مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۲۲۲/هفته چهارم اسفند ماه ۱۳۹۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۹/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱

نقش تلومر در سلول و اختلال در عملکرد آن و تومورزایی

دکتر مجید خیراللهی[۱]، مهسا کلاهدوز[۲]، فاطمه آهنگری[۲]، لیلا کولیوند[۲]، دکتر فریبرز خوروش[۳]

مقاله مروری

چکیده

تلومر شامل توالی ویژه‌ای از DNA و پروتئین‌های غیر نوکلئوزومی متنوعی می‌باشد که برای بقای کروموزوم ضروری است. تلومر انتهای کروموزوم‌ها را محافظت می‌نماید، اما همچنین می‌تواند مانع از بیان ژن‌های مجاور شود که اثر موقعیتی نامیده می‌شود. تلومر یک ساختمان دینامیک بین دو حالت باز و بسته دارد. محافظت از انتهای کروموزوم جهت جلوگیری از شناسایی به عنوان نقطه‌ی شکسته‌شده‌ی DNA از وظایف اساسی تلومر است. وجود تلومر و طول آن دو عامل مهم تعیین‌کننده در اتصال کروموزوم‌ها به غشای هسته در میوز می‌باشد. مطالعات بیشتر در زمینه‌ی خصوصیات عوامل اپی‌ژنتیک در مورد طول تلومر، منجر به فهم بهتر از تنظیم و نقش آن در سرطان‌های انسانی خواهد گردید. در مجموع، به نظر می‌رسد که اختلال در عملکرد تلومر بیش از طول تلومر به تنهایی، ممکن است در مورد پاتوژنز و تشخیص سرطان‌ها آگاهی ایجاد نماید.

واژگان کلیدی: نقش تلومر، تومورزایی، اختلال عملکرد تلومر

ارجاع: خیراللهی مجید، کلاهدوز مهسا، آهنگری فاطمه، کولیوند لیلا، خوروش فریبرز. **نقش تلومر در سلول و اختلال در عملکرد آن و تومورزایی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۲۲): ۲۵۸۳-۲۵۵۴

محافظت و پایداری تلومر

ژنوم خطی یوکاریوت‌ها، درگیر دو مشکل برای بقای پایداری انتهای کروموزوم‌ها است. اولین مشکل در ارتباط با برداشتن پرایمرهای کوتاه RNA استفاده شده برای شروع سنتز DNA می‌باشد که منجر به از دست رفتن توالی انتهایی می‌گردد و به عنوان مشکل همانندسازی نامیده می‌شود. دومین مشکل، تشخیص انتهای طبیعی کروموزوم‌ها از شکست‌های دو رشته‌ای (Double strand brekage یا DSB) و ممانعت از ترمیم نابجا است. تلومرها هر دوی این مشکلات را حل کرده‌اند و عملکردهای محافظت و همانندسازی توسط تلومراز تأمین شده است. علاوه بر این، پروتئین‌های تلومری انتهای کروموزوم‌ها را از شناخته شدن به عنوان شکست‌های دو رشته‌ای محافظت و پایداری طول تلومر را توسط تلومراز تنظیم می‌کنند؛ عدم وجود این عوامل باعث ایجاد تلومرهای بدون پوشش می‌شود که مسیر پاسخ به آسیب DNA را القا می‌کند (۱).

پوشش تلومر ساختاری پویا (Dynamic) است که بین حالت‌های بسته و باز تغییر می‌کند. حالت باز تسهیل‌کننده‌ی طویل شدن تلومرهای کوتاه‌شده در اواخر فاز S توسط تلومراز و یا ماشین نوترکیبی در

۱- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان و گروه بیولوژی مولکولی و علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیولوژی مولکولی و علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه داخلی مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خیراللهی
Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

غیاب تلومراز می‌باشد که این امر منجر به افزایش طول تلومر می‌شود و سپس به حالت بسته در می‌آید. تلومراز فرایند پس از همانندسازی را روی رشته‌ی غنی از سیتوزین و با استفاده از ماشین همانندسازی معمول و اگزونوکلئازها انجام می‌دهد. ماشین همانندسازی DNA، قطعات تلومری را همانندسازی می‌کند و چنگال همانندسازی، پروتئین‌های متصل به تلومر را برای دسترسی تلومراز به ۳' رشته‌ی غنی از گوانین جابجا می‌کند. α پریماز پلیمراز، سنتز رشته‌ی غنی از سیتوزین را شروع می‌کند. جفت شدن مکانیکی سنتز رشته‌های تلومریک سیتوزین و گوانین در برخی یافته‌های بیوشیمیایی نشان داده شده است (۳-۲).

پیشرفت سیکل‌های سلولی باعث تخریب تلومر می‌شود. وقتی پرایمر RNA انتهایی از رشته‌ی غنی از گوانین برداشته شود، پلیمراز معمول قادر به کامل کردن همانندسازی نیست و یک رشته‌ی آویزان روی رشته‌ی غنی از گوانین باقی می‌ماند (۴). در نتیجه، این همانندسازی ناکامل منجر به از دست رفتن ۵۰ تا ۲۰۰ جفت باز از تلومر در هر سیکل همانندسازی DNA می‌گردد (۷-۵) و در انتهای دیگر کروموزوم یک انتهای صاف توسط رشته‌ی رهبر روی تلومر ایجاد می‌شود (۴).

وجود رشته‌های آویزان G بلند روی هر دو انتهای کروموزوم‌ها در مخمر در طول فاز S، پیشنهادکننده‌ی پردازش نوکلئولیتیک پس از همانندسازی رشته‌های غنی از C در تلومرهای رهبر و در نتیجه ایجاد رشته‌های آویزان روی هر دو انتهای کروموزوم می‌باشد (۸). در مخمرهای دارای Ku۷۰ جهش‌یافته، اگزونوکلئاز ۱ در پردازش رشته‌ی غنی از C عملکرد دارد (۹).

در مخمر، حذف سریع تلومر (TRD یا Telomere rapid deletion)، که یک مکانیسم نوترکیبی همولوگوس می‌باشد، می‌تواند تلومرهای بلند را به وضعیت طبیعی برگرداند و DNA تلومریک خارج کروموزومی (Extra chromosomal) را به عنوان یک محصول فرعی تولید کند (۱۰). حذف سریع تلومر، وابسته به محصول ژن RAD۵۰ است و با حمله‌ی رشته‌ی آویزان به قسمت دو رشته‌ای تلومر شروع می‌شود. در رده‌های سلولی مخمر و پستانداران که تلومراز ندارند، نوترکیبی همولوگوس می‌تواند به طور مؤثری طول تلومر را تأمین کند (۱۱).

در گیاهان، بقای تلومر توسط مکانیسم‌های مستقل از تلومراز هنوز یافت نشده است (۱۲). محافظت انتهای کروموزوم‌ها برای متمایز شدن از شکست‌های دو رشته‌ای یک عملکرد مهم تلومر به عنوان عملکرد پوششی آن است (۱۳). این امر می‌تواند باعث شروع پاسخ‌های کنترلی آسیب DNA شود که باعث تسهیل توقف سیکل سلولی و در نتیجه جلوگیری از تخریب بیشتر تلومر می‌گردد (۱۴).

فیوژن‌های انتها به انتهای کروموزوم‌ها نتیجه‌ی فرار سلولی از توقف در رشد سلول و تلاش برای ترمیم تلومرهای بدون پوشش توسط ماشین ترمیم DNA می‌باشد؛ بنابراین برای بقای یک‌پارچگی کروموزوم احتیاج به تشخیص انتهاهای شکست‌های دو رشته‌ای از انتهای طبیعی کروموزوم‌ها است. مکانیسمی که سلول را قادر به این تشخیص می‌کند، به طور کامل مشخص نیست. یک احتمال، وجود ساختار کروماتینی منحصر به فرد تلومر توسط حضور TRF۱ (۱۵)، TFR۲(۱۶) و POT۱ (۱۷) می‌باشد. این عوامل دیگر پروتئین‌ها را به تلومر فرا می‌خوانند

و از طریق تشکیل کمپلکس از شناسایی آن به عنوان شکست‌های دو رشته‌ای ممانعت می‌کنند. تلومرهای بدون پوشش توسط اندونوکلئازها مورد حمله واقع می‌شوند و رشته‌ی آویزان را می‌برند و می‌توانند باعث فیوژن کروموزوم‌ها توسط لیگاز IV شوند. TFR۲ باید به نحوی از این وقایع غیر طبیعی ممانعت کند و کمپلکس بزرگ عوامل دیگر را به تلومر به کار گیرد تا این وظیفه‌ی مهم را انجام دهند (۱).

از آن جایی که اتصال مستقیم پروتئین‌ها به تلومر، تلومرها را محافظت می‌کند، وظیفه‌ی محافظت وابسته به پایداری توالی مورد تشخیص این پروتیئن‌ها در کروموزوم است. بنابراین، اگر چه تلومراز در مجموع برای سنتز تکرارهای تلومری ضروری است، اما این آنزیم برای محافظت تلومر هنگامی که DNA تلومریک به اندازه‌ی کافی است، مورد نیاز نیست (۱۹-۱۸).

علاوه بر این، تلومر توسط تشکیل آرایش فضایی خاص محافظت می‌شود. نوترکیبی همولوگوس یک مسیر مهم برای ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای است که به خصوص برای سلول‌هایی که تقسیم میوتیک را می‌گذرانند، مهم می‌باشد و به عنوان یک مکانیسم مهم برای محافظت تلومر محسوب می‌شود (۲۰).

پیشنهاد می‌شود که نوترکیبی همولوگوس، DNA تلومریک را به ساختار حلقه‌ی T (T-loop) تغییر می‌دهد و DNA را از آسیب حفظ می‌کند (۲۱). حلقه‌ی D (D-loop) در پایه‌ی حلقه‌ی T قرار دارد و با پروتئین‌ها متصل‌شونده به تک رشته‌ای DNA (Single strand binding proteins یا SSB) پوشیده می‌شود. مقدار پروتئین‌های متصل‌شونده به تک رشته با حلقه‌ی D با طول نزدیک به ۱۵۰ نوکلئوتید هماهنگی دارد.

پیشنهاد می‌شود که بیشتر رشته‌ی آویزان در قسمت دو رشته‌ای تلومر قرار دارد. به طور آشکاری یک قطعه‌ی کوتاه (کمتر از Nt ۱۰۰) از رشته‌ی '۵ در حمله‌ی رشته‌ی آویزان شرکت می‌کند و ساختاری تولید می‌شود که اتصالات هالیدی (HJ یا Holliday junction) نام دارد و در نوترکیبی همولوگوس درگیر است (۲۱، ۱). به عنوان نتیجه‌ی این فرایند یک HJ واسطه‌ی نوترکیبی، تشکیل می‌شود (۲۲). در حقیقت می‌توان گفت که HJ یک واسطه‌ی در خور توجه نوترکیبی همولوگی (HR یا Homologous recombination) است و یک ساختار طبیعی می‌باشد که توسط دو DNA دو رشته‌ای ایجاد می‌شود (۲۳).

اندازه‌ی حلقه‌ی T بسیار متغیر است و ممکن است برای عملکرد تلومر مهم نباشد؛ به احتمال زیاد عملکرد کلیدی حلقه‌ی T مهار انتهای '۳ است. به نظر می‌رسد که تشکیل حلقه‌ی T استراتژی خوبی برای محافظت انتهای کروموزوم‌ها از اتصال به همدیگر است. ساختار حلقه‌ی T انتهای کروموزوم‌ها را از حملات نوکلئولایتیک محافظت می‌کند؛ بنابراین، فیوژن تلومرها در فرم فضایی حلقه‌ی T، توسط لیگاز IV غیر ممکن می‌شود. به این ترتیب تغییرات ساده‌ی شکل فضایی DNA تلومریک به حلقه‌ی T می‌تواند یکی از اصلی‌ترین استراتژی‌های محافظت از تلومر باشد (۲۱، ۱).

برخی فرایندهای نوترکیبی همولوگوس، که به طور عمده توسط خانواده‌ی پارالوگ RAD۵۱ انجام می‌شود، ممکن است باعث پایداری یا محافظت HJ تلومریک شود (۲۴). علاوه بر این، پروتئین آنمی

فانکونی FANCD۲ در تلومر کروموزوم‌های میوتیک حضور دارد. رده‌های سلولی به دست آمده از افراد مبتلا به آنمی فانکونی کوتاهی تلومر را نشان می‌دهند اما نقش این پروتیئن هنوز ناشناخته است (۲۵).

برخی گزارش‌ها نیز نقش RAD۵۱، RAD۵۲ و RAD۵۳ را در تلومرهای میتوتیک نشان می‌دهد، اما همراهی آن‌ها با تلومرهای میوتیک گزارش نشده است (۲۶).

TRF۲ در پروفاز I تقسیمات میوتیک در بیضه‌ی موش وجود دارد. همچنین در میوز نیز II دیده شده است و این نکات پیشنهادکننده‌ی حفظ عملکرد پوشش تلومر در سراسر میوز می‌باشد (۲۷). از دست رفتن ژن TRF۲ منجر به مرگ زودرس جنین در موش می‌شود، اما حذف شرطی آن در بیضه می‌تواند عملکرد پوششی تلومر را در طول میوز داشته باشد (۲۹-۲۸).

پوشش انتهای تلومرها برای گذر از میوز ضروری است و Rap۱ و ارتولوگ TRF۱ و TRF۲ در پستانداران نقش ضروری در مخمر جوانه‌زننده‌ی Kluyveromyces Lactis (K. Lactis) دارند (۳۰).

فاکتور شبه TRF۲، Taz۱ و پروتئین مرتبط با Cdc۱۳ و POT۱، تلومرهای مخمر شکافتی Schizosaccharomyces Pombe (S. Pombe) را محافظت می‌کنند (۳۱).

همچنین، Cdc۱۳، پروتئین متصل شده به تک رشته‌ای DNA، تلومرها را در برابر حمله‌های اگزونوکلئازی محافظت می‌کند و فعالیت پاسخ به آسیب DNA را به وسیله‌ی انتهای کروموزوم در Saccharomyces cerevisiae (S. Cerevisiae) مهار می‌کند (۱۵).

اثر مکانی تلومر و پروتئین‌های آن

تلومرها علاوه بر محافظت از انتهای کروموزوم، از بیان ژن‌های نزدیک به تلومر نیز جلوگیری می‌کنند که این را اثر مکانی تلومر (Telomere position effect یا TPE) می‌نامند. پیشنهاد می‌شود که اثر مکانی تلومر وظیفه‌ای در پاسخ سلول به تغییر ساختار تلومر و تغییرات غیر طبیعی در طول تلومر دارد. با این وجود، عملکرد اثر مکانی تلومر ناشناخته است (۵).

این اثر روی ژن‌های مجاور ممکن است به علت القای مهار، توسط حالت فشردگی کروماتین در تلومر باشد (۳۳-۳۲). از آن جایی که تغییرات کروماتین توسط عوامل اپی‌ژنتیک می‌تواند طول تلومر را کنترل کند، این احتمال وجود دارد که تنوع طول تلومر در حیوانات کلون‌شده نتیجه‌ی خطا در تغییرات اپی‌ژنتیک (Epigentics) باشد (۳۵-۳۴).

