjockare blod-luftbarriär och en allmänt betydligt mindre yta för diffusion i det respiratoriska systemet, ett tecken på att de är

väl anpassade till ett liv fullkomligt under jord. Nakenråttan har också visats vara väldigt smärttålig mot bland annat höga halter av ammoniak och koldioxid. Inte så att deras nerver är mindre känsliga eller att de postsynaptiska effekterna är mindre, utan det handlar snarare om att de naturligt saknar de neuropeptider som är associerade med kemosensoriska C-nervfibrer (dessa finns bland annat i huden och i trigeminalnerven) och som annars triggar ett obehag och flyktbeteende exempelvis vid inhalation av höga halter koldioxid eller ammoniak (Park *et al.*, 2003; LaVinka *et al.*, 2009). När det gäller oxidativ stress är nakenråttans β -aktin exceptionellt resistent, har studier visat. β -aktin är en del av cellens cytoskelett och bidrar till cellens motilitet, struktur och form. Denna resistens mot oxidativ stress i cellerna hos nakenråttan tros vara en bidragande faktor till djurets långa livslängd (Fang *et al.*, 2014).

Djurets långa livslängd

Det är nämligen så att nakenråttan lever bra mycket längre än vad som är normalt för ett däggdjur i samma storlek. Faktum är att de lever längst av alla gnagare, med en maximal livslängd som överskrider 30 år (Kim *et al.*, 2011; Lewis & Buffenstein, 2016). Nakenråttans maximala livslängd är därmed fem gånger så lång som man med allometri som redskap kan förvänta sig av en gnagare med samma kroppsmassa (Edrey *et al.*, 2011; Buffenstein *et al.*, 2018). Som jämförelse har en mus i samma storlek som nakenråttan en maximal livslängd på cirka 4 år (Turturro *et al.*, 1999). De verkar heller inte visa några som helst tecken på åldrande under åtminstone sina första 75% av livet, där de bland annat bibehåller fysisk aktivitet, metabolism och reproduktiv förmåga upp i höga åldrar. Inte heller ser man att vare sig mortaliteten eller den åldersrelaterade morbiditeten skiljer sig något vidare mellan individer i olika åldrar under dessa år (Edrey *et al.*, 2011; Lewis & Buffenstein, 2016; Buffenstein, 2008). Vid sekvensering av nakenråttans genom utförd av Kim *et al.* (2011) såg man att väldigt få gener visade tecken på differentiering mellan en 4-årig och en 20-årig nakenråtta, något som skiljer arten från andra däggdjur.

Ännu en bidragande faktor som har visats hänga ihop med livslängd och åldrande är de yttersta delar av de linjära kromosomerna som kallas telomerer. Vid varje DNA-replikation, då det sker en ny celledelning, förkortas oundvikligen telomererna eftersom DNA-polymeraset inte kan replikera hela vägen till kromosomens ände, något som begränsar antalet delningar hos varje cell och därmed dess livslängd. När cellen inte kan dela sig längre går den in i ett slags irreversibel vilofas. Detta är något som inte sker i vare sig stamceller eller cancerceller på grund av enzymet telomeras, som verkar genom att bibehålla telomerernas längd vid varje delning (Edrey *et al.*, 2011; Ferrier, 2014). Vid sekvenseringen av nakenråttans genom kunde Kim *et al.* (2011) även visa på en förändring i funktionen hos just telomeras hos djuren. De fann dels en gen, TEP1, som kodar för en komponent till telomeras. De fann även en annan gen, TERF1, som kodar för ett protein som ingår i ett större komplex, vilket hjälper till att både forma och skydda telomerer och som därmed tros vara en bidragande faktor i regleringen av längden hos telomererna. Dessa fynd skulle kunna vara en orsak till artens långa livslängd, men även vara inblandad i dess resistens mot cancer.

Kan nakenråttan få cancer?

