ارتباط بین تلومرها، تلومراز، سرطان و پیری

مسعود حمیدی[1]، نایبعلی احمدی[2*]، صیاد بسطامی نژاد[3]

1) باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان
2) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
3) مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: **91/6/17** تاریخ پذیرش: **91/11/15**

چکیده

تلومر پایانه فیزیکی کروموزم های خطی می باشد که از یک توالی غیر کدکننده تشکیل یافته است. در پستانداران تلومر مرکب از تعداد متغیری توالی های تکراری، با رمز TTAAGGG می باشد که توسط آنزیم تلومراز به انتهای 3 کروموزوم ها اضافه می شود. تلومرها در حفاظت کروموزوم ها از تخریب اگزونوکلئازی، اتصال کروموزوم به کروموزوم و هم چنین جلوگیری از دیگر اشکال نوترکیبی ناقص نقش دارند. علی رغم نقش پر سر و صدای اختلال عملکرد تلومراز در آسیب شناسی بیماری های ژنتیکی اختصاصی ارتباط بین اختلال تلومر با پیری در حال حاضر جای بحث دارد. به نظر می رسد فعالیت دوباره تلومراز معمول ترین وسیله سلول های سرطانی به منظور دستیابی به رشد ویژه خود بوده و فعال شدن معمولاً در اوایل شکل گیری تومور اتفاق می افتد. مشخص شدن پیچیدگی های موجود در کنترل عملکرد تلومراز می تواند مسیری برای هدف قرار دادن فعالیت تلومراز فراهم کند تا به عنوان یک روش رایج درمانی برای بسیاری از بیماران سرطانی استفاده شود و به عنوان یک هدف برای ساخت دارو در نظر گرفته شود. در این مقاله نگاهی کوتاه به ساختار و عملکرد تلومر و تلومراز شده و سپس ارتباط بین فعالیت تلومراز با روند پیری و سرطان از جنبه های مختلف به تفصیل بررسی گردیده است. در ضمن به نقش های دیگر تلومراز در بدن پرداخته شده است. در انتها استفاده از تلومراز به عنوان یک هدف دارویی در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است.

واژه های کلیدی: تلومرها، تلومراز، سرطان، پیری

* **نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

Email: nayebalia@sbmu.ac.ir; nayebalia@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

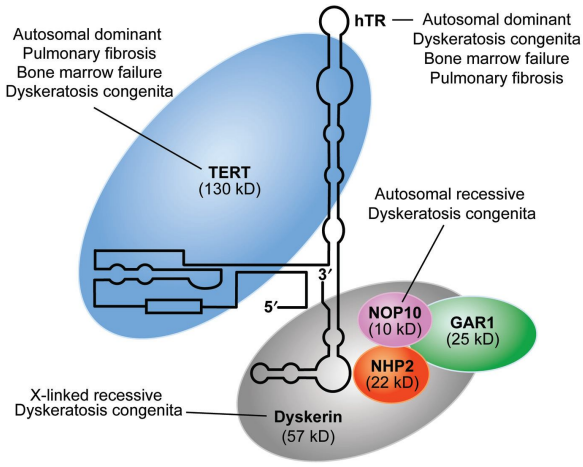
مقدمه

تلومر(Telomere) پایانه فیزیکی کروموزم های خطی می باشد که از یک توالی غیر کد کننده تشکیل یافته است. در پستانداران تلومر مرکب از تعداد متغیری توالی های تکراری، با رمز TTAAGGG می باشد. توالی تکرارشونده تلومری در سایر جانداران نیز دارای فرمول کلی مشابهی است که این شباهت نشان دهنده نقش حیاتی و در نتیجه محفوظ باقی ماندن ساختار تلومر می باشد. تلومراز آنزیمی است که توالی های تکراری از جنس DNA را به انتهای 3 کروموزوم های یوکاریوتی اضافه می کند که این توالی در تمام مهره داران ثابت بوده و به صورت 5´-TTAGGG -3´ می باشد اما در سایر یوکاریوت ها متفاوت است. تلومراز در سال 1984 در Tetrahymna توسط Carol W.Greider و Elizabeth Blackburn کشف شد.(1)