همچنین ممکن است در برخی از سندرم‌های انسانی مثل سندرم رت (Rett syndrome) آسیب و نقص در تنظیم طول تلومر به علت نقص اپی‌ژنتیکی مشاهده شود (۳۶). نواحی ساب‌تلومری به شکست‌های دو رشته‌ای بسیار حساس هستند و بروز آن منجر به ناپایداری کروموزومی می‌شود. کاهشی به میزان حدود ۱۰۰ کیلو جفت باز در تلومر باعث کاهش معنی‌داری در اثر مکانی تلومر می‌شود که نشان‌دهنده‌ی محدودیت گستره‌ی حوزه‌ی تحت اثر مکانی تلومر می‌باشد (۳۷).

پروتئین‌های درگیر در خاموشی ژن‌های ساب تلومریک شامل پروتئین‌های Sir۲-۴، Rap۱p، نوکلئوزم‌ها با انتهای آمینی استیله و هترودایمر Ku ۷۰/۸۰ می‌باشند. چند کپی از Rap۱p به تکرارهای تلومر باند می‌شود و باعث فراخواندن Sir۳p و Sir۴p به

تلومر می‌گردد. کمپلکس Sir به دم‌های هیستومی‌متصل می‌شود و سپس کمپلکس Sir۲-۴، ۲ تا ۳ کیلو جفت باز، در طول نوکلئوزم‌های ساب‌تلومریک گسترش می‌یابد (۳۸).

بر اساس این دو حقیقت که کلاسترینگ محیطی تلومرها به هسته و خاموشی تلومر به غلظت Sir پروتئین‌ها بسیار حساس است، به نظر می‌رسد که کلاسترینگ تلومریک یک منبع و محافظ برای پروتئین‌های خاموشی‌کننده ایجاد می‌کند که بیان ژن‌های گزارشگر ساب تلومریک را مهار می‌نماید (۳۹). اثر مکانی تلومر وابستگی زیادی به میزان بالای پروتئین Sir در تلومر دارد. SIRT۶، عضو خانواده‌ی Sir۲ برای پایداری اثر مکانی تلومر در سلول‌های انسانی ضروری است (۴۰).

مطالعات دیگری نقش اتکای محیطی تلومر را آشکار کرده‌اند. ژن‌های MLP۱ و MLP۲، دو پروتئین شبه میوزین را کد می‌کنند که به پوشش هسته متصل می‌شوند. حذف این دو ژن هم کلاسترینگ و هم اثر مکانی تلومر را مختل می‌کند (۴۱-۴۲).

نقش تلومر در میوز

بعضی تغییرات مورفولوژیک شامل تراکم، ایجاد پایه‌ی محوری برای تعیین هر همولوگ و شکل‌گیری بر هم‌کنش درون همولوگی که نوترکیبی آن‌ها در سطح DNA را آسان می‌کند، در طول شروع پروفاز میوز ۱ در کروموزوم رخ می‌دهد (۴۳). اتصال تلومرها به دیواره‌ی داخلی هسته و ایجاد شکل دسته گلی (Bouquet)، دو شکل متمایز از رفتار تلومر در طول میوز است (۴۳-۴۴).

آنالیز کروموزوم در ارگانیسم‌های مختلف نشان می‌دهد که حضور توالی تکراری تلومری DNA برای ایجاد شکل دسته گلی لازم است. کروموزوم‌های حلقوی انسان فاقد توالی‌های تلومری هستند و بنابراین در ایجاد شکل دسته گلی مشارکتی ندارند (۴۵).

حضور تلومر و طول تلومر دو مشخصه‌ی مهم برای اتصال به پوشش هسته هستند. تلومرهای کوتاه در نسل‌های بعدی موش با نقص در تلومراز، فاقد توزیع اطراف هسته‌ای در اواسط پروفاز ۱ هستند (۴۶). بنابراین ارتباط مستقیمی بین طول تلومر و ایجاد شکل دسته گلی وجود دارد (۲۹). در طول لپتوتن تا اواخر پاکی‌تن، تلومرها به سطح داخلی پوشش هسته متصل باقی می‌مانند، در حالی که ایجاد شکل دسته گلی در حد واسط لپتوتن و زیگوتن اتفاق می‌افتد. اگر چه عملکرد دقیق Bouquet و اساس مولکولی دسته‌بندی تلومر در یوکاریوت‌ها هنوز روشن نیست، انتظار می‌رود که مطالعات آینده این عملکرد را توضیح دهد.

به طور جالبی، به نظر می‌رسد که اجزای کمپلکس Cohesin برای اتصال صحیح پوشش هسته و ایجاد شکل دسته گلی در ذرت و موش ضروری هستند (۴۷-۴۸). پروتئین تلومری به نام Ndj۱p برای ایجاد شکل دسته گلی و اتصال تلومر در جوانه‌ی مخمر ضروری است (۴۹). اگر چه فقدان set۱، یک متیل ترانسفراز هیستون H۳ در سلول‌ها، باعث نقص در ایجاد شکل دسته گلی می‌شود(۵۰). یک پروتئین مخصوص میوز شبیه Ndj۱p در سلول‌های پستانداران هنوز ناشناخته است. اطلاعات خیلی کمی درباره‌ی مکانیسم مولکولی ایجاد شکل دسته گلی از مطالعات انجام شده بر روی یک گونه‌ی مخمر به نام مخمر

شکافت (Fission yeast) به دست می‌آید.

در طول پروفاز میوز در مخمر شکافت، هسته بین قطب‌های سلولی حرکت می‌کند. این حرکت به وسیله‌ی یک جسم قطبی دوکی (Spindle pole body یا SPB) و همکاری تلومرها انجام می‌شود که باعث افزایش احتمال جفت شدن هومولوگ‌ها و هم‌تراز کردن کروموزوم‌های هومولوگ در طول نوترکیبی می‌گردد. به طور مشابهی در ذرت و مخمر شکافت، کروموزوم‌های حلقوی به جسم قطبی دوکی به عنوان قسمتی از شکل دسته گلی متصل می‌شوند که نشان‌دهنده‌ی این است که توالی‌های تلومری در این کروموزوم‌ها وجود دارد (۵۲-۵۱).

موقعیت‌یابی مناسب تلومر در پوشش هسته و در ایجاد شکل دسته گلی هم‌ترازی کروموزوم‌های هومولوگ به شکل صحیح را، که پیش‌نیازی برای نوترکیبی آن‌ها است، آسان می‌کند (۴۴). دسته‌بندی تلومرها که به طور طبیعی در موش رخ می‌دهد، فاقد فعالیت‌های نوترکیبی هومولوگی متنوع است. اما برای خارج شدن از این مرحله تأخیر وجود دارد (۵۳). این رخداد ممکن است ناشی از فعالیت یک نقطه‌ی بازرسی (Check point) در داخل پروفاز ۱ باشد که پیشرفت صحیح نوترکیبی را در طول میوز چک می‌کند. احتمال دارد Ataxia telangiectasia mutated (ATM)، یک پروتئین سرین-ترئونین کیناز، در این نقطه بازرسی درگیر باشد. این پروتئین چندین نقطه‌ی بازرسی و پروتئین‌های ترمیمی DNA که مسؤول ترمیم شکستگی‌های DNA دو رشته‌ای هستند را فسفریله می‌کند؛ این ترمیم آغازگر نوترکیبی میوزی است (۵۶-۵۴).

جهش در پروتئین متصل به تلومر به نام Taz۱ باعث کاهش در دسته‌بندی تلومر و تلومرها، ارتباط آن‌ها را با جسم قطبی دوکی قطع می‌کند (۵۷). علاوه بر Taz۱، دو پروتئین دیگر به نام‌های Bqt۱ و Bqt۲ برای ایجاد شکل دسته گلی در گونه‌ی S. Pombe ضروری هستند (۵۸). بعد از بر هم‌کنش این پروتئین‌ها با یکدیگر، این کمپلکس بر هم‌کنش، قسمتی از جسم قطبی دوکی به نام Sad۱ با عامل تلومری به نام Rap ۱ را میانجی می‌کند؛ بنابراین اجازه‌ی ایجاد شکل دسته گلی را می‌دهد. مشابه Sad۱ در S. Pombe، دامین پروتئینی Sun به نام Sun۲ در انتهای تلومر، جایی که به پوشش هسته متصل است، در طول میوز در پستانداران واقع شده است. هومولوگ‌های Bqt۱ و Bqt۲ در سلول‌های پستانداران هنوز شناسایی نشده‌اند (۵۹).

میزان خطاهای کروموزومی در میوز مردان و زنان متفاوت است. بین ۱۰ تا ۲۵ درصد از جنین‌ها خطای کروموزومی نشان می‌دهند (۶۰). اکثر خطاهای رایج شامل تریزومی‌ها و مونوزومی‌های ناشی از عدم تفرق (Non-disjunction) در میوز ۱ مادری هستند. فرایندهای یک‌پارچگی دوک و اتصال صحیح کینه‌توکور (Kinetokor) به دوک، عوامل حیاتی هستند. به نظر می‌رسد این میزان بالای خطا در زنان ناشی از نقاط کنترل دقیق کمتر در تقسیم اول میوزی است (۶۱). تلومرهای کوتاه در موش‌های فاقد تلومراز که باعث نقص در هم‌ترازی کروموزوم و یک‌پارچگی دوک در متافاز ۱ می‌شود، وجود ارتباط بین پیشرفت میوز در اووسیت‌ها و طول تلومر را اثبات می‌کند (۶۲).

طویل شدن تلومر در اووسیت‌ها و مشابه آن در اسپرماتوسیت‌ها، در طول پروفاز ۱ اولین تقسیم میوز

اتفاق می‌افتد. علاوه بر این، در بیضه‌ها، طویل شدن ممکن است بعد از اتمام میوز و قبل از شروع میوز رخ دهد. یک مکانیسم مهم در تنظیم طول تلومر در همه‌ی سلول‌ها وابسته به دسترسی به انتهای ۳ برای اتصال تلومراز به انتهای تلومر است (۶۳).

انتشار فاکتور تلومری TRF۲، که یک فاکتور اساسی برای شکل‌گیری ساختار حلقه‌ی T در حفاظت دم غنی از گوانین (G rich) است، اطلاعات مهمی را در مورد دست‌یابی به رشته‌ی آویزان حاوی گوانین (G-overhang) در طول میوز می‌دهد. ارتباط TRF۲ با تلومرهای میوزی، می‌تواند در تلومرهای اسپرماتوسیت‌های موش در طول پروفاز ۱ و متافاز ۲ مشخص شود (۲۹، ۲۷)، که نشان می‌دهد حلقه‌ی T تشکیل شده است و بنابراین تلومرها برای توسعه یافتن در میوز غیر قابل دسترس می‌شوند. اما دلیل این که چرا بعضی از TRF۲ها حتی وقتی حلقه‌ی T باز و تلومر در حال توسعه است در تلومر باقی می‌مانند، ناشناخته مانده است. اگر سلول‌های میوزی از الگوی میتوزی تقلید کنند، طول تلومر در سلول‌های پیش‌سازی که در حال همانندسازی قبل از انجام میوز هستند، افزایش می‌یابد (۶۴).

تلومر و پاسخ به آسیب DNA

بر اساس مطالعات گوناگون، تلومرها دارای پروتئین‌های متعددی هستند که در پاسخ به آسیب‌های DNA دخیل هستند. تلومرها امکان شناسایی شکست‌های DNA را از انتهاهای طبیعی DNA به ما می‌دهند. به عنوان مثال، آسیب به DNA سلولی اسبابی را جهت شناسایی عملکرد نابجای تلومرها به عنوان جایگاه‌هایی از شکست دو رشته‌ای DNA فراهم می‌آورد. جهش‌های منفی غالب در TRF۲ سلول‌های موشی منجر به عملکرد ناصحیح تلومرها می‌شود (۶۵).

پروتئین تلومری TRF۲ با اتصال مستقیم به ATM قادر به مهار پاسخ وابسته به ATM در هنگام آسیب به DNA می‌باشد (۶۶). آسیب به DNA بر اثر استرس‌های اکسیداتیو (Oxidative stress) نیز یکی از عوامل کاهش‌دهنده‌ی طول تلومر می‌باشد (۶۶). سلول‌هایی که تلومر آن‌ها فاقد TRF۲ است، انواع آسیب‌های DNA را نشان می‌دهند. در بسیاری از انواع سلول‌ها نظیر لنفوسیت‌های اولیه، مهار TRF۲ منجر به القای سریع آپوپتوز می‌شود (۶۵).

در سلول‌های دارای نقص در TRF۲، نشانگرهای آسیب DNA هسته‌ای نظیر ۵۳BP۱، H۲AX، SMC۱، Rad۱۷، CHK۱ و CHK۲ به همراه DNA تلومری واقع شده‌اند (۱۳). به طریقه‌ای مشابه، زمانی که فیبروبلاست‌های اولیه‌ی انسانی به پیری می‌رسند، پاسخ مشابهی القا می‌شود و تلومرهای کوتاه به عنوان یک هدف برای پروتئین‌های پاسخ به آسیب DNA محسوب می‌شوند (۶۷).

این مطالعات روی اهمیت عملکرد تلومرها در پاسخ به آسیب DNA تأکید می‌کند. این امر نشان می‌دهد که وجود آسیب‌های DNA اندوژن نظیر عملکرد ناصحیح تلومرها می‌تواند ظرفیت این سلول‌ها را برای از بین بردن آسیب DNA کاهش دهد. به عنوان شاهد، دیده شده است که موش‌های دارای نقص در تلومراز، که دارای عملکرد ناصحیح تلومری بودند، پاسخ‌های آسیب به DNA را به صورت معیوب نشان داده‌اند. همچنین پاسخی مشابه، در سلول‌های بیماران مبتلا به سرطان که دارای

تلومرهای کوتاه بودند، دیده شده است (۶۸).

تلومرها در نقص‌های ژنتیکی که محصول ژن به طور مستقیم در پایداری تلومر دخیل نیست، نیز نقش دارند. این ارتباط میان پایداری تلومر طبیعی و پاسخ عملکردی، آسیب DNA را نشان می‌دهد. به علاوه، سایر مشاهدات یک ارتباط نزدیک میان پایداری تلومر و مکانیسم‌های سلولی پاسخ به آسیب DNA را بیان می‌کنند. هیچ شاهدی مؤید این مطلب نیست که پروتئین‌های FA (Fanconi Anemia) با پایداری تلومر مرتبط باشند، اما سلول‌های این بیماران، فنوتیپ تغییریافته‌ای از پایداری تلومری را نشان می‌دهند. همچنین، فنوتیپ عملکرد ناصحیح تلومری (Dysfunction) خفیفی در سلول‌های فاقد BRCA۱ (ژن دخیل در ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA) دیده شده است (۶۹).

تا به امروز هیچ شاهدی مبنی بر این که BRCA۱ به طور مستقیم در پایداری تلومر در سلول‌های طبیعی پستانداران دخیل باشد، دیده نشده است. در نهایت، نقص در پایداری تلومر در رده‌های سلولی فیبروبلاست اولیه‌ی برخی بیماران دارای نقص ژنتیکی، حساسیت به پرتوها را در این افراد منجر می‌شود (۷۰).

دیده شده است که پروتئین تلومری TRF۲ (مولکولی که در پاسخ به آسیب DNA نقش دارد)، ATM را از طریق میانکنش مستقیم مهار می‌کند (۷۱، ۶۶). به علاوه، فنوتیپ حساسیت به پرتوها در سلول‌های دارای نقص ATM، می‌تواند با جهش‌های منفی غالب در TRF۱، بدون اثرگذاری روی نقص‌های نقطه‌ی بازرسی چرخه‌ی سلولی مرتبط با ATM جهش‌یافته، اصلاح گردد (۷۲). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که بین پروتئین‌های تلومری و مولکول‌های مهم دخیل در آسیب DNA، میانکنش وجود دارد و تحقیقات آینده ممکن است جزئیات اثر متقابل بین پایداری تلومر و پاسخ به آسیب DNA را نشان دهند.