Till skillnad från labbråttor och -möss, där 70% av de naturliga dödsfallen hos djuren är cancerrelaterade (Ikeno *et al.*, 2005), verkade det länge som om nakenråttan överhuvudtaget

inte kunde få cancer. Trots omfattande observationer av stora kolonier under många års tid lyckades man inte påvisa ett enda fall av neoplasier (Kim *et al.*, 2011; Tian *et al.*, 2013). De första två fallen av cancer hos nakenråtta dokumenterades dock i februari 2016. Det handlade om ett subkutant adenocarcinom hos en 22-årig hane respektive ett neuroendokrint carcinom i magsäcken hos en 20-årig hane (Delaney *et al.*, 2016). I och med denna artikel stod det för första gången klart att nakenråttan faktiskt är kapabel till att utveckla cancer, även om det fortfarande är något som relativt sett är mycket sällsynt. Detta gör dock inte den avsevärda resistens de trots allt har mot cancer mindre relevant (Delaney *et al.*, 2016; Kurz *et al.*, 2017).

High-molecular-mass hyaluronan

Ett svar på frågan varför nakenråttan är så resistent mot cancer kan finnas i en molekyl som återfinns i nästan all stödjevävnad och i lederna hos alla djur. Hyaluronmolekylen består av en mycket lång glykosaminoglykankedja och är en av de vanligaste komponenterna i det extracellulära matrixet (ECM), där den har som funktion att fylla ut utrymmen mellan celler och ge skydd mot mekaniskt tryck i vävnader och leder (Alberts *et al.*, 2015). Hyaluronet (HA) bildas av fibroblaster i ECM och hos just nakenråttan har man funnit att fibroblasterna utsöndrar HA med ungefär fem gånger så stor molekylmassa som den hos en människa eller mus, så kallad *high-molecular-mass hyaluronan* (HMM-HA). Dessutom ackumuleras HMM-HA i större utsträckning i ECM, bland annat på grund av en mer stabil syntes och en låg aktivitet hos nakenråttans HA-nedbrytande enzymer (HYAL2) (Tian *et al.*, 2013). I ett försök utfört av Tian *et al.* (2013) kunde man visa att celler från nakenråtta där HA eliminerats, genom antingen inhibering av HA-syntas eller stimulering av HYAL2, obehindrat kunde utveckla maligna neoplasier i nakenmöss.

HMM-HA har även visats vara inblandat i vad som på engelska kallas *contact inhibition* (CI). CI är en viktig del i kroppens cancerbekämpning som bygger på att celler gör ett uppehåll i cellcykeln och går in i vilofas då cellerna kommer i kontakt med varandra eller med ECM (Seluanov *et al.* 2009), ett tecken på att en neoplasi håller på att bildas. HMM-HA spelar en roll i detta genom att signalera via sin receptor CD44 och därmed inducera CI (Tian *et al.* 2013), en mekanism som dessutom råkar vara extra känslig hos just nakenråttan. I försök har man nämligen visat att fibroblaster från nakenråtta går in i vilofas mycket tidigare än vad musens gör (Seluanov *et al.* 2009), ett fenomen som forskarna själva valt att kalla *early contact inhibition* (ECI). En slutsats blev att nakenråttan evolutionärt kan ha utvecklat en större HA-molekyl och en minskad aktivitet av HYAL2 för att det gav en mer elastisk hud, något som är fördelaktigt när man lever i trånga underjordiska hålor. Men som ett resultat av detta utvecklades även en resistens mot neoplasier (Tian *et al.*, 2013).

α 2-makroglobulin

I december 2017 publicerades en rapport av Kurz *et al.* där man undersöker den breda proteinasinhhibitorn α 2-makroglobulin (α 2M) samt några integriner inblandade i celladhesion. Samtliga av dessa har nakenråttan, jämfört med både människor och viltstammar av möss, visat sig uttrycka höga nivåer av (Yu *et al.*, 2011; Thieme *et al.*, 2015). α 2M är en ligand till *low density lipoprotein receptor-related protein 1* (LRP1, även känt som CD91), vilket reglerar cytoskelettet och därmed kontakter med ECM, cellmigration och celladhesion med mera. Följaktligen har LRP1 även en inverkan på migration och invasion hos tumörceller (Kurz *et al.*,