تلومرها در حفاظت کروموزوم ها از تخریب اگزونوکلئازی، اتصال کروموزوم به کروموزوم و هم چنین جلوگیری از دیگر اشکال نوترکیبی ناقص نقش دارند،(2). لوپی از DNA در تلومرها شکل می گیرد که انتهای کروموزوم را پایدارتر می کند و منطقه دو رشته ای را به ساختاری شبیه D-loop که T-loop نامیده می شود، تبدیل می کند. طول متوسط لوپ در سلول های حیوانی 5-10 kb است و این واکنش به وسیله پروتئین اتصالی به تلومر(TRF2) کاتالیز می شود.(3)

ساختار تلومراز

ترکیب پروتئینی تلومراز انسان در سال 2007 توسط دکتر اسکات کوهن و همکاران در موسسه تحقیقات پزشکی کودکان در استرالیا مشخص شد؛ که از سه جزء تشکیل شده است(شکل شماره 1): جزء RNA ای که به عنوان الگو عمل می کند (hTR or TERC), telomerase RNA، قسمت پروتئینی که عمل آنزیمی انجام می دهد (TERT)telomerase reverse transcriptase و جزء سومی به نام dyskerin،(4)، مطالعات جدید نشان داده است که از هر کدام از آن ها دو واحد وجود دارد،(2). دو نوع زیرواحد اولی توسط ژن های متفاوت در دو کروموزوم متفاوت کد می شوند. منطقه کد کننده برای TERT یک منطقه 3396 نوکلئوتیدی است که به 1132 اسیدآمینه ترجمه می شود،(5). این پلی پپتید با جزء TERC که RNA ای غیر کدکننده ای با طول 451 نوکلئوتید است، تعامل دارد.(۱،۶)



شکل شماره 1. ساختار شماتیک کمپلکس تلومراز و بیماری های مربوط به جهش در ژن های کدکننده هر یک از پروتئین های این کمپلکس.(6)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

عملکرد تلومراز

در حین همانندسازی DNA، DNA پلیمراز نمی تواند همانندسازی انتهای ´5 رشته پیرو را کامل کند؛ در نتیجه رشته پیرو نسبت به رشته رهبر که پیوسته سنتز می شود، کوتاهتر می ماند. این پدیده را مشکل همانندسازی انتها گویند که موجب کوتاهی انتهای کروموزوم ها(تلومرها) در طول تقسیمات سلولی می شود. با استفاده از TERC به عنوان الگو، TERT می تواند توالی هـــای تـــکراری 6 نوکلئوتیدی را به انتهای 3 اضافه کند. این تکرارها(همراه با پروتئین های اتصالی هم ارز خود)، تلومر نامیده می شوند. جزء TERT ساختمانی شبیه دستکش دو قسمتی(یک جا برای چهار انگشت و یک جا برای انگشت شست) دارد که به آن اجازه می دهد دور کروموزوم را احاطه کرده و تکرارهای تلومری تک رشته ای را اضافه کند.(1)

پیری و تلومراز

سلول های ســـوماتـــیک نـــرمال انسانی که در آزمایشگاه کشت داده شده اند قدرت تکثیری محدودی دارند و پس از حدود 50 تا 70 بار مضاعف شدن رو به پیری می روند. اگرچه مکانیسم سیستم نامیرا شدن سلول در سطح ژنتیکی به طور کامل مشخص نشده است، اما نقش کلیدی سیستم تلومری واضح می باشد. حدود 50 تا 200 نوکلئوتید با هر بار همانندسازی سلول از طول تلومر کاسته می شود که در نهایت تلومرهای کوتاه شده بحرانی منجر به پیری و مـــرگ ســـلولی می شود،(7). مطالعات نشان داده است که TERC در بیشتر انواع سلول ها و هم چنین در سلول های تلومراز منفی مانند سلول های سوماتیک تمایز یافته به طور گسترده ای بیان می شود. از طرف دیگر رونویسی TERT در طول تمایز به طور دقیق کنترل می شود و در بیشتر سلول های سوماتیک یا بیان نمی شود یا در سطح بسیار پایین بیان می شود. بر این اساس، رابطه مستقیمی بین مقدار mRNA مربوط به TERT و فعالیت تلومراز مشاهده شده است. بنا بر این تنظیم تلومراز منوط به تنظیم در سطح رونویسی ژن TERT است،(7). سلول های لوسمیک و بیشـــتر ســـلول های سرطان سینه تلـــومراز مثـــبت هستند اما تلومرهای کوتاهی دارند. از طرفی برخی سلول ها که تلومراز منفی هستند، سطوح بالایی از رونویسی hTERT را انجام می دهند. در این مـــوارد، تنـــظیم به وسیله Alternative Splicing باعث می شود که برخی اگزون هایی که عملکرد نسخه برداری معکوس را کد می کنند از دست رفته و محصول پروتئینی، آنزیم فعال نباشد.(7)