در مطالعه‌ای دیگر، یک جهش TRF۲ جدید نشان داده شده است که منجر به القای پیری سلولی بدون اتصال‌های تلومری می‌شود و این امر مؤید نقش تلومرها در پاسخ به آسیب DNA می‌باشد (۷۳).

دو مورد اخیر که نشان‌دهنده‌ی ارتباط تلومرها با پاسخ به آسیب DNA بود، منجر به مطالعات متعددی در ارتباط با پایداری تلومر، هم در بیماری‌های انسانی نقص در آسیب DNA و هم در مدل‌های موشی مشابه، گردید. یکی از آن‌ها مطالعه‌ی عملکرد ناصحیح تلومر در سلول‌های بیماران مبتلا به آتاکسی تلانژکتازی (Ataxia telangiectasia یا AT) از طریق پیشرفت کوتاه شدن تلومر و میزان افزایش‌یافته‌ی اتصال‌های کروموزومی انتها به انتها بود (۷۴).

ATM ژن مسؤول در بیماری AT است که یک پروتئین کیناز را کد می‌کند و در شرایط آسیب NAD فعال می‌شود (۵۴). سایر مشاهدات، مربوط به یک فنوتیپ مشابه در سلول‌های مخمر فاقد پروتئین Ku می‌باشد (۷۵). Ku یک پروتئین دخیل در ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA است (۷۶).

امروزه مشخص شده است که پروتئین‌های دخیل در ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای و سایر مسیرهای پاسخ به آسیب DNA به طور قطع در پایداری تلومر دخیل هستند. سلول‌های پستانداران جهت ترمیم خود دو مکانیسم نوترکیبی همولوگی و اتصال انتهای غیر همولوگی دو رشته‌ی شکسته شده (NHEJ-DSB یا

Non-homologous end joining-Double strand breakage) را به کار می‌گیرند (۷۸-۷۷).

پروتئین‌های متعددی شامل Ku، زیر واحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA (DNAPKcs)، XRCC۴، لیگاز IV، Artemis و شاید سایر عوامل ناشناخته در NHEJ دخیل هستند. هترودایمر Ku دارای میل ترکیبی بالایی برای انتهاهای DNA و جذب شدن به شکست دو رشته‌ای DNA دارد. DNAPKcs در ادامه با لیگاز IV و XRCC۴ بر هم‌کنش می‌دهد و انتهاهای شکسته‌شده‌ی DNA را دوباره متصل می‌کند (۷۸-۷۶).

Artemis که یک پروتئین دخیل در NHEJ است، با DNAPKcs بر هم‌کنش دارد و یک کمپلکس با فعالیت اگزونوکئازی تشکیل می‌دهد. این کمپلکس جهت باز کردن سنجاق سر مورد نیاز است (۳۶). به نظر می‌رسد که یک پروتئین ناشناخته‌ی دیگری در ارتباط با NHEJ وجود دارد (۷۹). MRE۱۱، RAD۵۰ و NBS۱ که کمپلکس MRN خوانده می‌شود، برای پردازش‌های بعدی روی انتهای شکسته‌ی DNA قبل از اتصال مجدد مورد نیاز هستند (۷۷).

موش‌های دارای نقص در Ku و پروتئین‌های DNAPKcs، فنوتیپ‌های عملکرد ناصحیح تلومری نشان می‌دهند. به عنوان مثال، افزایش در فرکانس اتصال‌های کروموزومی انتها به انتها با توالی‌های تلومری می‌تواند در نقاط اتصال، در سلول‌های موش‌های دست‌ورزی‌شده‌ی دارای فقدان Ku دیده شود (۸۲-۸۰).

این امر اشاره بدان دارد که Ku به طور مستقیم در عملکرد کلاهک‌گذاری تلومر (Telomere capping) درگیر است. بر پایه‌ی این آزمایشات بیوشیمیایی، Ku در ناحیه‌ی تلومر واقع است (۸۳). تأثیر نقص Ku روی طول تلومر شناسایی نشده است. دو مطالعه نتایج متفاوتی در سلول‌های موش‌های دارای نقص در Ku را گزارش نموده‌اند. یک مطالعه افزایش طول تلومر را نشان داده (۸۲)، در حالی که مطالعه‌ی دیگر کوتاه شدن طول تلومر را گزارش نموده است (۶۷).

از آن جا که گزارشی روی بیماران انسانی دارای نقص در Ku در دسترس نیست، احتمال دارد که این نقص در انسان‌ها کشنده باشد. با این وجود، مطالعات اخیر روی رده‌های سلولی انسانی نشان داده است که حذف در یک الل Ku یا مهار Ku توسط RNA مداخله‌گر (Interference RNA یا RNAi) می‌تواند منجر به کاهش شدید طول تلومر و اتصال‌های تلومری گردد (۸۵-۸۴).

در مقایسه، در گیاه Arabidopsis Thaliana، طویل شدن تلومر می‌تواند در نتیجه‌ی حذف هر دو الل Ku صورت گیرد، اما اتصال‌های تلومری در آن‌ها یافت نشده است (۸۶). این نتیجه و مشاهدات روی تلومرهای طویل‌شده در موش‌های دارای نقص در Ku مشخص نموده است که Ku می‌تواند یک تنظیم‌کننده‌ی منفی روی طول تلومر باشد. تحقیقات روی سلول‌های موشی که هم دارای نقص در Ku و هم تلومراز هستند، نشان داده است که Ku می‌تواند دسترسی تلومراز به تلومرها را محدود نماید (۸۷).

اگر چه طول تلومر بین مدل‌های Ku گوناگون، تفاوت دارد؛ اما می‌توان گفت که به طور کلی نقص Ku در سلول‌های پستانداران، منجر به از دست رفتن فعالیت کلاهک‌گذاری تلومر می‌شود. همچنین سلول‌های پستانداران دارای نقص در DNAPKcs نیز موجب از بین رفتن فعالیت کلاهک‌گذاری تلومر می‌شود. اتصال‌های تلومری و طویل شدن غیر طبیعی تلومر در

موش‌های (Sever combined immuno deficiency) SCID، که جهش‌یافته‌های طبیعی DNAPKcs هستند، مشاهده شده است (۸۹–۸۸، ۸۰). سلول‌های SCID، ۶۰ اسید آمینه از مولکول DNAPKcs خود را از دست داده‌اند اما دمین کینازی DNAPKcs، در آن‌ها باقی مانده است. بنابراین به نظر می‌رسد سلول‌های SCID دارای باقیمانده‌ی عملکرد DNAPKcs هستند (۹۰). شکل‌گیری دوباره‌ی عملکرد DNAPKcs در سلول‌های SCID منجر به بازگشت طول تلومر به حالت طبیعی می‌شود (۹۱). در مقایسه، سلول‌های موش فاقد DNAPKcs، به اندازه‌ی ۲۶۰ اسید آمینه کوتاه می‌شوند و فعالیت DNAPKcs خود را به صورت کامل از دست می‌دهند (۹۲)، اما طول تلومر در آن‌ها طبیعی است (۸۹).

به علاوه، تلومر در سلول‌های موشی که هم دارای نقص در DNAPKcs و هم دارای نقص در تلومراز است با سرعت بیشتری کوتاه می‌شود. بنابراین می‌توان گفت که ارتباط عملکردی بین تلومراز و DNAPKcs می‌تواند طول تلومر را تنظیم کند (۹۳). آزمایش‌های بیوشیمیایی، نقش مشابهی را برای DNAPKcs در محل تلومر نشان می‌دهند. نشان داده شده است که DNAPKcs علاوه بر نقش در عملکرد کلاهک‌گذاری تلومر، در تنظیم طول تلومر در پستانداران نیز نقش دارد (۶۷).

سلول‌های دارای نقص در پروتئین‌های باقی‌مانده‌ی NHEJ، فنوتیپ عملکرد ناصحیح تلومری را نشان نمی‌دهند. در این جا یک استثنا برای سلول‌های موش دارای نقص در لیگاز IV (Ligase IV) وجود دارد که فرکانس پایینی از اتصال‌های تلومری را نشان می‌دهد (۹۵–۹۴)، اما طول تلومر در موش‌های دارای نقص در لیگاز IV طبیعی است (۶۷). همچنین طول و عملکرد تلومر در سلول‌های بیماران دارای جهش در ژن کدکننده‌ی لیگاز IV طبیعی گزارش شده است (۶۷). لیگاز IV مسؤول مستقیم برای اتصال تلومرهای دارای عملکرد ناصحیح است که در اثر نبود TRF۲ ایجاد می‌شوند. سلول‌های موش دارای نقص در XRCC۴، فنوتیپ تلومر طبیعی نشان می‌دهند (۶۷).

ارتباط بین کمپلکس پروتئینی MRN و پروتئین تلومری TRF۲ آشکار شده است (۹۶). این کمپلکس را به طور عمده جزء پروتئین‌های NHEJ دسته بندی نمی‌کنند و این به دلیل انطباق آن با نوترکیبی همولوگی است (۷۸).

بیماران دارای نقص در NBS۱، یکی از اجزای MRN، علایم متنوعی را علاوه بر این که کوتاه شدن طول تلومر در آن‌ها به سرعت انجام می‌گیرد، نشان می‌دهند (۹۷). جهش در hMRE۱۱ می‌تواند منجر به ایجاد علایمی مشابه آتاکسی تلانژکتازی و یا اختلالات مشابه آتاکسی تلانژکتازی (Ataxia-telangiectasia-like disorder یا ATLD) گردد (۷۸).

با توجه به همکاری MRE۱۱ با NBS موجود در کمپلکس MRN و ارتباط هر دو پروتئین با TRF۲، می‌توان گفت که بیماران مبتلا به ATLD ممکن است فنوتیپ عملکرد ناصحیح تلومر را نشان دهند. جهش‌یافته‌های MRE۱۱ در وزوفیلا نرخ بیشتری از اتصال‌های تلومری را نشان می‌دهند (۹۹–۹۸). این مشاهدات نقش مهم پروتئین‌های NHEJ نظیر Ku و DNAPKcs را در پایداری تلومر نشان می‌دهد که برای لیگاز IV در متصل کردن تلومرهای دارای

عملکرد ناصحیح و فنوتیپ عملکرد ناصحیح تلومر در بیماران NBS مورد نیاز است (۶۹).

تلومر و نوترکیبی همولوگی

نوترکیبی همولوگی (Homologous recombination یا HR) نوعی نوترکیبی ژنتیکی است که در آن توالی‌های نوکلئوتیدی بین دو مولکول مشابه DNA مبادله می‌شوند. این مکانیسم به طور عمده برای سلول‌ها، در ترمیم شکست‌های خطرناکی که در هر دو رشته‌ی DNA رخ می‌دهد، به کار می‌رود. در پستانداران، استفاده از نوترکیبی همولوگی به عنوان یک مکانیسم برای ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA کمتر از NHEJ کاربرد دارد؛ اما این نوترکیبی در طول فاز G۲ جهت ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA در پستانداران به صورت برجسته‌ای به کار می‌رود.

گروه اپیستاتیک RAD۵۲ (RAD۵۹، RAD۵۷ و RAD۵۰-۵۵) و XRS۲ در نوترکیبی همولوگی دخیل هستند. البته پروتئین‌های ABRC۱ و RCAB۲ با دیگر پروتئین‌های نوترکیبی همولوگی در این مسیر بر هم‌کنش دارند و انطباقاتی بین مکانیسم‌های نوترکیبی همولوگی و عملکرد کمپلکس MRN (شامل MRE۱۱، RAD۵۰ و NBS۱) مشاهده شده است (۷۸).

سلول‌های موش دارای نقص در RAD۵۴، تغییراتی را در پاسخ به آسیب DNA نشان می‌دهند و دارای تلومرهای کوتاه‌تری در قیاس با موش وحشی هستند (۱۰۰). این تلومرها منجر به میزان بالایی از اتصال‌های تلومری می‌شوند. موش‌هایی که هم دارای نقص در RAD۵۴ و هم نقص در DNAPKcs هستند (Double mutant) میزان بالاتری از اتصال‌های تلومری را در قیاس با یک جهشی‌ها (Single mutant) نشان می‌دهند. بر اساس این مطالعه می‌توان گفت که یک اشتراک مساعی بین DNAPKcs و RAD۵۴ در از دست دادن عملکرد کلاهک‌گذاری تلومر وجود دارد. DNAPKcs نقش مهمی در پردازش پس از همانندسازی تلومرها ایفا می‌کند و به خصوص در رشته‌ی رهبر، تلومر در سلول‌های دارای نقص در sDNAPKc در اتصال‌های کروماتیدی نقش دارد (۱۰۰).

بر خلاف DNAPKcs، سلول‌های دارای نقص در RAD54 هیچ اتصال تلومری نشان نمی‌دهند و این مسأله مؤید نقش RAD۵۴ در پردازش پس از همانندسازی تلومر است (۱۰۱). این نتایج نقش RAD۵۴ را در پایداری تلومر نشان می‌دهد که به عنوان یک نقش مجزا برای پروتئین‌های NHEJ در پایداری تلومر محسوب می‌شود. خانواده‌ای از پارالوگ‌های RAD۵۱ شامل RAD۵۱B، RAD۵۱C، RAD۵۱D، XRCC۲ و XRCC۳ در نوترکیبی همولوگی پستانداران دخیل هستند. در این گروه، RAD۵۱D نقش چشمگیری را در پایداری تلومر ایفا می‌کند. این پروتئین در تلومرهای سلول‌های سوماتیک و میوزی واقع است (۱۰۲).

هنگامی که در رده‌های سلولی با ALT (Alternative lengthening of telomeres) انسانی، سنتز RAD۵۱D مهار می‌شود، عملکرد کلاهک‌گذاری تلومر از بین می‌رود و مرگ سلولی از طریق آپوپتوز رخ می‌دهد (۱۰۲). رده‌های سلولی با ALT انسانی دارای تلومرهای با طول‌های متفاوت هستند و برخی تلومرهای آن‌ها به صورت استثنایی بلند می‌باشند. این امر منجر به افزایش میانگین طول

تلومر این سلول‌ها در قیاس با رده‌های سلول انسانی فاقد ALT می‌شود (۲۰).

طویل شدن طول تلومر در سلول‌های ALT با میانجی‌گری مکانیسم‌های نوترکیبی همولوگی صورت می‌گیرد. حضور اجسام PML (ALT-promyelocytic associated leukaemia) در هسته‌ی سلول‌ها، مشخصه‌ی اختصاصی برای سلول‌های ALT است. این اجسام هسته‌ای حاوی تعداد زیادی پروتئین نظیر پروتئین‌های تلومری TRF۱ و TRF۲ و پروتئین‌های پاسخ به آسیب DNA شامل RAD۵۱، RAD۵۲، RPA، MRE۱۱، RAD۵۰، NBS۱، BLM و WRN هستند (۲۰).