2017). Kurz *et al.* (2017) fann i sina försök bland annat att liganden $\alpha 2M$ interfererade med viktiga signalvägar i tumörcellerna, signalvägar som har att göra med exempelvis cellproliferation, angiogenes och invasion av vävnader. Resultaten från studien pekar på att $\alpha 2M$ spelar en viktig roll i reglering på cellulär nivå i hela kroppen och så även i cancerceller. Blodkoncentrationen av $\alpha 2M$ har visats minska stadigt med ålder hos människa (Birkenmeier *et al.*, 2003), något som kan förklara varför vår risk att utveckla cancer ökar drastiskt då vi blir äldre (Kurz *et al.*, 2017). Detta gäller som bekant även våra husdjur. Nakenråttans jämförelsevis signifikant högre blodnivåer av $\alpha 2M$ kan vara en förklaring till både deras cancerresistens och långa livslängd och $\alpha 2M$ kan absolut visa sig vara av stor vikt i forskningen mot cancer (Kurz *et al.*, 2017).

Cellulärt skydd mot toxiner

Något som nakenråttan har gemensamt med andra långlivade djur är att de är resistenta mot ett stort antal toxiner. Jämfört med mus, vars maximala livslängd bara uppnår en bråkdel av nakenråttans, uppvisade nakenråttans fibroblaster i ett försök värden på LD50 för olika toxiner som var ända upp till 20 gånger större. Eftersom de var generellt mer resistenta mot samtliga prövade toxiner än fibroblaster från mus, bör nakenråttan alltså ha bättre mekanismer för cellförsvar och/eller cellcykelreglering. I försöken fann forskarna just att nakenråttornas celler efter exponering för toxiner i mindre utsträckning gick in i irreversibel vilofas, något som tyder på att deras celler klarar av ogynnsamma förhållanden bättre än vad mössens gör. Försöket tittade även på förmågan till proliferation hos celler från bägge arter efter exponering av toxinet bromdeoxiuridin, ett ämne som inkorporeras i DNA och som därför brukar användas som biologisk markör. Här såg forskarna ytterligare en skillnad mellan mössen och nakenråttorna; bland mössens celler var där färre som överlevde, men de få celler som klarade sig gick mer eller mindre omedelbart in i cellcykelns S-fas. Med andra ord började de överlevande cellerna snart att replikera, även om de toxiska effekterna på genomet inte hunnit repareras ännu. Bland nakenråttornas celler, däremot, fann man att efter exponeringen var andelen celler i S-fas betydligt lägre; ett tecken på att cellerna gjort ett uppehåll i cellcykeln och gått in i temporär vilofas. Nakenråttans celler är alltså inte bara generellt mer resistenta mot toxiner. Som respons på gentoxin kan de också gå in i vilofas till dess skadorna är reparerade, något som avsevärt minskar risken för att mutationer ska föras vidare i proliferationen (Lewis *et al.*, 2012).

p53 och Nrf2

I samma försök, utfört av Lewis *et al.* (2012), uppmättes dessutom hos nakenråttan en ökning av p53 på 15 gånger de basala nivåerna under den gentoxiska exponeringen. Detta var en enorm ökning gentemot den hos mus, vilken nådde som mest 5 gånger de basala, särskilt med tanke på att de basala nivåerna hos nakenråttan från början var 50 gånger så höga som musens (Lewis *et al.*, 2012). P53 är ett genreglerande protein som spelar en viktig roll i reglering av cellcykeln. Den stimulerar nämligen transkriptionen av ett annat protein, p21, som inhiberar cellens inträde i cellcykeln. Därmed har p53 också en funktion av att stimulera irreversibel vilofas och apoptos vid skador på DNA, vilket verkar vara den viktigaste funktionen i den individuella cellens skydd mot cancer (Alberts *et al.*, 2015).