در شرایط عادی بدون حضور تلومراز، اگر سلولی به طور مداوم تقسیـــم شـــود، در مرحـــله ای تمامی سلـــول هـــای حاصـــل از تقسیـــم(progeny) به حد Hayflick خود خواهند رسید. با حضور تلومراز، هر سلول در حال تقسیم می تواند مقدار DNA از دست رفته خود را جایگزین کرده و به طور نامحدودی تقسیم شود. این ویژگی رشد نامحدود، همان است که به عنوان مرحله ای اساسی و مهم در رشد سرطانی مطرح است،(1). سلول های بنیادی جنینی تلـــومراز را بیان می کنند که در نتیجه به طور مداوم تقسیم شده و فرد را به وجود می آورند. در بالغین، تلومراز در سلول هایی همانند سلول های سیستم ایمنی بیان می شود که نیاز دارند به طور منظم تقسیـــــم شوند،(1). تعـــدادی از سندرم های پیری زودرس با تلومرهای کوتاه شناسایی شده اند که شامل سندرم ورنر، آتاکسی تلانژیکتازی، سندرم بلوم، آنمی فانکونی، سندرم شکستگی نیجمن و اختلال شبه آتاکســـی تلانژیکتازی می باشند. تمامی ژن هایی که در این بیماری ها دچار جهش شده اند در تعمیر آسیب DNA نقش دارند و نقش دقیق آن ها در حفظ طول تلومر مورد توجه پژوهشگران است.(8)

در حالی که هنوز مشخص نیست تا چه حد تخریب تلومر در روند پیری دخالت دارد، اما نگهداری و حفظ DNA به طور کلی و حفظ DNA تلومری به طور ویژه بازیگران اصلی به حساب می آیند. دکتر مایکل فاسل پیشنهاد کرده است که درمان های مبتنی بر تلومراز نه تنها می توانند برای درمان سرطان به کار روند بلکه برای افزایش طول عمر انسان نیز کاربرد دارند. او معتقد است که کارآزمایی های بالینی در انسان برای درمان های مبتنی بر تلومراز به منظور افزایش عمر در طول 10 سال آینده انجام شوند.(9)

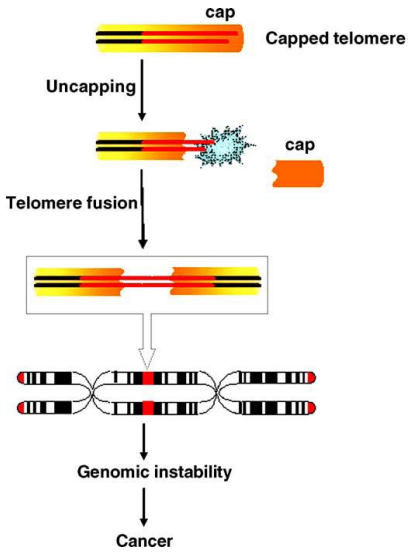
علی رغم نقش پر سر و صدای اختلال عملکرد تلومراز در آسیـــــب شـــــناسی بیماری های ژنتیکی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