BRCA۱ و سایر پروتئین‌هایی که به DNA آسیب‌دیده متصل می‌شوند، شامل hRAD۹، hHUS۱ و HRad۱ در اجسام PML مشاهده می‌شوند (۱۰۳). همچنین، فسفریله شدن هیستون H۲AX که یک نشانگر برای شکست دو رشته‌ای DNA می‌باشد، در برخی اجسام PML نشان داده شده است؛ تلومرها در سلول با ALT به عنوان شکست‌های دو رشته‌ای DNA شناسایی می‌شوند و در نتیجه فاقد عملکرد صحیح هستند (۱۰۴). سلول با ALT مثالی از پایداری غیر عملکردی تلومر است. بنابراین، نقص در پروتئین‌هایی که به طور مستقیم در NHEJ و نوترکیبی همولوگی نقش ندارند، مانند سندرم AT انسانی که در نتیجه‌ی نقص در ATM رخ می‌دهد، منجر به عملکرد ناصحیح تلومر در مدل‌های پستانداران می‌شود (۵۴).

ATM در حضور شکست‌های دو رشته‌ای ژنوم فعال می‌گردد و با وجود این که تصور می‌شود این پروتئین به صورت مستقیم در ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA دخالت ندارد، ATM برای پردازش زیرمجموعه‌ای از شکست‌های دو رشته‌ای DNA توسط Artemis مورد نیاز است (۱۰۵).

سلول‌های دارای نقص در ATM، هم در انسان و هم در موش، دارای دوایر کوچکی از قطعات DNA تلومری هستند که می‌تواند منجر به از دست رفتن سریع تلومر گردد (۱۰۶). سلول‌های بیماران مبتلا به سندرم فانکونی نیز قطعات تلومری خارج کروموزومی و اتصال‌های انتها به انتهای کروموزومی و کوتاه شدن تلومر را نشان می‌دهند (۱۰۸-۱۰۷). بر اساس مشاهده‌ی قطعات تلومری خارج کروموزومی در این بیماری‌ها، ممکن است که این امر بتواند یک علامت عمومی برای تغییر پایداری تلومرها باشد. حساسیت به عوامل ژنوتوکسیک متنوع نظیر IR مشخصه‌ی موش‌های دارای نقص در PARP-۲ است. PARP-۲ یک پروتئین دخیل در ترمیم برشی باز (Base excision repair یا BER) است (۱۰۹). PARP-۲ به TRF۲ متصل می‌شود و سلول‌های موش دارای نقص در پروتئین PARP-۲، میانگین طول تلومر طبیعی را نشان می‌دهند، اما فرکانس حضور کروموزوم‌های دارای حذف توالی‌های تلومری در آن‌ها بالا است (۱۱۰). نقش PARP۱ در تلومرها به صورت دقیق مشخص نیست اما به طور قطع در ترمیم BER نقش دارد و شاید نقشی در پایداری تلومر نداشته باشد (۱۱۱).

سندرم Werner (Werner syndrome یا WS) در اثر نقص در پروتئین WRN رخ می‌دهد و مشخصه‌ی آن بلوغ زودرس و افزایش استعداد ابتلا به سرطان است. WRN عضوی از زیرخانواده‌ی هلیکاز RecQ است و همراه با پروتئین تلومری TRF۲ قرار دارد و

بـه کمـک آن دارای خاصـیت هلیکـازی و فعالیـت اگزونوکلئازی است. سـلول‌هـای بیمـاران WS دارای کروموزوم‌های غیر طبیعی و تلومرهای کوتاه می‌باشد. بنابراین ارتباط محکمی میـان پیـری و بلـوغ زودرس سلول‌ها در سطح سلولی و عملکرد ناصحیح تلومرهـا وجود دارد.

LMB (Blooms syndrome gene) همـراه بـا TRF۲ قرار دارد (۱۱۴-۱۱۲)، اما تا به امروز گزارشی مبنی بر عملکرد ناصحیح تلومر در سلول‌های بیمـاران BLM منتشـر نشـده اسـت (۶۹). تجمـع XPF بـا ERCC۱، یـک کمـپلکس انـدونوکلئولیتیک تشـکیل می‌دهد کـه در تلومرهـا نقـش دارد. جهـش در XPF منجر به حساسیت به پرتوی فرابنفش و ایجاد سرطان پوست و سایر علایم Xeroderma pigmentosum در این بیماران می‌شود (۱۱۵). سلول‌های دارای نقص در ERCC۲/XPF میزان بالایی از TDMها (Telomeric DNA-containing double minute chromosomes) را به عنوان نشـانگری جهـت حضـور تلومرهـای بـا عملکرد ناصحیح دارا هستند. پیشنهاد شده اسـت کـه ERCC۱/XPFهـا فراینـد تشـکیل TDMهـا را مهـار می‌کنند. این امر منجر بـه نـوترکیبی بـین تـوالی‌هـای تلومریـک و جایگـاه‌هـای کرومـوزومی بـین سـلولی می‌شود (۱۱۶).

مکانیسم‌های متغیر در پایداری و نگهداری طول تلومر

تلومرهـا از طریـق فعالیـت تلـومراز و پـروتئین‌هـای تلومری، مشکل همانندسـازی محـدود و پاسـخ‌هـای ترمیمی نامناسب را حـل کـرده‌انـد. حفـظ تلـومر بـه حضـور ژن RAD۵۲ وابسـته اسـت. در برخـی از تومورهـای انسـانی کـه فاقـد فعالیـت تلـومرازی (Telomerase activity) هستند، طول تلـومر توسـط مکانیسم ALT غیر وابسـته بـه تلـومراز نیـز حفاظـت می‌شود. مشخصه‌ی سلول‌هـای دارای مکانیسـم ALT وجود تلومرهای کوتاه و بلند به طور هم‌زمان در یـک هسته است (۱۱۷). به نظـر مـی‌رسـد کـه حـدود ۱۰ درصد تومورهای اولیه‌ی انسانی، طول تلومر خـود را با مکانیسم ALT (در غیاب فعالیـت تلـومراز) حفـظ می‌کنند (۱۱۸).

وقتی جمعیت‌هـای سـلولی تومورهـا را بـا عامـل درمانی آنتـی‌تلـومراز مواجهـه دهـیم، تعـداد کمـی از سلول‌ها از بحران خارج و توسط طویل شدن تلومر با روش ALT، نـامیرا (Immortal) مـی‌شـوند. اولـین توصیف ارائه‌شده برای رده‌ی سلولی با ALT این بـود که تلومرهای آن‌ها از نظر طول بسیار هتروژن هستند؛ به این ترتیب آن را به عنوان یک مکانیسـم دخیـل در نوترکیبی مطرح نمودند (۱۱۹). مطالعات بعدی، نقش آن‌ها را در نوترکیبی جهت پایداری تلومر تأیید نمود؛ اگر چه مکانیسم دقیق این مسیر تا به امـروز شـناخته نشده است (۱۲۰).

۱۰-۷ درصد سلول‌های سرطانی که فاقـد فعالیـت تلومرازی هستند، طول تلومر ثابتی را نشان مـی‌دهنـد (۱۲۲-۱۲۱). این سلول‌های نامیراشده به مهار عملکـرد (Human telomerase reverse transcriptase) hTERT توسط آنزیم منفـی غالـب، حسـاس نیسـتند (۱۲۳). مسـیر ALT در پایـداری تلـومر، از hTERT استفاده نمی‌کند. حالت ALT بـه عنـوان یـک حالـت پایدار از تلومرهای هتروژن به نسبت بلنـد در شـرایط عدم دارا بودن فعالیت تلومرازی، توصـیف مـی‌شـود. اگر چه ۴۰-۳۵ درصد از سلول‌های انسانی نامیراشـده در In vitro از مکانیسم ALT جهت پایـداری تلـومر

استفاده می‌کنند (۱۲۱)، اما ۱۰-۷ درصد از تومورهای انسانی برای رشد نامیرای خود به ALT وابسته هستند. این امکان وجود دارد که مکانیسم ALT و تلومراز با یکدیگر در یک سلول سرطانی انسانی وجود داشته باشند، اما دنبال کردن فعالیت ALT در یک سلول تلومراز مثبت، کار آسانی نیست. علاوه بر این، هنوز به طور دقیق مشخص نیست که آیا ALT یک واکنش منفرد جهت پایداری تلومر است یا یک مکانیسم چندگانه؟ مکانیسم مولکولی ALT را با مطالعه‌ی مخمر توصیف نموده‌اند (۱۲۶-۱۲۴).

زمانی که سلول‌های S. Cerevisiae به صورت ژنتیکی فاقد فعالیت تلومرازی هستند، وارد یک فاز رشد آرام می‌شوند و عده‌ی کثیری از آن‌ها توالی تلومر خود را از دست داده، به صورت ناگهانی می‌میرند (۱۲۴). تعداد محدودی از سلول‌های زنده از فاز رشد آرام خارج می‌شوند و پایداری تلومر خود را ثابت نگه می‌دارند. با آنالیز این سلول‌ها مشخص شده است که سلول‌های ALT، به میزان زیادی T-circle تولید می‌کنند. T-circle فراورده‌ی احتمالی حاصل از نوترکیبی درون تلومری و T-loop است (۱۲۷).

چهار نوع از وقایع نوترکیبی در متابولیسم DNA تلومری سلول‌های ALT دخیل است (۲۳):

۱- نوترکیبی در T-loop که منجر به کوتاه شدن سریع تلومر می‌شود و حلقه‌ی T ایجاد می‌شود.

۲- نوترکیبی بین تلومرهای انتهای کروموزوم که منجر به شکست‌های ناشی از همانندسازی می‌شود.

۳- انتقال یک رشته‌ی T-circle به درون تلومرها در DNA کروموزومی که منجر به آغاز طویل شدن DNA تکراری می‌گردد.

۴- حمله‌ی T-circle توسط دم G که منجر به مکانیسم همانندسازی حلقه‌ی چرخان (Rolling circle replication) می‌شود.

از آن جایی که پایداری تلومر به حضور ژن RAD۵۲ وابسته است، می‌توان گفت که ALT، نوترکیبی همولوگی را به کار می‌گیرد؛ فرایندی که در آن محصول ژن RAD۵۲ نیز درگیر است (۸۰). به علاوه، شواهد متعدد دیگری نشان می‌دهد که مسیر ALT به نوترکیبی همولوگی وابسته است؛ اول این که می‌توان یک کپی از یک قطعه‌ی DNAی تکرارهای تلومری در انتهای کروموزوم‌های مختل در سلول‌های ALT پیدا نمود. دوم این که انواع متعددی از پروتئین‌های ضروری برای نوترکیبی همولوگی در APBها واقع شده‌اند. سومین نکته این است که نقص در برخی پروتئین‌های نوترکیبی همولوگی می‌تواند منجر به از دست رفتن DNAی تلومری در سلول‌های ALT گردد. آخرین نکته آن که می‌توان ساختار منحصر به فردی از DNAی تلومری نظیر تکرارهای تلومری حلقوی خارج کروموزومی (Extrachromosomal circular telomer repeat یا ECTR) و DNA تلومری تک رشته‌ای را در سلول‌های ALT مشاهده نمود که حد واسط‌ها یا سوبستراهای مکانیسم نوترکیبی همولوگی را نشان می‌دهند. ساختار ADN تلومری مشابهی در سلول‌های سایر ارگانیسم‌ها مشاهده شده است که برای پایداری تلومر خود از نوترکیبی همولوگی استفاده می‌کنند (۲۳).

بر خلاف همانندسازی انتهای کروموزوم یا سایر انواع نوترکیبی، تلاش‌ها برای نشان دادن این که نوترکیبی همولوگی مسؤول بقای سلول‌ها می‌باشد، موفق نبوده است (۸۰). جهت دستیابی به اطلاعات

بیشتر درباره‌ی مسیر ALT، باید یک مدل آزمایشگاهی جهت دستیابی به شواهدی در رابطه با مکانیسم طویل شدن تلومر وابسته به نوترکیبی همولوگی طراحی نمود (۲۳).

در مخمر S. Pombe دو مسیر بقای متغیر وجود دارد (۱۲۸). در غیاب تلومراز، S. Pombe همانند S. Cerevisiae قادر است که مکانیسم نوترکیبی را فعال کند یا کروموزوم‌های خود را در همان کنفورماسیون نگه دارد (۱۲۸). دانستن این که نتایج گرفته‌شده در مخمر، در پستانداران دارای مکانیسم ALT چگونه خواهد بود، کار آسانی نیست. به عنوان مثال، بر خلاف مخمر، سلول‌های پستانداران مکانیسم نوترکیبی هومولوگی را بسیار کمتر از سایر مکانیسم‌های ترمیم نظیر اتصال انتها به کار می‌گیرند و در سلول‌های پستانداران، کروموزوم حلقوی به ندرت به صورت پایدار مشاهده شده است (۷۷).

عدم عملکرد تلومر و تومورزایی

بعضی از پروتئین‌های ترمیم DNA، مثل پروتئین‌های درگیر در ترمیم جفت‌نشدگی (MMR)، به نام‌های HR و NHEJ که در حفاظت تلومر و تنظیم طول تلومر مؤثر هستند، در تومورهای انسانی دچار جهش می‌شوند (۱۳۱-۱۲۹).

همان طور که پیش از این ذکر شد، بعضی از پروتئین‌ها مانند کمپلکس‌های TRF۲ و TRF۱، به توالی تکراری تلومری متصل می‌شوند و عملکرد و طول تلومر را تنظیم می‌کنند (۶۵). TRF۲ یک کمپلکس مولتی‌پروتئینی شامل TIN، TANK۱ و TANK۲ پلی‌ریبونوکلئازها (ADP)، POT۱، RAP۱ (یا TERF2IP)، پروتئین‌های سازمان‌دهنده‌ی POT۱ و TIN۲ PTOP (که به عنوان همولوگ دیس‌پلازی آدرنوکورتیکال (ACD) نیز شناخته می‌شود) و TRF۲ (به واسطه‌ی بر هم‌کنش با TIN۲) را شکل می‌دهد (۱۳۲). TIN۲ عملکرد پلی‌ریبوزیلاسیون TRF۱ وابسته به TANK۱ را تنظیم می‌کند. این عملکرد اتصال TRF۱ را به تکرارهای TTAGGG تغییر می‌دهد و این رخداد باعث تنظیم طول تلومر به وسیله‌ی تنظیم دسترسی تلومراز به تلومر می‌شود (۱۳۲). علاوه بر این، افزایش بیان TRF۲ در بعضی از تومورهای انسانی مانند ریه، کبد و سرطان معده، نقش TRF۲ را در ایجاد تومورهای انسانی نشان می‌دهد (۱۳۵-۱۳۳).

کمپلکس TRF۱ همچنین طول تلومر را به وسیله‌ی دو پروتئین تنظیم می‌کند؛ پروتئین POT۱ و پروتئین PTOP که به تلومر تک رشته‌ای‌شده متصل می‌شوند و دستیابی تلومراز را به تلومر تنظیم می‌کنند (۱۳۲). به نظر می‌رسد که نقش TRF۱ فقط تنظیم تلومر نیست. برای توضیح نقش پروتئین تنظیم‌کننده‌ی TRF۱، لازم به ذکر است که این پروتئین برای جداسازی تلومرها از کروماتیدهای خواهری در میتوز ضروری می‌باشد (۱۳۶). این موضوع می‌تواند کشنده بودن جنین‌های موش دارای حذف در TRf۱ را توضیح دهد؛ اگر چه این موش‌ها نقصی در طول تلومر و یا از بین رفتن نقش حفاظتی تلومر نشان نداده‌اند (۱۳۷). همچنین جدا از اهمیت طول تلومر و فعالیت تلومراز، نقص TIN۲ می‌تواند باعث مرگ جنین شود (۱۳۸). علاوه بر این، TIN۲ با HP۱γ در دومین هتروکروماتینی غیر تلومری بر هم‌کنش دارد (۱۳۹). این امر نقش سوار کردن هتروکروماتین را برای این پروتئین نشان می‌دهد.