En annan molekyl som nakenråttan uttryckte höga nivåer av gentemot mus var *nuclear factor erythroid 2-related factor* (Nrf2) (Lewis *et al.*, 2012). Nrf2 är inblandad i cellens skydd mot

oxidanter, exempelvis *reactive oxygen species* (ROS), genom att det reglerar uttrycket av gener som kodar för ett stort antal metaboliserande enzymer och signalsubstanser inblandade i antioxidation (Ma, 2013). Ett exempel på ett enzym som induceras av Nrf2 är glutation-S-tranferas som katalyserar syntesen av reducerat glutation (GSH), vilket i sin tur kan kemiskt oskadliggöra väteperoxid (H₂O₂) via reducering (Ma, 2013; Ferrier, 2014). Därmed är Nrf2 en viktig komponent i kroppens skydd mot en stor mängd sjukdomar och toxiska effekter som involverar oxidation. Genom dess reglering av oxidanter och antioxidant-signalering påverkar Nrf2 även funktioner som autofagi, stamcellsreglering och apoptos (Ma, 2013). Det har även visats att knockoutmöss med Nrf2 utslaget (Nrf2^{-/-}) är mer mottagliga för exempelvis cancer, inflammationer och neurodegeneration (Kensler, 2007). I fibroblasterna hos en vilande nakenråtta kunde Lewis *et al.* (2012) mäta nivåer av Nrf2 som var tre gånger så höga som de hos mössen, samt en liknande skillnad i Nrf2-inducerade enzymer. Dessa nivåer kan vara en förklaring till varför nakenråttornas fibroblaster uppvisar en så mycket högre tolerans mot toxiner än vad mössens gör.

Det finns dokumenterat att p53 inhiberar transkriptionen av Nrf2 då det skett en DNA-skada i cellen, förmodligen dock snarare genom att inhibera de gensegment som Nrf2 verkar på än att inhibera Nrf2 i sig självt, något som tros beror på att en intracellulär ackumulering av ROS krävs för att den p53-inducerade apoptosen ska kunna fullföljas (Faraoni *et al.*, 2006). Även om den exakta mekanismen bakom är aningen oklar så misstänker man att p53 och Nrf2 samverkar i att förebygga cancer (Lewis *et al.*, 2012). Hur som helst är både p53 och Nrf2 molekyler som är starkt sammankopplade med tumörsuppression. Och det faktum att den cancerresistenta och långlivade nakenråttan innehar mycket höga nivåer av dem båda utgör ytterligare bevis för teorin att de båda skyddar cellen mot cancerutveckling genom påverkan på cellcykeln och att de kanske även har en samverkan med varandra (Lewis *et al.*, 2012).

DISKUSSION

Nakenråttan är utan tvekan en väldigt speciell gnagare, mycket väl anpassad till ett liv helt under jord. Det som nog är mest förbluffande med djuret är det faktum att de inte verkar åldras och att frekvensen av åldersrelaterade åkommor inte verkar öka alls under större delen av djurets liv (Edrey *et al.*, 2011; Lewis & Buffenstein, 2016; Buffenstein, 2008). De förblir fertila i princip livet och de lever dessutom 5 till 8 gånger längre än en mus i samma storlek (Edrey *et al.*, 2011; Buffenstein *et al.*, 2018). Olika artiklar har gått tillväga på lite olika sätt vid beräkning av olika djurs maximala livslängd, men de har alla använt sig av Gompertz mortalitetslag som grund, en lag som bygger på att mortaliteten ökar exponentiellt med åldern (Riggs, 1993). Denna lag utarbetades för att beskriva människans åldrande, men har visat sig vara applicerbar på de flesta däggdjur (Riggs, 1993; Buffenstein *et al.*, 2018). Dock verkar den inte gå att tillämpa på nakenråttan (Buffenstein *et al.*, 2018), ett djur som lever oerhört länge för sin storlek och som inte åldras nämnvärt under åtminstone de första 75% av sitt liv (Lewis & Buffenstein, 2016). Några av de mekanismer som ligger bakom djurens långa liv och långsamma åldrande skulle kunna vara av stort intresse inom forskning för att förlänga livet och även ungdomen hos människan i framtiden.

Nakenråttans avancerade resistens mot cancer och tumörutveckling är dock kanske särskilt intressant. Här har bland annat nakenråttans förmåga till early contact inhibition (ECI) lyfts

fram, något som understöds ytterligare av djurets höga nivåer av HMM-HA. Kanske kan dessa ovanligt stora hyaluronmolekyler på något vis i framtiden användas inom cancerforskningen, eller kanske kan man dra nytta av de signalvägar som leder till nakenrättans ECI? Nakenrättans höga nivåer av $\alpha 2M$, ett protein som interfererar bland annat med tumörers tillväxt och invasion, kan också vara av vikt i framtida forskning (Kurz *et al.*, 2017). Om man på något vis kunde påverka de med åldern sinande nivåerna av $\alpha 2M$ i blodet hos människa (Birkenmeier *et al.*, 2003), skulle det måhända kunna ge påverkan på såväl vår livslängd som vår benägenhet att utveckla cancer?