اختصاصی، ارتباط بین اختلال تلومر با پیری در حال حاضر جای بحث دارد. کوتاه شدن تلومر ممکن است به طور مطلق در ایجاد پیری نقش نداشته باشد و تحقیقات بیشتری نیاز است. بررسی های اخیر این حالت خاص را مطرح کرده است که نقش تلومرها به عنوان ساعت سلولی است و با هر تقسیم کوتاه شده تا این که زمان مناسب برای شروع روند پیری و مرگ سلولی مشخص شود. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که سلول های فرامیتوزی مانند نورون ها دچار پیری می شوند و از آن جایی که این سلول ها تقسیم نمی شوند بنا بر این کوتاه شدن تلومر در پیری آن ها نقشی ندارد و نقش داشتن آن شک برانگیز است. به علاوه، اگر ثابت شود تلومرها در پیری سلولی نقش دارند این مسئله لزوماً به معنی قابلیت داشتن آن ها، در درمان یا جلوگیری از پیری در هر حالتی نیست.(1)

سرطان و تلومراز

تلومر و تلومراز کانون توجه بسیاری از تحقیقات در دهه گذشته بوده است چرا که حضور مناسب و صحیح تلومرها وسیله ای جهت جلوگیری از شروع زودهنگام سرطان در نظر گرفته می شود،(10). هنگامی که سلول ها در کشت سلولی به حد Hayflick می رسند، زمان رسیدن به پیری می تواند با غیر فعال شدن پروتئین های مهار کننده تومور(p53 وpRb) به تاخیر افتد. در این حالت، با ایجاد بحران(crisis) اکثر سلول ها می میرند. گاهی سلولی با رسیدن به crisis تقسیم خود را متوقف نمی کند. در وضعیتی تیپیک، تلومرها از دست داده می شوند و یکپارچگی کروموزوم ها پس از هر بار تقسیم سلولی کاهش پیدا می کند؛ انتهاهای نمایان شده کروموزوم ها به عنوان برش های دو رشته ای در نظر گرفته شده و چنین آسیب هایی با اتصال انتهاهای شکسته شده به هم تعمیر می شوند. در این صورت، انتهاهای کروموزوم های مختلف می توانند به هم متصل شده و اگر چه مسئله فقدان تلومرها را حل می کند ولی در طول آنافاز کروموزوم های متصل به صورت تصادفی برش خورده و موجب بسیاری از جهش ها و ناهنجاری های کروموزومی می شود. با ادامهٔ این وضعیت ژنوم سلول ناپایدار شده(شکل شماره 2) و با ایجاد آسیب های بیشتر مرگ سلولی(آپپتوز) پیش آمده و یا ممکن است در اثر جهش های جدیدی تلومراز مجدداً فعال شود. با فعال شدن تلومراز برخی از انواع سلول ها و زادگان آن ها نامیرا می شوند. در این حالت ژنوم ناپایدار نبوده و اهمیتی ندارد که تا چه حد سلول تقسیم شود و تا زمانی که شرایط برای تقسیم آن ها مهیا شود از مرگ سلولی جلوگیری می کنند.(1)



شکل شماره 2. مدلی از عملکرد غیرطبیعی تلومر که منجر به ناپایداری ژنومی می گردد.(11)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