تغییر در بیان TRF۱، TIN۲، POT۱ و TANK۱ در بعضی از انواع تومورهای انسانی مشاهده شده است (۱۴۱-۱۴۰، ۱۳۵-۱۳۳)، اما نقش دقیق این پروتئین‌ها در تومورزایی ناشناخته است. روشن شدن این موضوع که آیا این پروتئین‌ها نقشی در بیماری‌های وابسته به سن دارند، می‌تواند بسیار جالب باشد؛ اما بدون مدل‌های موشی زنده‌ماندنی، پاسخ به این سؤال غیر ممکن است (۱۴۲).

حذف DNA تلومری یا جهش در اجزای ضروری پروتئین تلومری باعث حذف حفاظت از انتهای کروموزوم می‌شود. کینتیک برداشتن شدن کلاهک (Uncapping) بسته به نوع جهش تغییر می‌کند. سلول‌هایی که فاقد مکانیسمی برای حفاظت توالی‌های تلومری هستند، آهسته ولی به طور پیش‌رونده تلومر خود را از دست می‌دهند و تلومرها بعد از چندین تقسیم سلولی عملکرد خود را از دست می‌دهند. در مقابل، جهش در پروتئین‌های حیاتی کلاهک می‌تواند به سرعت باعث از دست رفتن حفاظت از تلومر در این سلول‌ها شود. در هر دو نوع سلول، سیستم ترمیمی DNA پایانه‌های کروموزومی کلاهک‌گذاری‌نشده را به عنوان شکست دو رشته‌ای شناسایی می‌کند و سپس احتمال دارد که آن‌ها را به وسیله‌ی NHEJ با اتصال به پایانه‌ی کروموزومی دیگر ترمیم کند (۹۵، ۸۷).

این روش ترمیم DNA یک کروموزوم دی سنتریک را به وجود می‌آورد که می‌تواند یک پل در طول آنافاز بعدی ایجاد کند. شکستگی این پل، پایانه‌های غیر حفاظت‌شده‌ی جدیدی را به وجود می‌آورد که فیوز می‌شوند و یک چرخه‌ی شکست-اتصال- پل (BFB یا Breakage- fusion- bridge) را به وجود می‌آورند. بنابراین ایجاد کروموزوم‌های دی‌سنتریک، چرخه‌های BFB را تشکیل می‌دهند که باعث جا به جایی‌های غیر متقابل، حذف و آنیوپلوییدی می‌شوند.

چرخه‌های BFB اولین بار به وسیله‌ی McClintock در اندوسپرم ذرت مشاهده شدند (۱۴۳). کار او سبب تأیید نقش تلومراز در توقف چرخه‌های BFB شد. مطالعات In vitro روی تلومرازهای گیاهانی مثل ذرت، کارایی ایجاد تلومر جدید روی DNA غیر تلومری را به وسیله‌ی تلومراز نشان داد (۱۴۴). بنابراین توانایی شکل‌گیری یک تلومر عملکردی در پایانه‌های شکسته‌ی کروموزوم در جنین، تغییر در خاصیت بیوشیمیایی اصلی تلومراز را باعث نمی‌شود. ترمیم کارامد کروموزوم به عمل تلومراز نسبت داده می‌شود و سطح کلی فعالیت تلومراز را نشان می‌دهد که در جنین نسبت به اندوسپرم به طور مشخصی افزایش دارد (۱۴۵-۱۴۴). McClintock جهش‌هایی را که ممکن است روی تلومراز یا فعالیت آن در پایانه‌ی شکسته‌ی کروموزوم تأثیر بگذارند را توصیف کرد و بیان کرد که این جهش‌ها با پایداری کروموزوم در جنین تضاد دارند (۱۴۶).

مطالعات مولکولی چند مدل نشان می‌دهد که تلومرهای حفاظت‌نشده باعث فیوز تلومرهای فاقد عملکرد و شروع تعدادی از وقایع که به دنبال ناپایداری ژنومی اتفاق می‌افتند، می‌شود. این اتفاق باعث آسیب DNA در سطح سلولی می‌گردد. پاسخ به تجمع آسیب‌های ژنومی، جلوگیری از چرخه‌ی سلولی و نقص در رشد و نمو است. از دست رفتن تلومر در مخم، باعث تغییر در ساختار کروماتین می‌شود که بیان ژن‌های نزدیک تلومر را فعال می‌کند (۱۴۷).

در پستانداران، تجمع آسیب ژنومی با توقف چرخه‌ی سلولی و در نهایت آپوپتوز و پیری همراه است. یک مهارکننده‌ی تومور به نام P۵۳، یک جزء مهم در پاسخ به تلومرهای بدون کلاهک است (۱۴۹-۱۴۸). در موش‌هایی با نقص در تلومراز، P۵۳ به طور مؤثری آپوپتوز را در سلول‌هایی با تکثیر بالا القا می‌کند (۱۵۱-۱۵۰)، اما مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، پاسخ اصلی به عدم عملکرد تلومر در Arabidopsis نیست (۱۲) یک چرخه‌ی BFB طولانی در سلول‌های پستانداران با نقطه‌ی کنترل سالم چرخه‌ی سلولی، قابل تحمل نیست. به هر حال، سلول‌های موشی با نقص در تلومراز که دارای جهش در P۵۳ هستند، می‌توانند تکثیر خود را ادامه دهند؛ اما همه‌ی سلول‌ها در نهایت تسلیم فاجعه‌ی ژنومی می‌شوند (۱۵۲، ۱۴۹-۱۴۸).

شناسایی شکست DNA در پایانه‌ی کروموزوم یکی از وظایف تلومر است. پیش‌بینی می‌شود که از دست رفتن این عملکرد می‌تواند باعث ترمیم شکست دو رشته‌ای مطابق با عمل تلومر شود. تعدادی از عوامل فیوژن کروموزوم را مهار می‌کنند، اما مکانیسم آن‌ها به طور کامل شناخته نشده است. ساختارهای نقاط فیوژن کروموزومی که در موش و S. Cerevisiae به میزان زیادی مشابه است، احتمال مکانیسم معمول برای شکل و ساختمان آن را شناسایی می‌کند (۱۵۵-۱۵۳). این فیوژن‌های درگیر در از دست رفتن همه‌ی توالی تلومری و برخی از توالی‌های ساب تلومری نشان می‌دهند که مکانیسم فیوژن یک مسیر ترمیم DNA مستعد به خطا است (۱۲۶، ۱۷).

Ku به انتهای تلومری DNA در In vitro و In vivo متصل است (۱۵۶، ۸۳)، اما آزمایش‌های مختلف نشان می‌دهند که NHEJ وابسته به Ku/Lig۴ برای فیوژن کروموزومی ضروری نیست (۱۵۷). بنابراین، به نظر نمی‌رسد که فیوژن کروموزومی به وسیله‌ی نوترکیبی همولوگی یا NHEJ انجام شود و نقش Ku و دیگر پروتئین‌های NHEJ در تلومر به طور کامل مشخص نیست (۱۵۸، ۱۵۴). برخی موش‌ها با حذف در پروتئین‌های NHEJ به نام Ku، Lig۴ یا DNA-PKcs، افزایش فیوژن تلومری و نوآرایی‌های کروموزومی را نشان می‌دهند (۹۴، ۸۰).

به طور دقیق روشن نیست که آیا فیوژن تلومری ناشی از نقص‌های مخصوص تلومر است یا ناشی از ناپایداری ژنومی. به هر حال این واقعیت که این فیوژن‌ها می‌توانند در غیاب پروتئین‌های NHEJ شکل بگیرند، نشان می‌دهد که مکانیسم دیگری در فیوژن‌های تلومری درگیر است و ممکن است شرایط خاصی که باعث فیوژن تلومری می‌شود به وسیله‌ی NHEJ ایجاد شود (۱۵۴).

عقیده‌ای وجود دارد مبنی بر این که کوتاه شدن تلومر ممکن است باعث مهار رشد توموری از مدل تهیه‌شده از کشت سلولی اولیه‌ی انسانی شود. کوتاه شدن تلومر مکانیسمی برای سلول‌ها فراهم می‌کند که تعداد دفعات تقسیم را می‌شمرد. این مکانیسم به طور پیوسته قبل از پیری اتفاق می‌افتد، یعنی تا وقتی رشد کشت کاهش یابد و به سطح Plateau برسد (۵). این تقسیم سلولی تا وقتی همه‌ی سلول‌ها تقسیم را متوقف کنند و به نقطه‌ای بحرانی برسند، ادامه می‌یابد. به ندرت، بعضی از سلول‌ها از بحران می‌گریزند و به طور نامحدود به تقسیم ادامه می‌دهند. این مرحله، مرحله‌ی نامیرایی نامیده می‌شود (۱۵۹). در مرحله‌ی

بحرانی، یک نقطه‌ی قله برای فیوز شدن و ایجاد کروموزوم‌های دی سنتریک و همکاری تلومرها وجود دارد. بعد از بحران، فعالیت تلومراز قابل آشکار شدن است و تعداد دی‌سنتریک‌ها تثبیت می‌شود. علاوه بر این، طول تلومر بعد از تعداد کمی تقسیم سلولی در یک طول کوتاه‌تر نسبت به طول اولیه‌ی تلومر تثبیت می‌شود (۱۶۱-۱۶۰).

در کشت سلولی انسان، پیری ممکن است مانند یک مانع برای رشد در نتیجه‌ی تلومر کوتاه در تومورزایی عمل کند (۵). در واقع در تومورها، تلومرها نسبت به بافت طبیعی احاطه‌کننده‌ی تومور کوتاه‌تر هستند (۱۶۲). برابری بین افزایش در ناپایداری ژنتیکی درست قبل از بحران و فعالیت تلومراز و وجود ناپایداری ژنتیکی به دنبال فعالیت تلومراز در سرطان انسانی به تصویر کشیده شده است (۱۶۳). با این که همه‌ی اطلاعات از سلول‌های کشت داده شده به دست آمده است، تفاوت‌هایی در طول تلومر در پروفایل کشت سلول و تومورها در انسان‌ها، دلیلی بر سردرگمی در مورد نقش تلومر در سرطان‌های انسانی است. بنابراین به طور دقیق مشخص نیست که آیا کوتاه شدن تلومر رشد تومورهای انسانی را مهار می‌کند یا عدم عملکرد تلومر در ناپایداری ژنتیکی در تومورزایی انسان نقش دارد.

به طور مشخصی پروفایل کشت سلول انسانی در مورد سلول‌های موش، که ناشی از فقدان یک نقطه‌ی بازرسی خاص و نامیرا کردن خود به خودی در سلول‌های اولیه‌ی موشی است، عملی نیست (۱۶۵-۱۶۴)؛ اگر چه پیشنهاد می‌شود که این تفاوت در طیف تومور ممکن است ناشی از تفاوت در طول تلومر و تنظیم آن در موش باشد (۱۶۳). در سلول‌های موشی، تلومرهای فاقد عملکرد به وسیله‌ی طول بلند تلومر مهار می‌شوند و بیان تلومراز در تومورزایی نقش دارد. نقص P53 و تلومر کوتاه در سلول‌های موشی می‌تواند باعث پیشرفت تومورهای اپیتلیالی شبه انسانی شود (۱۵۲). موش‌های با تلومر کوتاه، مدل‌های بهتری برای مراحل اولیه‌ی کارسینومای اپیتلیالی فراهم می‌کنند. این موش‌ها فاقد RNA تلومرازی هستند، بنابراین آن‌ها نمی‌توانند تلومراز را دوباره فعال کنند که در مراحل بعدی تومورزایی انسان دیده می‌شود.

به طور کلی، فعالیت تلومراز به میزان زیادی وابسته به درجه‌های (Grade) بافت‌شناسی می‌باشد (۱۶۷-۱۶۶)؛ همچنین، فعالیت تلومراز، ویژگی رایج تومورها در مراحل بعدی تومورزایی محسوب می‌شود (۱۶۹-۱۶۸). به علاوه، نگهداری طول تلومر به طور معمول در مراحل بعدی در تومورزایی اتفاق می‌افتد. حتی در تومورهای فاقد فعالیت تلومراز، طویل شدن تلومر می‌تواند از طریق یک مکانیسم جایگزین (ALT) رخ دهد (۱۲۲). این مسأله نشان می‌دهد که پایداری ژنوم حتی در غیاب تلومراز می‌تواند حفظ شود. در این سلول‌ها، مسیر ALT ممکن است فعالیت تلومر را ترمیم کند. فعال شدن تلومراز ممکن است برای رشد تومور مهم باشد.

این احتمال وجود دارد که فعال شدن تلومراز در تومور محصول جانبی تغییرات دیگر مانند فعال شدن Myc باشد. به هر حال در اثر وجود فعالیت تلومراز یا مکانیسم ALT در تومور، این توضیح نامحتمل است (۱۵۴). علاوه بر این، مطالعات اخیر بر هم‌کنش تلومراز با برخی از کمپلکس‌های پروتئینی متصل به تلومر مثل Shelterin، CST، DNA-PK

(DNA-dependent protein kinase) و MRN را نشان داده است (۱۷۰).

تلومر و تلومراز در تومورهای مغزی

بر خلاف سایر بافت‌ها، سلول‌های مغزی تعداد محدودی تقسیم سلولی دارند. بنابراین مطالعه‌ی کوتاه شدن تلومر در این نوع سلول‌ها جالب‌تر است (۱۷۱). علاوه بر این، درجات پایین و بالای تومورهای مغزی که توانایی‌های متفاوتی برای رشد و گسترش دارند، می‌توانند به بافت طبیعی مغز حمله کنند. از آن جایی که امکان آن وجود ندارد که جراح تومور را بدون برداشت میزان زیاد و غیر قابل قبولی از بافت مغز خارج کند، بنابراین جراحی به میزان کمی قادر به درمان این تومور است (۱۷۲). بر اساس این مدارک، کشف یک نشانگر مولکولی در تومور مغزی بسیار مهم است.

همان طور که پیش از این ذکر شد، نگهداری طول تلومر ویژگی معمول تومورهای Late در تومورزایی است. طول تلومر در بسیاری از تومورها به عنوان نشانگر مولکولی پیشنهاد شده است؛ اما اندازه‌ی تلومر در سلول‌های سرطانی به طور قابل ملاحظه‌ای در سرطان‌های مختلف متفاوت است. در بعضی از انواع تومور، مانند سرطان پستان، طول تلومر در یک نوع سرطان خاص و حتی در یک تومور منفرد بسیار ناهمگون است (۱۷۳). بنابراین ممکن است طول تلومر به تنهایی برای استفاده به عنوان نشانگر تشخیصی سرطان مناسب نباشد. اگر چه ممکن است استفاده از اندازه‌گیری‌های طول تلومر به عنوان نشانگر مولکولی در بافت‌های توموری، چه در نمونه‌های جراحی یا نمونه‌های گرفته‌شده از بیوپسی یا از مایعات بدن، در تخمین خطر و پیش‌بینی پاسخ درمان (برای مثال قرار دادن مهارکننده‌های تلومر) یا در تشخیص کمک‌کننده باشد (۱۷۳).