Fibroblasternas förmåga att hos nakenrättan gå in i vilofas vid DNA-skador känns kanske lite mindre möjlig att applicera på oss människor eller på andra djur (Lewis *et al.*, 2012). En faktor som möjliggör denna process är p53, ett protein som reglerar cellcykeln vid skador på arvsmassan och som därmed har tumörsuppressiva egenskaper. P53 finns även i andra däggdjur, inklusive oss människor, med skillnaden att nakenrättan uppvisar oerhört höga nivåer av proteinet och särskilt under gentoxisk inverkan (Lewis *et al.*, 2012). Dessa fynd är kanske snarare ett verktyg för att öka förståelsen för de mekanismer som ligger bakom kroppens egen cancerresistens, men skulle absolut kunna ge kunskaper eller nya infallsvinklar som i framtiden kan användas i utvecklingen av nya cancerbehandlingar.

Nakenrättans ovan nämnda egenskaper, bland många fler, gör den till ett djur som är väldigt populärt att forska på och underlaget är därmed stort, med en växande uppsjö vetenskapliga artiklar som rör det mesta som har med dess fysiologiska mekanismer att göra. Där finns långt mer än vad som fick rum i denna litteraturstudie och det fanns inga problem med att hitta svar till frågeställningarna. Många menar att en stor mängd av nakenrättans fysiologiska egenskaper kan vara användbara i forskningen mot diverse sjukdomar och därför har forskare i många år sökt efter de egenskaper och mekanismer som hänger ihop med nakenrättans långa livslängd och tumörresistens. Ofta är det samma mekanismer som genom samverkan leder till båda delar och det bör sägas att alla mekanismer som ger en ökad cancerresistens hos djuren förlänger också deras livslängd, men att det inte alltid är tvärtom (Lagunas-Rangel & Chávez-Valencia, 2017).

Tillgång till föregående material är alltså inget problem om man vill forska vidare om nakenrättans fysiologiska egenskaper och där finns även en hel del underlag att använda i forskning om cancer och åldrande. Något som är viktigt om man vill göra framsteg inom cancerforskningen med nakenrättans fysiologiska mekanismer som grund, är att lägga fokus på sådant som faktiskt kan tillämpas på oss människor och vår vardag. Finns det exempelvis möjlighet att utveckla nya läkemedel baserade på tumörsuppressiva mekanismer på cellnivå hos nakenrättan?

Sammanfattningsvis vad gäller nakenrättans resistens mot cancer och åldrande är det många faktorer som samverkar och även om det hela är komplext finns där mycket som kan gynna framtida forskning. Kanske kan denna hårlösa gnagare bidra till ett längre och friskare liv för oss människor i framtiden – och i förlängningen även för våra husdjur?