بیشتر سلول های سرطانی نامیرا در نظر گرفته می شوند. با این که مدل توضیح داده شده برای مطالعه سرطان های انسانی سال هاست که در کشت سلولی مفید بوده، اما زیاد دقیق نیست. تغییرات دقیقی که در سلول های تومورزا ایجاد می شود، واضح نیست. محققین با مشاهده جهش های متعددی که در گستره زیادی از سرطان های انسانی موجودند به درک درستی از مجموع جهش های کافی برای ایجاد سلول های تومورزا در انواع مختلف سرطان ها دست یافته اند. با این که مجموع جهش های لازم بسته به نوع سلول متفاوت است، اما در حالت معمول تغییرات زیر لازم است: فعال شدن TERT، فقدان عملکرد مسیر P53، فعال شدن Ras یا پروتوانکوژن mys و اختلال در پروتئین فسفاتاز PP2A. به خاطر همین است که گفته می شود با فعال شدن تلومراز، مرگ سلولی ناشی از ناپایداری کروموزومی یا کاهش قدرت مسیرهای القای آپوپتوزیس صورت نمی گیرد و میتوز ادامه پیدا می کند،(1). این مدل نقش تلومراز را در تومورهای واقعی انسانی در شرایط کشت سلولی به درستی توصیف می کند. در واقع، فعال شدن تلومراز در حدود 90 درصد تومورهای انسانی مشاهده شده است،(12)، که نشان می دهد نامیرایی که به وسیله تلومراز حاصل می شود نقش کلیدی در توسعه سرطان بازی می کند. در مورد تومورهایی که TERT فعال نمی شود،(13)، در بیشتر آن ها یک مسیر دیگر برای حفظ طول تلومر به نام ALT(Alternative Leanghing of Telomer) رخ می دهد که مکانیسم دقیق آن روشن نشده است؛ ولی احتمالاً وقایع نوترکیبی متعدد در محل تلومرها در این مسیر نقش دارند،(14). تلومرهای کوتاه شده و فاقد عملکرد، p53 را فعال می کنند تا باعث شروع پیری سلولی یا آپوپتوزیس شده و بدین وسیله تشکیل تومور را مهار کند. از طرف دیگر، در فقدان p53 اختلال عملکرد تلومر مکانیسم مهمی در ایجاد ناپایداری ژنومی است که معمولاً در سرطان های انسانی مشاهده می شود،(10). اگرچه فعال شدن مجدد تلومراز در بسیاری از سلول های نئوپلاستیک دیده می شود این بدان معنی نیست که این پدیده عامل اصلی سرطان است. ممکن است عملکرد تنظیم کننده های اصلی تلومراز قبل از شروع ایجاد تومور تغییر یابد که به نوبه خود موجب فعالیت مجدد تلومراز شود؛ با این حال به نظر می رسد فعالیت دوباره تلومراز معمول ترین وسیله سلول های سرطانی به منظور دستیابی به رشد ویژه خود بوده و فعال شدن معمولاً در اوایل شکل گیری تومور اتفاق می افتد. مشخص شدن پیچیدگی های موجود در کنترل عملکرد تلومراز می تواند مسیری برای هدف قرار دادن فعالیت تلومراز فراهم کند تا به عنوان یک روش رایج درمانی برای بسیاری از بیماران سرطانی استفاده شود.(7)

نقش های دیگر تلومراز

تنظیم 70 ژن که به طور قطع یا احتمالاً در رشد سرطان و توسعه آن در بدن(متاستاز) نقش دارند و نیز فعال کردن گلیکولیز که موجب می شود سلول های سرطانی سریعاً از گلوکز برای رشد استفاده کنند از نقش های دیگر تلومراز است،(15). دکتر بلک برن و همکاران نشان داده اند که مادرانی که از فرزندان خیلی بیمار خود مراقبت می کنند تلومرهای کوتاهتری در زمانی که استرس های روانی آن ها در بالاترین حد خود بوده است، داشته اند. هم چنین مشخص شده است که تلومراز در محل انسدادهایی که در بافت سرخرگ های کرونری قلب ایجاد می شود فعال است که نشان دهنده این است که احتمالاً ایجاد ناگهانی حمله قلبی به خاطر نقش تلومراز در رشد بلوک انسدادی است. در مطالعهٔ دیگری دیده شده که تلومرها در جامعه فقیر نسبت به جامعه ثروتمند کوتاهتر است.(16)

حداقل سه بیماری مختلف در انسان مربوط به جهش هایی است که در TERC و TERT رخ می دهند و به طور ارثی منتقل می شوند. جهش های هتروزیگوتی این ژن ها در بیمارانی با دیس کراتوزیس مادرزادی، ضعف مغز استخوان و فیبروز ریوی ایدیوپاتیک توصیف شده است.(6)

تلومراز به عنوان یک هدف دارویی

از آن جایی که سیستم ایمنی در شناسایی سلول های سرطانی دچار مشکل است و این سلول ها نامیرا هستند، مبارزه با سرطان کار بسیار مشکلی است. از آن جایی که تلومراز برای نامیرایی بیشتر انواع

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

سرطان ها الزامی است، به عنوان یک هدف برای ساخت دارو در نظر گرفته می شود.(1)

طبقه بندی انواع روش های مهار تلومراز به شرح ذیل است:

الف)مهار کردن تلومراز به وسیله مهارکننده های TERT از جنس نوکلئوتیدی و نوکلئوزیدی:

بر اساس مقایسه توالی ها مشخص شده که دومین پلیمرازی نسخه بردارهای معکوس از نظر تکاملی مربوط به زیرواحد کاتالیتیکی تلومراز میزبان است. بنابراین واضح است که می توان مهارکننده های نسخه بردارهای معکوس را برای مهار فعالیت تلومراز استفاده کرد. استراهل و بلک برن نشان داده اند که مهارکننده های نسخه بردارهای معکوس(ddGTP و AZT-TP) اثرات کوتاه کردن تلومر خود را با اتصال به جایگاه اتصال تری فسفات های نوکلئوزیدی و رقابت با آن ها اعمال می کنند.(2)

ب)مهار تلومراز به وسیله مولکول های کوچک غیر نوکلئوتیدی:

این دسته شامل مولکول های متنوع شیمیایی هستند که روی جزء TERT عمل می کنند. برخی از این عوامل مشابه مهارکننده هایی هستند که برای درمان ایدز استفاده می شود. این عوامل قادرند تا به طور اختصاصی با TERT واکنش دهند،(2). بیش از 16000 ترکیب سنتتیک تا کنون به عنوان مهارکننده تلومراز غربالگری شده اند،(2). گزارش شده است که برخی از آنتی بیوتیک های کویی نولین تکثیر سلولی را در in vitro با مکانیسم های نامشخصی مهار می کنند.(2)

ج) مهارکننده های غیر نوکلئوتیدی تلومراز:

mRNA جزء RNA ای تلومراز حاوی 451 نوکلئوتید است که یک منطقه 11 نوکلئوتیدی از آن (CUAACCCUAAC) به عنوان الگو عمل می کند. این منطقه از نظر عملکردی به دو دومین مجزا تقسیم شده است: یکی برای اتصال به انتهای 3 تلومر(CUAAC -´3) و دیگری به عنوان الگو برای طویل سازی(CUAACC). منطقه الگو به عنوان یک هدف برای مهار تلومراز به کمک تکنولوژی Antisense و RNAi به حساب می آید.(2)

می توان مهارکننده های الیگونوکلئوتیدی تلومراز را به صورت زیر نیز تقسیم بندی کرد:

1-الیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس قسمت الگو: الف)علیه TERC ب)علیه mRNA مربوط به TERT یا hTR ج) الیگونوکلئوتیدهای کایمریک که با هر دو جزء گفته شده واکنش می دهند.

2-RNA های کوچک مداخله کننده(siRNA) و رایبوزیم ها: الف)علیه TERC ب)علیه mRNA مربوط به TERT .(2)

مهار تلومراز به وسیله آنتاگونیست های قسمت الگوی آن، بخش قابل توجهی از تحقیقات ضد سرطان را به خود اختصاص داده است؛ با توجه در دسترس بودن و اختصاصی بودن آن جای سوال باقی نمی ماند و مقالات زیادی در این رابطه به چاپ رسیده است.(2)

GRN163L یکی از این الیگونوکلئوتیدهاست که به TERC متصل می شود و در نتیجه فعالیت تلومراز را مهار می کند و هم اکنون مراحل کارآزمایی بالینی خود را بر روی انسان طی می کند،(2). دو مشکل عمده که در رابطه با کاربرد الیگونوکلئوتیدها به عنوان عوامل درمانی وجود دارد جذب ضعیف و پایین آن ها و پایداری کم آن ها در محیط های زیستی است.(2)

بازسازی تلومراز ایده نسبتاً جدیدی است که برای اولین بار زمانی که بیماری های ارثی مانند دیس کراتوزیس مادرزادی و آنمی آپلاستیک شناسایی شدند، مورد توجه قرار گرفت. به طور خلاصه سه استراتژی در این مورد به کار می رود،(2):

1-روش های معمول ژن درمانی مانند انتقال توالی های کدکننده تلومراز.

2-روش های دوباره بیان کردن تلومرازهای خاموش شده.

3-استفاده از مولکول هایی که فعالیت پایین و پایه ای تلومراز را تقویت می کنند؛ این عمل از طریق واکنش مستقیم با کمپلکس آنزیمی یا تحت تاثیر قرار

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

دادن فعالیت آن با اصلاحات پس از رونویسی انجام می شود.