علاوه بر این، تنوع در طول تلومر در سلول‌های توموری وابسته به ژن همان بیماران، همچنین طرز فعالیت تلومراز، می‌تواند راه ما را برای به کار بردن طول تلومر به عنوان یک عنصر کلیدی تشخیص هموار کند. در بررسی منتژیوما به عنوان یک تومور مغزی خوش‌خیم، ممکن است نمونه‌های با طول تلومر خیلی کوتاه یافت شود. علاوه بر این، بعضی از نمونه‌های توموری، ناهمگنی را نشان می‌دهند. به عنوان نتیجه، ممکن است ثابت گردد که فرایند کوتاه شدن طول تلومر می‌تواند یک رخداد در مراحل اولیه در تومورهای مغزی باشد (۱۷۱).

در بافت‌های انسانی، به جز مغز و میوکارد، همیشه یک ار تباط منفی بین سن و طول تلومر مشاهده می‌گردد. به علاوه، طول تلومر در بافت‌های انسان ارتباط معنی‌داری را در افراد نشان می‌دهد (۱۷۴). همچنین، یک نسبت معکوس بین طول تلومر و سن فقط در بیماران مبتلا به آستروسیتومای Grade III مشاهده شده است. به هر حال به جز تومورهای منتژیومای Grade I، در همه‌ی درجات مختلف تومورهای آستروسیتوما و منتژیوما، یک ارتباط منفی ولی نامشخص، بین سن و طول تلومر کشف شده است (۱۷۱).

همان طور که پیش از این ذکر شد، فعال شدن تلومر، در تومورزایی دیرتر اتفاق می‌افتد. برخی مدارک پیشنهاد می‌کنند که فعال شدن تلومراز، پیشرفت تومور را تسهیل می‌نماید. تلومراز در بیش از ۸۵ درصد سرطان‌ها فعال است که نشان می‌دهد

تلومراز تومورزایی را به وسیله‌ی افزایش تکثیر سلولی، تحریک می‌کند (۱۷۵).

فعالیت تلومراز یک شاخص مهم برای پیش‌بینی بقا در بیماران مبتلا به تومور مغزی است (۱۷۶). در برخی مطالعات منتشرنشده هیچ رابطه‌ای بین فعالیت تلومراز و اندازه‌ی تومور وجود ندارد، اما به نظر می‌رسد که بین فعالیت تلومراز و پیش‌بینی در بیماران دارای فعالیت مثبت تلومراز رابطه وجود داشته باشد (داده‌های منتشر نشده‌ی ما). نشان داده شده است که فعالیت تلومراز ممکن است یک نشانگر بدخیم مهم در تومور مغزی باشد؛ بنابراین، تغییر از فعالیت منفی به فعالیت مثبت در تومورهای عودکننده به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده‌ی مفید برای تومور آستروسیتی بدخیم آشکار شده است (۱۷۷). در منتژیوما، همچنین رابطه‌ای نیز بین فعالیت تلومراز و درجه‌ی تومور وجود دارد (۱۷۸). با انجام مقایسه‌ای بین آستروسیتوما و منتژیوما نتیجه می‌گیریم که به طور مشخص، نه تنها تومورهای آسترسیتوما و منتژیوما مکانیسم‌های متفاوتی در واکنش به تلومراز دارند، بلکه این مکانیسم در انواع مختلف آستروسیتوما با درجات مختلف، متفاوت است (۱۷۱).

پیش از این عقیده بر این بود که پیشرفت آستروسیتومای آناپلاستیک به گلیوبلاستوما دلالت بر فعالیت تلومراز دارد؛ اما مطالعات اخیر نشان می‌دهد که فعال شدن تلومراز واقعه‌ای است که احتمال دارد در درجه‌های پایین تومورهای منتژیوما و آستروسیتوما رخ دهد (داده‌های منتشرنشده‌ی ما). به علاوه، استفاده از اندازه‌گیری طول تلومر به تنهایی، ممکن است به عنوان یک نشانگر تشخیصی مناسب مطرح نباشد، اما تغییر طول تلومر و فعالیت تلومراز با یکدیگر ممکن است که نشانگر مناسبی را برای تشخیص صحیح سلول‌های تومور مغزی فراهم کنند (۱۷۱).

به طور خلاصه، اگر چه انتظار می‌رود که استفاده از کوتاه شدن تلومر یا فعالیت تلومراز به عنوان نشانگرهای بسیار تخصصی برای سرطان باشند، اما راه‌های زیادی برای تحقیق بررسی شده است که ممکن است نشانگرهای مولکولی جدیدی را در رابطه با بیولوژی تلومر فراهم سازد. به خصوص، عدم عملکرد تلومر نسبت به طول تلومر ممکن است نه تنها چشم‌اندازهایی را در زمینه‌ی پاتوژنز ایجاد کند، بلکه بتواند تأثیر زیادی روی تشخیص سرطان بگذارد (۱۷۳). به علاوه، تلومراز ممکن است به عنوان یک هدف نویدبخش برای درمان‌های ضد توموری در آینده به کار رود (۱۷۸).

اختلالات تلومر در تومورها

یکی از اختلالات رایج در انواع سرطان‌ها، نقص در P۵۳ است. تکثیر مداوم به هنگام فقدان نقطه‌ی بازرسی P۵۳ می‌تواند سبب افزایش از دست رفتن توالی تلومر و در نتیجه منجر به اتصال‌های کروموزومی مکرر شود (۱۴۸).

تغییرات طول تلومر پیامدهای متعددی دارد. به عنوان مثال، مطالعات نشان می‌دهد که افرادی که دارای تلومرهای خونی کوتاه‌تری هستند، خطر بیشتری برای ابتلا به انواع سرطان‌ها نظیر کلیه، مثانه و ریه دارند (۱۷۹).

اما برخی مطالعات دیگر نشان داده است که کوتاه شدن طول تلومر به صورت عمده پس از تشخیص سرطان‌ها رخ می‌دهد. به همین دلیل، کوتاه شدن طول

تلومر در این موارد نمی‌تواند ارزش تشخیصی داشته باشد (۱۸۰). بنابراین به نظر می‌رسد که نمی‌توان یک الگوی تکرارشونده میان تغییرات طول تلومرها در سرطان‌های مختلف ارائه نمود.

تومورهای مغزی

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم رایج‌ترین فرم تومورهای کشنده‌ی سیستم عصبی مرکزی محسوب می‌شود (۱۸۱). در گلیوبلاستوما مکانیسم کنترل طول تلومر هم شامل فعالیت تلومراز و هم شامل مکانیسم ALT است. با وجود حمایت اکثر مطالعات از فرضیه‌ی کوتاه شدن طول تلومر در بافت مغزی افراد مبتلا به گلیوبلاستوما و ارتباط آن با یافته‌های بالینی، این فرضیه هنوز به طور قطع به اثبات نرسیده است. برای مثال، در مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام گرفت، از ۱۵ تومور گلیوبلاستوما مولتی‌فرم بررسی‌شده، ۱۳ تومور کاهش معنی‌داری در طول تلومر داشتند؛ درحالی که در ۲ مورد باقی‌مانده تغییر محسوسی در طول تلومر مشاهده نشد (۱۸۱).

همچنین در مورد سایر تومورهای مغزی، با مقایسه‌ی تومورهای منتژیوما و آستروسیتوما دیده شده است که طول تلومر در درجه‌های بالاتر آستروسیتوما و درجه‌ی ۲ منتژیوما، به ترتیب کوتاه‌تر از درجه‌ی ۱ منتژیوما و درجه‌های پایین‌تر آستروسیتوما است (۱۷۱).

در مطالعه‌ای دیگر، Nurnberg و همکاران با بررسی ۶۰ مورد بیمار مبتلا به گلیوما نیز در ۳۸ مورد (۶۳/۳ درصد) تغییر در طول تلومر گزارش کردند (۱۸۲). نتایج مشابه در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۱۸۳).

تومورهای سینه

طول تلومر خونی (نظیر گلبول‌های سفید) می‌تواند به عنوان یک نشانگر بیولوژیک در تشخیص و تعیین خطر سرطان سینه مورد استفاده قرار گیرد (۱۸۵-۱۸۴). در برخی مطالعات دیده شده است که افراد مبتلا به این نوع سرطان در مقایسه با نمونه‌های شاهد، دارای طول تلومر خونی افزایش‌یافته هستند (۱۷۹).

در مطالعه‌ای دیگری در بیماران مبتلا به سرطان سینه دیده شد که طول تلومر در بازوی کوتاه کروموزوم ۹، کوتاه‌تر از نمونه‌های شاهد است و بنابراین زنانی با این مشخصه دارای خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان سینه هستند (۱۸۶).

در تحقیق Shen و همکاران، طول تلومر در کارسینومای سینه با درجه‌ی بالا کاهش بیشتری نسبت به کارسینومای سینه با درجه‌ی پایین را نشان داد (۱۸۵)؛ اما مطالعه‌ی Lu و همکاران حاکی از آن بود که ارتباطی میان طول تلومر و خصوصیات تومور و یا خروجی بیماری وجود ندارد (۱۸۷).

تومورهای کولورکتال

مطالعات اخیر کوتاه شدن طول تلومر را در بافت کارسینوم کولورکتال در قیاس با بافت سالم مجاور آن نشان می‌دهد (۱۸۹-۱۸۸). پایداری تلومری وابسته به hTERT می‌تواند عامل مهمی در پیشرفت و تشخیص کارسینوم کولورکتال باشد (۱۸۹).

در مطالعاتی که توسط Hahn و همکاران صورت گرفت، بیان hTERT به همراه دو انکوژن Iarge-T و H-ras، در ایجاد بدخیمی در سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست انسانی دخیل شناخته شد (۱۹۱-۱۹۰).

در مطالعه‌ی Zee و همکاران، مانند مطالعات گذشته، رابطه‌ی معکوسی میان میانگین طول تلومر لکوسیت‌ها و سن بیمار مشخص گردید؛ اما در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری میان میانگین طول تلومر لکوسیت‌ها و خطر شیوع سرطان کولورکتال دیده نشد (۱۸۸).

نتیجه‌گیری

اگر چه استفاده از کوتاه شدن تلومر یا فعالیت تلومراز به عنوان نشانگرهای بسیار اختصاصی در سرطان مطرح است، اما تحقیقات تکمیلی بیشتر در مورد بیولوژی تلومر نیاز است. به ویژه، باید مد نظر داشت که اختلال در عملکرد تلومر بیش از تغییر طول تلومر به تنهایی می‌تواند در پاتوژنز و تشخیص سرطان‌ها آگاهی‌دهنده باشد.

همچنین، تلومراز در آینده می‌تواند به عنوان یک نشانگر هدف مناسب برای درمان‌های ضد توموری مطرح باشد.

References

1. de Lange T. T-loops and the origin of telomeres. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5(4): 323-9.
2. Diede SJ, Gottschling DE. Telomerase-mediated telomere addition in vivo requires DNA primase and DNA polymerases alpha and delta. Cell 1999; 99(7): 723-33.
3. Ray S, Karamysheva Z, Wang L, Shippen DE, Price CM. Interactions between telomerase and primase physically link the telomere and chromosome replication machinery. Mol Cell Biol 2002; 22(16): 5859-68.
4. Lingner J, Cooper JP, Cech TR. Telomerase and DNA end replication: no longer a lagging strand problem? Science 1995; 269(5230): 1533-4.
5. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 1990; 345(6274): 458-60.
6. Harley CB, Vaziri H, Counter CM, Allsopp RC. The telomere hypothesis of cellular aging. Exp Gerontol 1992; 27(4): 375-82.
7. Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, Thomas TE, Harley CB, Lansdorp PM. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91(21): 9857-60.
8. Wellinger RJ, Ethier K, Labrecque P, Zakian VA. Evidence for a new step in telomere maintenance. Cell 1996; 85(3): 423-33.
9. Maringele L, Lydall D. EXO1-dependent single-stranded DNA at telomeres activates subsets of DNA damage and spindle checkpoint pathways in budding yeast yku70Delta mutants. Genes Dev 2002; 16(15): 1919-33.
10. Bucholc M, Buchowicz J. An extrachromosomal fragment of telomeric DNA in wheat. Plant Mol Biol 1995; 27(2): 435-9.
11. Pardue ML, DeBaryshe PG. Telomeres and telomerase: more than the end of the line. Chromosoma 1999; 108(2): 73-82.
12. Riha K, Shippen DE. Telomere structure, function and maintenance in Arabidopsis. Chromosome Res 2003; 11(3): 263-75.
13. Takai H, Smogorzewska A, de Lange T. DNA damage foci at dysfunctional telomeres. Curr Biol 2003; 13(17): 1549-56.
14. d'Adda di FF, Teo SH, Jackson SP. Functional links between telomeres and proteins of the DNA-damage response. Genes Dev 2004; 18(15): 1781-99.
15. Chong L, van SB, Broccoli D, Erdjument-Bromage H, Hanish J, Tempst P, et al. A human telomeric protein. Science 1995; 270(5242): 1663-7.
16. van SB, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomeres from end-to-end fusions. Cell 1998; 92(3): 401-13.
17. Baumann P, Cech TR. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans. Science 2001; 292(5519): 1171-5.
18. Singer MS, Gottschling DE. TLC1: template RNA component of Saccharomyces cerevisiae telomerase. Science 1994; 266(5184): 404-9.
19. Blasco MA, Lee HW, Hande MP, Samper E, Lansdorp PM, DePinho RA, et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. Cell 1997; 91(1): 25-34.
20. Henson JD, Neumann AA, Yeager TR, Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. Oncogene 2002; 21(4): 598-610.
21. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. Cell 1999;