LITTERATURFÖRTECKNING

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2015). *Molecular Biology of the Cell*. 6 uppl. New York: Garland Science
- Birkenmeier, G., Müller, R., Huse, K., Forberg, J., Gläser, C., Hedrich, H., Nicklisch, S. & Reichenbach, A. (2003). Human α 2-Macroglobulin: Genotype-Phenotype Relation. *Experimental Neurology*, Vol. 184 (1), ss. 153-161. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00110-9](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00110-9)
- Buffenstein, R. (1991). Is the Naked Mole Rat *Heterocephalus glaber* an Endothermic yet Poikilothermic Mammal? *Journal of Thermal Biology*, Vol. 16 (4), ss. 227-232. [https://doi.org/10.1016/0306-4565\(91\)90030-6](https://doi.org/10.1016/0306-4565(91)90030-6)
- Buffenstein, R. (2008). Negligible Senescence in the Longest Living Rodent, the Naked Mole-Rat: Insights From a Successfully Aging Species. *Journal of Comparative Physiology*, Vol. 178 (4), ss. 439-445. <https://doi.org/10.1007/s00360-007-0237-5>
- Buffenstein, R., Ruby, J. G. & Smith, M. (2018). Naked mole-rat mortality rates defy Gompertzian laws by not increasing with age. *eLife Sciences Magazine*. DOI: 10.7554/eLife.31157.
- Delaney, M. A., Ward, J. M., Walsh, T. F., Chinnadurai, S. K., Kerns, K., Kinsel, J. & Treuting, P. M. (2016). Initial Case Reports of Cancer in Naked Mole-Rats (*Heterocephalus glaber*). *Veterinary Pathology*, Vol. 53 (3), ss. 691-696. <https://doi.org/10.1177/0300985816630796>
- Edrey, Y. H., Hanes, M., Pinto, M., Mele, J. & Buffenstein, R. (2011). Successful Aging and Sustained Good Health in the Naked Mole Rat: A Long-Lived Mammalian Model for Biogerontology and Biomedical Research. *ILAR Journal*, Vol. 52 (1), ss. 41-53. <https://doi.org/10.1093/ilar.52.1.41>
- Fang, X., Seim, I., Huang, Z., Gerashchenko, M. V., Xiong, Z., Turanov, A. A., Zhu, Y., Lobanov, A. V., Fan, D., Yim, S. H., Yao, X., Yang, L., Lee, S. G., Kim, E. B., Bronson, R. T., Šumbera, R., Buffenstein, R., Zhou, X., Krogh, A., Park, T. J., Zhang, G., Wang, J. & Gladyshev, V. N. (2014). Adaptations to a Subterranean Environment and Longevity Revealed by the Analysis of Mole Rat Genomes. *Cell Reports*, Vol. 8 (5), ss. 1354-1364. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.07.030>
- Faraoni, R., Vergara, P., Di Marzo, D., Pierantoni, M. G., Napolitano, M., Russo, T & Cimino, F. (2006). p53 Suppresses the Nrf2-Dependent Transcription of Antioxidant Response Genes. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 281, ss. 39776-39784. DOI: 10.1074/jbc.M605707200
- Faulkes, C. G., Abbott, D. H. & Jarvis, J. U. M. (1990). Social Suppression of Ovarian Cyclicity in Captive and Wild Colonies of Naked Mole-Rats, *Heterocephalus glaber*. *The journal of the Society for Reproduction and Fertility*, Vol. 88, ss. 559-568. DOI: 10.1530/jrf.0.0880559
- Ferrier, D. R. (2014). *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 6 uppl. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Goldman, B. D., Goldman, S. L., Lanza, T., Magaurina, A. & Mauricea, A. (1999). Factors Influencing Metabolic Rate in Naked Mole-Rats (*Heterocephalus glaber*). *Physiology and Behavior*, Vol. 66 (3), ss. 447-459. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00306-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00306-0)
- Hayward, J. S. (1966). Abnormal Concentrations of Respiratory Gases in Rabbit Burrows. *Journal of Mammalogy*, Vol. 47 (4), ss 723-724. DOI: 10.2307/1377912
- Ikeno, Y., Hubbard, G. B., Lee, S., Richardson, A., Strong, R., Diaz, V. & Nelson, J. F. (2005). Housing Density Does Not Influence the Longevity Effect of Calorie Restriction. *The Journals of Gerontology: Series A*, Vol. 60 (12), ss. 1510-1517. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.12.1510>