بحث و نتیجه گیری

در پایان شاید بتوانیم به این سوال پاسخ مثبت دهیم که: دوری از استرس های زندگی ماشینی و روزمره و داشتن آرامش روحی-روانی مناسب می تواند به افزایش طول تلومرهای ما و در نتیجه شادابی روزافزون و ماندگاری بیشتر دوران جوانی کمک کند و نباید فراموش کرد که خالق تلومرهای ما در قرآن فرموده است که«تنها با یاد خدا دل ها آرامش می یابد.»

References

1-Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis. Nature 1989;337:331-7.

2-Tárkányi I, Aradi J. Pharmacological intervention strategies for affecting telomerase activity: Future prospects to treat cancer and degenerative disease. Biochimie 2008;90:156-72.

3-Jiang J, Miracco EJ, Hong K, Eckert B, Chan H, Cash DD, et al. The architecture of Tetrahymena telomerase holoenzyme. Nature 2013;496:187-92.

4-Cohen S, Graham M, Lovrecz G, Bache N, Robinson P, Reddel R. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. Science 2007; 315:1850-3.

5-Lai CK, Miller MC, Collins K. Template boundary definition in Tetrahymena telomerase. Genes Dev 2002;16:415-20.

6-Garcia C, Wright WE, Shay JW. Human diseases of telomerase dysfunction: insights into tissue aging. Nucleic Acids Res 2007; 35:7406-16.

7-Liua L, Laia S, Andrewsa LG, Tollefsbol TO .Genetic and epigenetic modulation of telomerase activity in development and disease. Gene 2004;340:1-10.

8-Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. Nat Rev Genet 2005;6:611-22.

9-Michael BF. Cells, Aging, and Human Disease. Oxford University Press, USA. 2004.

10-Deng Y, Chang S .Role of telomeres and telomerase in genomic instability, senescence and cancer. Lab Invest 2007;87:1071-6.

11-Gilley D, Tanaka H, Herbert BS. Telomere dysfunction in aging and cancer. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:1000-13.

12-Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. Eur J Cancer 1997;33:787-91.

13-Bryan TM, Englezou A, Gupta J, Bacchetti S, Reddel RR. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. EMBO J 1995;14: 4240-8.

14-Henson JD, Neumann AA, Yeager TR, Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. Oncogene 2002; 21:598-610.

15-Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. FEBS Lett 2005;579:859-62.

16-Woo J, Suen EW, Leung JC, Tang NL, Ebrahim S. Older men with higher self-rated socioeconomic status have shorter telomeres. Age Aging 2009;38:553-8.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]

The Association Between Telomeres, Telomerase, Cancer and Aging

Hamidi M[1], Ahmadi N.A[2] ,Bastami nezhad S[3]*

(Received: 7 Sep. 2012 Accepted: 3 Feb. 2013)

Abstract

Telomere is physically terminal of linear chromosomes composed of a non-coding sequence. Mammalian telomeres consist of a variable number of repeated sequences (TTAAGGG) that is added by telomerase to the 3' end of chromosomes. Telomeres protect chromosomes from degradation, chromosome attachment to chromosomes and prevent other forms of defective recombination. Despite the contradictory role of telomerase dysfunction in specific genetic diseases, association between telomere dysfunction with aging is now open for discussion. The most common way for cancer cells to achieve their specific development into tumor formation is probably through terlomerase activation. Clarify the complexities of controlling telomerase may provide a route to target telomerase activity as a routine method of treatment for many patients with cancer and be considered as a target for therapeutics. In this paper, we have a brief look at the structure and function of telomere and telomerase and then the link between telomerase activity in aging and cancer, and the relationship between different aspects have been investigated in detail. In addition the other roles of telomerase in the body are discussed. Finally, the use of telomerase as a drug target in cancer therapy has been considered.

Keywords: telomeres, telomerase, cancer, aging

1. Young Researchers Club, Islamic Azad University, Hamedan Branch, Hamedan, Iran
2. Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Clinica Microbiology Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**(corresponding author)*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-23]