97(4): 503-14.
22. Liu Y, West SC. Happy Hollidays: 40th anniversary of the Holliday junction. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5(11): 937-44.
23. Nabetani A, Ishikawa F. Alternative lengthening of telomeres pathway: recombination-mediated telomere maintenance mechanism in human cells. J Biochem 2011; 149(1): 5-14.
24. Tarsounas M, West SC. Recombination at mammalian telomeres: an alternative mechanism for telomere protection and elongation. Cell Cycle 2005; 4(5): 672-4.
25. Garcia-Higuera I, Taniguchi T, Ganesan S, Meyn MS, Timmers C, Hejna J, et al. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. Mol Cell 2001; 7(2): 249-62.
26. Verdun RE, Karlseder J. The DNA damage machinery and homologous recombination pathway act consecutively to protect human telomeres. Cell 2006; 127(4): 709-20.
27. Scherthan H, Jerratsch M, Li B, Smith S, Hulten M, Lock T, et al. Mammalian meiotic telomeres: protein composition and redistribution in relation to nuclear pores. Mol Biol Cell 2000; 11(12): 4189-203.
28. Celli GB, de Lange T. DNA processing is not required for ATM-mediated telomere damage response after TRF2 deletion. Nat Cell Biol 2005; 7(7): 712-8.
29. Siderakis M, Tarsounas M. Telomere regulation and function during meiosis. Chromosome Res 2007; 15(5): 667-79.
30. Maddar H, Ratzkovsky N, Krauskopf A. Role for telomere cap structure in meiosis. Mol Biol Cell 2001; 12(10): 3191-203.
31. Cooper JP, Watanabe Y, Nurse P. Fission yeast Taz1 protein is required for meiotic telomere clustering and recombination. Nature 1998; 392(6678): 828-31.
32. Baur JA, Zou Y, Shay JW, Wright WE. Telomere position effect in human cells. Science 2001; 292(5524): 2075-7.
33. Koering CE, Pollice A, Zibella MP, Bauwens S, Puisieux A, Brunori M, et al. Human telomeric position effect is determined by chromosomal context and telomeric chromatin integrity. EMBO Rep 2002; 3(11): 1055-61.
34. Shiels PG, Kind AJ, Campbell KH, Waddington D, Wilmut I, Colman A, et al. Analysis of telomere lengths in cloned sheep. Nature 1999; 399(6734): 316-7.
35. Lanza RP, Cibelli JB, Blackwell C, Cristofalo VJ, Francis MK, Baerlocher GM, et al. Extension of cell life-span and telomere length in animals cloned from senescent somatic cells. Science 2000; 288(5466): 665-9.
36. Ahmad K, Henikoff S. Epigenetic consequences of nucleosome dynamics. Cell 2002; 111(3): 281-4.
37. Kulkarni A, Zschenker O, Reynolds G, Miller D, Murnane JP. Effect of telomere proximity on telomere position effect, chromosome healing, and sensitivity to DNA double-strand breaks in a human tumor cell line. Mol Cell Biol 2010; 30(3): 578-89.
38. Lustig AJ. Mechanisms of silencing in Saccharomyces cerevisiae. Curr Opin Genet Dev 1998; 8(2): 233-9.
39. Gotta M, Gasser SM. Nuclear organization and transcriptional silencing in yeast. Experientia 1996; 52(12): 1136-47.
40. Tennen RI, Bua DJ, Wright WE, Chua KF. SIRT6 is required for maintenance of telomere position effect in human cells. Nat Commun 2011; 2: 433.
41. Strambio-de-Castillia C, Blobel G, Rout MP. Proteins connecting the nuclear pore complex with the nuclear interior. J Cell Biol 1999; 144(5): 839-55.
42. Galy V, Olivo-Marin JC, Scherthan H, Doye V, Rascalou N, Nehrbass U. Nuclear pore complexes in the organization of silent telomeric chromatin. Nature 2000; 403(6765): 108-12.
43. Zickler D, Kleckner N. The leptotene-zygotene transition of meiosis. Annu Rev Genet 1998; 32: 619-97.
44. Harper L, Golubovskaya I, Cande WZ. A bouquet of chromosomes. J Cell Sci 2004; 117(Pt 18): 4025-32.
45. Voet T, Liebe B, Labaere C, Marynen P, Scherthan H. Telomere-independent homologue pairing and checkpoint escape of accessory ring chromosomes in male mouse meiosis. J Cell Biol 2003; 162(5): 795-807.
46. Liu L, Franco S, Spyropoulos B, Moens PB, Blasco MA, Keefe DL. Irregular telomeres impair meiotic synapsis and recombination in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(17): 6496-501.
47. Revenkova E, Eijpe M, Heyting C, Hodges CA, Hunt PA, Liebe B, et al. Cohesin SMC1 beta is required for meiotic chromosome dynamics, sister chromatid cohesion and DNA recombination. Nat Cell Biol 2004; 6(6): 555-62.
48. Golubovskaya IN, Hamant O, Timofejeva L, Wang CJ, Braun D, Meeley R, et al. Alleles of afd1 dissect REC8 functions during meiotic prophase I. J Cell Sci 2006; 119(Pt 16): 3306-15.
49. Trelles-Sticken E, Dresser ME, Scherthan H. Meiotic telomere protein Ndj1p is required for meiosis-specific telomere distribution, bouquet

formation and efficient homologue pairing. J Cell Biol 2000; 151(1): 95-106.
50. Trelles-Sticken E, Bonfils S, Sollier J, Geli V, Scherthan H, de La Roche Saint-Andre. Set1- and Clb5-deficiencies disclose the differential regulation of centromere and telomere dynamics in Saccharomyces cerevisiae meiosis. J Cell Sci 2005; 118(Pt 21): 4985-94.
51. Carlton PM, Cande WZ. Telomeres act autonomously in maize to organize the meiotic bouquet from a semipolarized chromosome orientation. J Cell Biol 2002; 157(2): 231-42.
52. Sadaie M, Naito T, Ishikawa F. Stable inheritance of telomere chromatin structure and function in the absence of telomeric repeats. Genes Dev 2003; 17(18): 2271-82.
53. Liebe B, Petukhova G, Barchi M, Bellani M, Braselmann H, Nakano T, et al. Mutations that affect meiosis in male mice influence the dynamics of the mid-preleptotene and bouquet stages. Exp Cell Res 2006; 312(19): 3768-81.
54. Shiloh Y. ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. Nat Rev Cancer 2003; 3(3): 155-68.
55. Di GM, Barchi M, Baudat F, Edelmann W, Keeney S, Jasin M. Distinct DNA-damage-dependent and -independent responses drive the loss of oocytes in recombination-defective mouse mutants. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(3): 737-42.
56. Jeggo PA, Lobrich M. Contribution of DNA repair and cell cycle checkpoint arrest to the maintenance of genomic stability. DNA Repair (Amst) 2006; 5(9-10): 1192-8.
57. Cooper JP, Nimmo ER, Allshire RC, Cech TR. Regulation of telomere length and function by a Myb-domain protein in fission yeast. Nature 1997; 385(6618): 744-7.
58. Chikashige Y, Tsutsumi C, Yamane M, Okamasa K, Haraguchi T, Hiraoka Y. Meiotic proteins bqt1 and bqt2 tether telomeres to form the bouquet arrangement of chromosomes. Cell 2006; 125(1): 59-69.
59. Schmitt J, Benavente R, Hodzic D, Hoog C, Stewart CL, Alsheimer M. Transmembrane protein Sun2 is involved in tethering mammalian meiotic telomeres to the nuclear envelope. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(18): 7426-31.
60. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2001; 2(4): 280-91.
61. Hunt PA, Hassold TJ. Sex matters in meiosis. Science 2002; 296(5576): 2181-3.
62. Liu L, Blasco MA, Keefe DL. Requirement of functional telomeres for metaphase chromosome alignments and integrity of meiotic spindles. EMBO Rep 2002; 3(3): 230-4.
63. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. Cell 2001; 106(6): 661-73.
64. Marcand S, Brevet V, Mann C, Gilson E. Cell cycle restriction of telomere elongation. Curr Biol 2000; 10(8): 487-90.
65. de Lange T. Protection of mammalian telomeres. Oncogene 2002; 21(4): 532-40.
66. Karlseder J, Hoke K, Mirzoeva OK, Bakkenist C, Kastan MB, Petrini JH, et al. The telomeric protein TRF2 binds the ATM kinase and can inhibit the ATM-dependent DNA damage response. PLoS Biol 2004; 2(8): E240.
67. d'Adda di FF, Reaper PM, Clay-Farrace L, Fiegler H, Carr P, Von ZT, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. Nature 2003; 426(6963): 194-8.
68. Goytisolo FA, Samper E, Martin-Caballero J, Finnon P, Herrera E, Flores JM, et al. Short telomeres result in organismal hypersensitivity to ionizing radiation in mammals. J Exp Med 2000; 192(11): 1625-36.
69. Al-Wahiby S, Slijepcevic P. Chromosomal aberrations involving telomeres in BRCA1 deficient human and mouse cell lines. Cytogenet Genome Res 2005; 109(4): 491-6.
70. Cabuy E, Newton C, Joksic G, Woodbine L, Koller B, Jeggo PA, et al. Accelerated telomere shortening and telomere abnormalities in radiosensitive cell lines. Radiat Res 2005; 164(1): 53-62.
71. Bradshaw PS, Stavropoulos DJ, Meyn MS. Human telomeric protein TRF2 associates with genomic double-strand breaks as an early response to DNA damage. Nat Genet 2005; 37(2): 193-7.
72. Kishi S, Lu KP. A critical role for Pin2/TRF1 in ATM-dependent regulation. Inhibition of Pin2/TRF1 function complements telomere shortening, radiosensitivity, and the G(2)/M checkpoint defect of ataxia-telangiectasia cells. J Biol Chem 2002; 277(9): 7420-9.
73. Wang RC, Smogorzewska A, de Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres. Cell 2004; 119(3): 355-68.
74. Metcalfe JA, Parkhill J, Campbell L, Stacey M, Biggs P, Byrd PJ, et al. Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia. Nat Genet 1996; 13(3): 350-3.
75. Boulton SJ, Jackson SP. Identification of a Saccharomyces cerevisiae Ku80 homologue: roles in DNA double strand break rejoining and in telomeric maintenance. Nucleic Acids Res 1996; 24(23): 4639-48.
76. Smith GC, Jackson SP. The DNA-dependent protein kinase. Genes Dev 1999; 13(8): 916-34.

77. Kanaar R, Hoeijmakers JH, van Gent DC. Molecular mechanisms of DNA double strand break repair. Trends Cell Biol 1998; 8(12): 483-9.
78. Karran P. DNA double strand break repair in mammalian cells. Curr Opin Genet Dev 2000; 10(2): 144-50.
79. Dai Y, Kysela B, Hanakahi LA, Manolis K, Riballo E, Stumm M, et al. Nonhomologous end joining and V(D)J recombination require an additional factor. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(5): 2462-7.
80. Bailey SM, Meyne J, Chen DJ, Kurimasa A, Li GC, Lehnert BE, et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(26): 14899-904.
81. Hsu HL, Gilley D, Galande SA, Hande MP, Allen B, Kim SH, et al. Ku acts in a unique way at the mammalian telomere to prevent end joining. Genes Dev 2000; 14(22): 2807-12.
82. Samper E, Goytisolo FA, Slijepcevic P, van Buul PP, Blasco MA. Mammalian Ku86 protein prevents telomeric fusions independently of the length of TTAGGG repeats and the G-strand overhang. EMBO Rep 2000; 1(3): 244-52.
83. Hsu HL, Gilley D, Blackburn EH, Chen DJ. Ku is associated with the telomere in mammals. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(22): 12454-8.
84. Jaco I, Munoz P, Blasco MA. Role of human Ku86 in telomere length maintenance and telomere capping. Cancer Res 2004; 64(20): 7271-8.
85. Myung K, Ghosh G, Fattah FJ, Li G, Kim H, Dutia A, et al. Regulation of telomere length and suppression of genomic instability in human somatic cells by Ku86. Mol Cell Biol 2004; 24(11): 5050-9.
86. Riha K, Watson JM, Parkey J, Shippen DE. Telomere length deregulation and enhanced sensitivity to genotoxic stress in Arabidopsis mutants deficient in Ku70. EMBO J 2002; 21(11): 2819-26.
87. Espejel S, Franco S, Rodriguez-Perales S, Bouffler SD, Cigudosa JC, Blasco MA. Mammalian Ku86 mediates chromosomal fusions and apoptosis caused by critically short telomeres. EMBO J 2002; 21(9): 2207-19.
88. Slijepcevic P, Hande MP, Bouffler SD, Lansdorp P, Bryant PE. Telomere length, chromatin structure and chromosome fusigenic potential. Chromosoma 1997; 106(7): 413-21.
89. Goytisolo FA, Samper E, Edmonson S, Taccioli GE, Blasco MA. The absence of the dna-dependent protein kinase catalytic subunit in mice results in anaphase bridges and in increased telomeric fusions with normal telomere length and G-strand overhang. Mol Cell Biol 2001; 21(11): 3642-51.
90. Blunt T, Gell D, Fox M, Taccioli GE, Lehmann AR, Jackson SP, et al. Identification of a nonsense mutation in the carboxyl-terminal region of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit in the scid mouse. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(19): 10285-90.
91. Wong HP, Slijepcevic P. Telomere length measurement in mouse chromosomes by a modified Q-FISH method. Cytogenet Genome Res 2004; 105(2-4): 464-70.
92. Taccioli GE, Amatucci AG, Beamish HJ, Gell D, Xiang XH, Torres Arzayus MI, et al. Targeted disruption of the catalytic subunit of the DNA-PK gene in mice confers severe combined immunodeficiency and radiosensitivity. Immunity 1998; 9(3): 355-66.
93. Espejel S, Franco S, Sgura A, Gae D, Bailey SM, Taccioli GE, et al. Functional interaction between DNA-PKcs and telomerase in telomere length maintenance. EMBO J 2002; 21(22): 6275-87.
94. Ferguson DO, Sekiguchi JM, Chang S, Frank KM, Gao Y, DePinho RA, et al. The nonhomologous end-joining pathway of DNA repair is required for genomic stability and the suppression of translocations. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(12): 6630-3.
95. Smogorzewska A, Karlseder J, Holtgreve-Grez H, Jauch A, de Lange T. DNA ligase IV-dependent NHEJ of deprotected mammalian telomeres in G1 and G2. Curr Biol 2002; 12(19): 1635-44.
96. Zhu XD, Kuster B, Mann M, Petrini JH, de Lange T. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. Nat Genet 2000; 25(3): 347-52.
97. Ranganathan V, Heine WF, Ciccone DN, Rudolph KL, Wu X, Chang S, et al. Rescue of a telomere length defect of Nijmegen breakage syndrome cells requires NBS and telomerase catalytic subunit. Curr Biol 2001; 11(12): 962-6.
98. Bi X, Wei SC, Rong YS. Telomere protection without a telomerase; the role of ATM and Mre11 in Drosophila telomere maintenance. Curr Biol 2004; 14(15): 1348-53.
99. Ciapponi L, Cenci G, Ducau J, Flores C, Johnson-Schlitz D, Gorski MM, et al. The Drosophila Mre11/Rad50 complex is required to prevent both telomeric fusion and chromosome breakage. Curr Biol 2004; 14(15): 1360-6.
100. Jaco I, Munoz P, Goytisolo F, Wesoly J, Bailey S, Taccioli G, et al. Role of mammalian Rad54 in telomere length maintenance. Mol Cell Biol 2003; 23(16): 5572-80.