- Jarvis, J. U. M. (1981). Eusociality in a Mammal: Cooperative Breeding in Naked Mole-Rat Colonies. *Science*, Vol. 212 (4494), ss. 571-573. Tillgänglig: <http://www.jstor.org/stable/1686202> [2018-02-14]
- Jarvis, J. U. M., O'Riain, M. J., Bennett, N. C. & Sherman, P. W. (1994). Mammalian Eusociality: A Family Affair. *Trends in Ecology and Evolution*, Vol. 9 (2), ss. 47-51. [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(94\)90267-4](https://doi.org/10.1016/0169-5347(94)90267-4)
- Johansen, K., Lykkeboe, G., Weber, R. E. & Maloiy, G. M. O. (1976). Blood Respiratory Properties in the Naked Mole Rat *Heterocephalus Glaber*, a Mammal of Low Body Temperature. *Respiration Physiology*, Vol. 28 (3), ss. 303-314. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(76\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0034-5687(76)90025-6)
- Kensler, T. W. (2007). Cell Survival Responses to Environmental Stresses Via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol. 47, ss. 89-116. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>
- Kim, E. B., Fang, X., Fushan, A. A., Huang, Z., Lobanov, A. V., Han, L., Marino, S. M., Sun, X., Turanov, A. A., Yang, P., Yim, S. H., Zhao, X., Kasaikina, M. V., Stoletzki, N., Peng, C., Polak, P., Xiong, Z., Kiezun, A., Zhu, Y., Chen, Y., Kryukov, G. V., Zhang, Q., Peshkin, L., Yang, L., Bronson, R. T., Buffenstein, R., Wang, B., Han, C., Li, Q., Chen, L., Zhao, W., Sunyaev, S. R., Park, T. J., Zhang, G., Wang, J. & Gladyshev, V. N. (2011). Genome Sequencing Reveals Insights into Physiology and Longevity of the Naked Mole Rat. *Nature*, vol. 479, ss. 223-227. DOI: 10.1038/nature10533
- Kurz, S., Thieme, R., Amberg, R., Groth, M., Jahnke, H.-G., Pieroh, P., Horn, L.-C., Kolb, M., Huse, K., Platzer, M., Volke, D., Dehghani, F., Buzdin, A., Engel, K., Robitzki, A., Hoffmann, R., Gockel, I. & Birkenmeier, G. (2017). The Anti-Tumorigenic Activity of A2M – A Lesson From the Naked Mole-Rat. *PLoS ONE*, Vol. 12 (12): e0189514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189514>
- Lagunas-Rangel, F. A. & Chávez-Valencia, V. (2017). Learning of Nature: The Curious Case of the Naked Mole Rat. *Mechanisms of Aging and Development*, Vol. 164, ss. 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.04.010>
- LaVinka, P. C., Brand, A., Landau, V. J., Wirtshafter, D. & Park, T. J. (2009). Extreme Tolerance to Ammonia Fumes in African Naked Mole-Rats: Animals that Naturally Lack Neuropeptides from Trigeminal Chemosensory Nerve Fibers. *Journal of Comparative Physiology A*, 195: 419. <https://doi.org/10.1007/s00359-009-0420-0>
- Lewis, K. N., Mele, J., Hornsby, P. J. & Buffenstein, R. (2012). Stress Resistance in the Naked Mole-Rat: The Bare Essentials – A Mini-Review. *Gerontology*, Vol. 58 (5), ss. 453-462. <https://doi.org/10.1159/000335966>
- Lewis, K. N. & Buffenstein, R. (2016). The Naked Mole-Rat: A Resilient Rodent Model of Aging, Longevity and Healthspan. I: M. Kaeberlein & G.M. Martin, *Handbook of the Biology of Aging*, 8 uppl. London: Elsevier.
- Ma, Q. (2013). Role of Nrf2 in Oxidative Stress and Toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol. 53, ss. 401-426. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140320>
- Maina, J. N., Maloiy, G. M. O. & Makanya, A. N. (1992). Morphology and Morphometry of the Lungs of Two East African Mole Rats, *Tachyoryctes splendens* and *Heterocephalus glaber* (Mammalia, Rodentia). *Zoomorphology*, Vol. 112 (3), ss. 167-179. DOI: 10.1007/BF01633107
- McNab, B. K. (1966). Metabolism of Fossorial Rodents – A Study of Convergence. *Ecology*, Vol. 47 (5), ss. 712-733. DOI: 10.2307/1934259

- Murphy, M. (2011). *Naked mole-rat* [fotografi]. Tillgänglig: <https://www.flickr.com/photos/nationalzoo/7652091500/in/album-72157630765241266/> (Licens <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/>) [2018-03-13]
- O'Connor, T. P., Lee, A., Jarvis, J. U. M. & Buffenstein, R. (2002). Prolonged Longevity in Naked Mole-Rats: Age-Related Changes in Metabolism, Body Composition and Gastrointestinal Function. *Comparative Biochemistry and Physiology*, Vol. 133 (3), ss. 835-842. [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(02\)00198-8](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(02)00198-8)
- Park, T. J., Comer, C., Carol, A., Lu, Y., Hong, H.-S. & Rice, F. L. (2003). Somatosensory Organization and Behavior in Naked Mole-Rats: II. Peripheral Structures, Innervation, and Selective Lack of Neuropeptides Associated with Thermoregulation and Pain. *The Journal of Comparative Neurology*, Vol. 465 (1), ss. 104-120. DOI: 10.1002/cne.10824
- Park, T. J., Reznick, J., Peterson, B. L., Blass, G., Omerbašić, D., Bennett, N. C., Kuich, P. H. J. L., Zasada, C., Browe, B. M., Hamann, W., Applegate, D. T., Radke, M. H., Kosten, T., Lutermann, H., Gavaghan, V., Eigenbrod, O., Bégay, V., Amoroso, V. G., Govind, V., Minshall, R. D., Smith, E. St. J., Larson, J., Gotthardt, M., Kempa, S. & Lewin, G. R. (2017). Fructose-Driven Glycolysis Supports Anoxia Resistance in the Naked Mole-Rat. *Science*, Vol. 356 (6335), ss. 307-311. DOI: 10.1126/science.aab3896
- Riggs, J. E. (1993). Aging, Genomic Entropy and Carcinogenesis: Implications Derived From Longitudinal Age-Specific Colon Cancer Mortality Rate Dynamics. *Mechanisms of Ageing and Development*, Vol. 72 (3), ss. 165-181. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(93\)90098-C](https://doi.org/10.1016/0047-6374(93)90098-C)
- Seluanov, A., Hine, C., Azpurua, J., Feigenson, M., Bozzella, M., Mao, Z., Catania, K. C. & Gorbunova, V. (2009). Hypersensitivity to Contact Inhibition Provides a Clue to Cancer Resistance of Naked Mole-Rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 106 (46), ss. 19352-19357. DOI: 10.1073/pnas.0905252106
- Thieme, R., Kurz, S., Kolb, M., Debebe, T., Holtze, S., Morhart, M., Huse, K., Szafranski, K., Platzer, M., Hildebrandt, T. B., Birkenmeier, G. (2015). Analysis of Alpha-2 Macroglobulin from the Long-Lived and Cancer-Resistant Naked Mole-Rat and Human Plasma. *PLoS ONE*, Vol. 10 (6): e0130470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130470>
- Tian, X., Azpurua, J., Hine, C., Vaidya, A., Myakishev-Rempel, M., Ablava, J., Mao, Z., Nevo, E., Gorbunova, V. & Seluanov, A. (2013). High-Molecular-Mass Hyaluronan Mediates the Cancer Resistance of the Naked Mole Rat. *Nature*, Vol. 499, ss. 346-349. DOI: 10.1038/nature12234
- Turturro, A., Witt, W. W., Lewis, S., Hass, B. S., Lipman, R. D. & Hart, R. W. (1999). Growth Curves and Survival Characteristics of the Animals Used in the Biomarkers of Aging Program. *The Journals of Gerontology*, Vol. 54 (11), ss. B495-B501. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.11.B492>
- Wilson, E. O. (1979). The Evolution of Caste Systems in Eusocial Insects. *Proceedings in the American Philosophical Society*, Vol. 123 (4), ss. 204-210. Tillgänglig: <http://www.jstor.org/stable/986579> [2018-02-14]
- Withers, P. C. & Jarvis, J. U. M. (1980). The Effect of Huddling on Thermoregulation and Oxygen-Consumption for the Naked Mole-Rat. *Comparative Biochemistry and Physiology*, Vol. 66 (2), ss. 215-219. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(80\)90154-1](https://doi.org/10.1016/0300-9629(80)90154-1)
- Yu, C., Li, Y., Holmes, A., Szafranski, K., Faulkes, C. G., Coen, C. W., Buffenstein, R., Platzer, M., de Magalhães, J. P., Church G. M. (2011). RNA Sequencing Reveals Differential Expression of Mitochondrial and Oxidation Reduction Genes in the Long-Lived Naked Mole-Rat When Compared to Mice. *PLoS ONE*, Vol. 6 (11): e26729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026729>