101. Bailey SM, Cornforth MN, Kurimasa A, Chen DJ, Goodwin EH. Strand-specific postreplicative processing of mammalian telomeres. Science 2001; 293(5539): 2462-5.
102. Tarsounas M, Davies AA, West SC. RAD51 localization and activation following DNA damage. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2004; 359(1441): 87-93.
103. Wu G, Jiang X, Lee WH, Chen PL. Assembly of functional ALT-associated promyelocytic leukemia bodies requires Nijmegen Breakage Syndrome 1. Cancer Res 2003; 63(10): 2589-95.
104. Nabetani A, Yokoyama O, Ishikawa F. Localization of hRad9, hHus1, hRad1, and hRad17 and caffeine-sensitive DNA replication at the alternative lengthening of telomeres-associated promyelocytic leukemia body. J Biol Chem 2004; 279(24): 25849-57.
105. Riballo E, Kuhne M, Rief N, Doherty A, Smith GC, Recio MJ, et al. A pathway of double-strand break rejoining dependent upon ATM, Artemis, and proteins locating to gamma-H2AX foci. Mol Cell 2004; 16(5): 715-24.
106. Hande MP, Balajee AS, Tchirkov A, Wynshaw-Boris A, Lansdorp PM. Extra-chromosomal telomeric DNA in cells from Atm(-/-) mice and patients with ataxia-telangiectasia. Hum Mol Genet 2001; 10(5): 519-28.
107. Adelfalk C, Lorenz M, Serra V, Von ZT, Hirsch-Kauffmann M, Schweiger M. Accelerated telomere shortening in Fanconi anemia fibroblasts--a longitudinal study. FEBS Lett 2001; 506(1): 22-6.
108. Callen E, Samper E, Ramirez MJ, Creus A, Marcos R, Ortega JJ, et al. Breaks at telomeres and TRF2-independent end fusions in Fanconi anemia. Hum Mol Genet 2002; 11(4): 439-44.
109. Menissier de Murcia J, Ricoul M, Tartier L, Niedergang C, Huber A, Dantzer F, et al. Functional interaction between PARP-1 and PARP-2 in chromosome stability and embryonic development in mouse. EMBO J 2003; 22(9): 2255-63.
110. Dantzer F, Giraud-Panis MJ, Jaco I, Ame JC, Schultz I, Blasco M, et al. Functional interaction between poly(ADP-Ribose) polymerase 2 (PARP-2) and TRF2: PARP activity negatively regulates TRF2. Mol Cell Biol 2004; 24(4): 1595-607.
111. Espejel S, Martin M, Klatt P, Martin-Caballero J, Flores JM, Blasco MA. Shorter telomeres, accelerated ageing and increased lymphoma in DNA-PKcs-deficient mice. EMBO Rep 2004; 5(5): 503-9.
112. Kruk PA, Rampino NJ, Bohr VA. DNA damage and repair in telomeres: relation to aging. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92(1): 258-62.
113. Huang S, Li B, Gray MD, Oshima J, Mian IS, Campisi J. The premature ageing syndrome protein, WRN, is a 3'-->5' exonuclease. Nat Genet 1998; 20(2): 114-6.
114. Opresko PL, von KC, Laine JP, Harrigan J, Hickson ID, Bohr VA. Telomere-binding protein TRF2 binds to and stimulates the Werner and Bloom syndrome helicases. J Biol Chem 2002; 277(43): 41110-9.
115. Brookman KW, Lamerdin JE, Thelen MP, Hwang M, Reardon JT, Sancar A, et al. ERCC4 (XPF) encodes a human nucleotide excision repair protein with eukaryotic recombination homologs. Mol Cell Biol 1996; 16(11): 6553-62.
116. Zhu XD, Niedernhofer L, Kuster B, Mann M, Hoeijmakers JH, de Lange T. ERCC1/XPF removes the 3' overhang from uncapped telomeres and represses formation of telomeric DNA-containing double minute chromosomes. Mol Cell 2003; 12(6): 1489-98.
117. Blasco MA. Mice with bad ends: mouse models for the study of telomeres and telomerase in cancer and aging. EMBO J 2005; 24(6): 1095-103.
118. Tarsounas M, Munoz P, Claas A, Smiraldo PG, Pittman DL, Blasco MA, et al. Telomere maintenance requires the RAD51D recombination/repair protein. Cell 2004; 117(3): 337-47.
119. Murnane JP, Sabatier L, Marder BA, Morgan WF. Telomere dynamics in an immortal human cell line. EMBO J 1994; 13(20): 4953-62.
120. Dunham MA, Neumann AA, Fasching CL, Reddel RR. Telomere maintenance by recombination in human cells. Nat Genet 2000; 26(4): 447-50.
121. Bryan TM, Englezou A, Gupta J, Bacchetti S, Reddel RR. Telomere elongation in immortal human cells without detectable telomerase activity. EMBO J 1995; 14(17): 4240-8.
122. Bryan TM, Marusic L, Bacchetti S, Namba M, Reddel RR. The telomere lengthening mechanism in telomerase-negative immortal human cells does not involve the telomerase RNA subunit. Hum Mol Genet 1997; 6(6): 921-6.
123. Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW, York SG, Eaton E, Kurachi A, et al. Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. Nat Med 1999; 5(10): 1164-70.
124. Lundblad V, Blackburn EH. An alternative pathway for yeast telomere maintenance rescues est1- senescence. Cell 1993; 73(2): 347-60.
125. McEachern MJ, Blackburn EH. Cap-prevented recombination between terminal telomeric repeat arrays (telomere CPR) maintains telomeres in Kluyveromyces lactis lacking telomerase. Genes Dev 1996; 10(14): 1822-34.

126. Nakamura TM, Cech TR. Reversing time: origin of telomerase. Cell 1998; 92(5): 587-90.
127. Tomaska L, Nosek J, Kramara J, Griffith JD. Telomeric circles: universal players in telomere maintenance? Nat Struct Mol Biol 2009; 16(10): 1010-5.
128. Nakamura TM, Cooper JP, Cech TR. Two modes of survival of fission yeast without telomerase. Science 1998; 282(5388): 493-6.
129. Gonzalez R, Silva JM, Dominguez G, Garcia JM, Martinez G, Vargas J, et al. Detection of loss of heterozygosity at RAD51, RAD52, RAD54 and BRCA1 and BRCA2 loci in breast cancer: pathological correlations. Br J Cancer 1999; 81(3): 503-9.
130. Bechter OE, Zou Y, Walker W, Wright WE, Shay JW. Telomeric recombination in mismatch repair deficient human colon cancer cells after telomerase inhibition. Cancer Res 2004; 64(10): 3444-51.
131. Holgersson A, Erdal H, Nilsson A, Lewensohn R, Kanter L. Expression of DNA-PKcs and Ku86, but not Ku70, differs between lymphoid malignancies. Exp Mol Pathol 2004; 77(1): 1-6.
132. Smogorzewska A, de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. Annu Rev Biochem 2004; 73: 177-208.
133. Matsutani N, Yokozaki H, Tahara E, Tahara H, Kuniyasu H, Haruma K, et al. Expression of telomeric repeat binding factor 1 and 2 and TRF1-interacting nuclear protein 2 in human gastric carcinomas. Int J Oncol 2001; 19(3): 507-12.
134. Miyachi K, Fujita M, Tanaka N, Sasaki K, Sunagawa M. Correlation between telomerase activity and telomeric-repeat binding factors in gastric cancer. J Exp Clin Cancer Res 2002; 21(2): 269-75.
135. Oh BK, Kim YJ, Park C, Park YN. Up-regulation of telomere-binding proteins, TRF1, TRF2, and TIN2 is related to telomere shortening during human multistep hepatocarcinogenesis. Am J Pathol 2005; 166(1): 73-80.
136. Dynek JN, Smith S. Resolution of sister telomere association is required for progression through mitosis. Science 2004; 304(5667): 97-100.
137. Karlseder J, Kachatrian L, Takai H, Mercer K, Hingorani S, Jacks T, et al. Targeted deletion reveals an essential function for the telomere length regulator Trf1. Mol Cell Biol 2003; 23(18): 6533-41.
138. Chiang YJ, Kim SH, Tessarollo L, Campisi J, Hodes RJ. Telomere-associated protein TIN2 is essential for early embryonic development through a telomerase-independent pathway. Mol Cell Biol 2004; 24(15): 6631-4.
139. Kaminker P, Plachot C, Kim SH, Chung P, Crippen D, Petersen OW, et al. Higher-order nuclear organization in growth arrest of human mammary epithelial cells: a novel role for telomere-associated protein TIN2. J Cell Sci 2005; 118(Pt 6): 1321-30.
140. Gelmini S, Poggesi M, Distante V, Bianchi S, Simi L, Luconi M, et al. Tankyrase, a positive regulator of telomere elongation, is over expressed in human breast cancer. Cancer Lett 2004; 216(1): 81-7.
141. Kondo T, Oue N, Yoshida K, Mitani Y, Naka K, Nakayama H, et al. Expression of POT1 is associated with tumor stage and telomere length in gastric carcinoma. Cancer Res 2004; 64(2): 523-9.
142. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. Nat Rev Genet 2005; 6(8): 611-22.
143. McClintock B. The Behavior in Successive Nuclear Divisions of a Chromosome Broken at Meiosis. Proc Natl Acad Sci U S A 1939; 25(8): 405-16.
144. Fitzgerald MS, Shakirov EV, Hood EE, McKnight TD, Shippen DE. Different modes of de novo telomere formation by plant telomerases. Plant J 2001; 26(1): 77-87.
145. Killan A, Heller K, Kleinhofs A. Development patterns of telomerase activity in barley and maize. Plant Mol Biol 1998; 37(4): 621-8.
146. McClintock B. Maize genetics, Carnegie Institution of Washington Year Book. In: Moore JA, editor. Genes, cells and organisms.New York, NY: Garland Publishing, Inc; 1987. p. 1944.
147. Dubrana K, Perrod S, Gasser SM. Turning telomeres off and on. Curr Opin Cell Biol 2001; 13(3): 281-9.
148. Chin L, Artandi SE, Shen Q, Tam A, Lee SL, Gottlieb GJ, et al. p53 deficiency rescues the adverse effects of telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. Cell 1999; 97(4): 527-38.
149. Smogorzewska A, de Lange T. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. EMBO J 2002; 21(16): 4338-48.
150. Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, Horner JW, Greider CW, DePinho RA. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. Nature 1998; 392(6676): 569-74.
151. Herrera E, Samper E, Blasco MA. Telomere shortening in mTR-/- embryos is associated with failure to close the neural tube. EMBO J 1999; 18(5): 1172-81.
152. Artandi SE, Chang S, Lee SL, Alson S, Gottlieb GJ, Chin L, et al. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and

epithelial cancers in mice. Nature 2000; 406(6796): 641-5.
153. Hackett JA, Feldser DM, Greider CW. Telomere dysfunction increases mutation rate and genomic instability. Cell 2001; 106(3): 275-86.
154. Hackett JA, Greider CW. Balancing instability: dual roles for telomerase and telomere dysfunction in tumorigenesis. Oncogene 2002; 21(4): 619-26.
155. Hemann MT, Strong MA, Hao LY, Greider CW. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. Cell 2001; 107(1): 67-77.
156. Bianchi A, de Lange T. Ku binds telomeric DNA in vitro. J Biol Chem 1999; 274(30): 21223-7.
157. Baumann P, Cech TR. Protection of telomeres by the Ku protein in fission yeast. Mol Biol Cell 2000; 11(10): 3265-75.
158. Lewis LK, Resnick MA. Tying up loose ends: nonhomologous end-joining in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res 2000; 451(1-2): 71-89.
159. Wright WE, Shay JW. Telomere positional effects and the regulation of cellular senescence. Trends Genet 1992; 8(6): 193-7.
160. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, et al. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. EMBO J 1992; 11(5): 1921-9.
161. Ducray C, Pommier JP, Martins L, Boussin FD, Sabatier L. Telomere dynamics, end-to-end fusions and telomerase activation during the human fibroblast immortalization process. Oncogene 1999; 18(29): 4211-23.
162. de Lange T, Shiue L, Myers RM, Cox DR, Naylor SL, Killery AM, et al. Structure and variability of human chromosome ends. Mol Cell Biol 1990; 10(2): 518-27.
163. DePinho RA. The age of cancer. Nature 2000; 408(6809): 248-54.
164. Todaro GJ, Green H. Quantitative studies of the growth of mouse embryo cells in culture and their development into established lines. J Cell Biol 1963; 17: 299-313.
165. Greider CW. The Harvey Lectures Series. 96. 2002; 2000-2001, Vol. 96.
166. Langford LA, Piatyszek MA, Xu R, Schold SC, Jr., Shay JW. Telomerase activity in human brain tumours. Lancet 1995; 346(8985): 1267-8.
167. Simon M, Park TW, Leuenroth S, Hans VH, Loning T, Schramm J. Telomerase activity and expression of the telomerase catalytic subunit, hTERT, in meningioma progression. J Neurosurg 2000; 92(5): 832-40.
168. Chadeneau C, Hay K, Hirte HW, Gallinger S, Bacchetti S. Telomerase activity associated with acquisition of malignancy in human colorectal cancer. Cancer Res 1995; 55(12): 2533-6.
169. Tang R, Cheng AJ, Wang JY, Wang TC. Close correlation between telomerase expression and adenomatous polyp progression in multistep colorectal carcinogenesis. Cancer Res 1998; 58(18): 4052-4.
170. Pinto AR, Li H, Nicholls C, Liu JP. Telomere protein complexes and interactions with telomerase in telomere maintenance. Front Biosci 2011; 16: 187-207.
171. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mehdipour P. Alterations of telomere length in human brain tumors. Med Oncol 2011; 28(3): 864-70.
172. Lichtenstein A, Lichtenstein M, Lichtenstein D, Lichtenstein E. [cited 2012 Dec 12]; Available from: URL: http://voicesagainstbraincancer.org/Initiatives/Raise,YourVoiceProgram/2WhatisCancer/tabid/85/Default.aspx. 2009.
173. Heaphy CM, Meeker AK. The potential utility of telomere-related markers for cancer diagnosis. J Cell Mol Med 2011; 15(6): 1227-38.
174. Takubo K, Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Ishikawa N, Sawabe M, Kurabayashi R, et al. Changes of telomere length with aging. Geriatr Gerontol Int 2010; 10(Suppl 1): S197-S206.
175. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 1994; 266(5193): 2011-5.
176. Kim CH, Cheong JH, Bak KH, Kim JM, Oh SJ. Prognostic implication of telomerase activity in patients with brain tumors. J Korean Med Sci 2006; 21(1): 126-30.
177. Nakatani K, Yoshimi N, Mori H, Yoshimura S, Sakai H, Shinoda J, et al. The significant role of telomerase activity in human brain tumors. Cancer 1997; 80(3): 471-6.
178. Falchetti ML, Larocca LM, Pallini R. Telomerase in brain tumors. Childs Nerv Syst 2002; 18(3-4): 112-7.
179. Svenson U, Nordfjall K, Stegmayr B, Manjer J, Nilsson P, Tavelin B, et al. Breast cancer survival is associated with telomere length in peripheral blood cells. Cancer Res 2008; 68(10): 3618-23.
180. Pooley KA, Sandhu MS, Tyrer J, Shah M, Driver KE, Luben RN, et al. Telomere length in prospective and retrospective cancer case-control studies. Cancer Res 2010; 70(8): 3170-6.
181. La-Torre D, Aguennouz M, Conti A, Giusa M, Raffa G, Abbritti RV, et al. Potential clinical role of telomere length in human glioblastoma. Translational Medicine 2011; 1(1): 243-70.
182. Nurnberg P, Thiel G, Weber F, Epplen JT. Changes of telomere lengths in human intracranial tumours. Hum Genet 1993; 91(2): 190-2.
183. Hiraga S, Ohnishi T, Izumoto S, Miyahara E,

Kanemura Y, Matsumura H, et al. Telomerase activity and alterations in telomere length in human brain tumors. Cancer Res 1998; 58(10): 2117-25.

184. Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, et al. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. Int J Cancer 2009; 124(7): 1637-43.

185. Shen J, Terry MB, Gurvich I, Liao Y, Senie RT, Santella RM. Short telomere length and breast cancer risk: a study in sister sets. Cancer Res 2007; 67(11): 5538-44.

186. Zheng YL, Loffredo CA, Shields PG, Selim SM. Chromosome 9 arm-specific telomere length and breast cancer risk. Carcinogenesis 2009; 30(8): 1380-6.

187. Lu L, Zhang C, Zhu G, Irwin M, Risch H, Menato G, et al. Telomerase expression and telomere length in breast cancer and their associations with adjuvant treatment and disease outcome. Breast Cancer Res 2011; 13(3): R56.

188. Zee RY, Castonguay AJ, Barton NS, Buring JE. Mean telomere length and risk of incident colorectal carcinoma: a prospective, nested case-control approach. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(8): 2280-2.

189. Gertler R, Rosenberg R, Stricker D, Friederichs J, Hoos A, Werner M, et al. Telomere length and human telomerase reverse transcriptase expression as markers for progression and prognosis of colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22(10): 1807-14.

190. Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA. Creation of human tumour cells with defined genetic elements. Nature 1999; 400(6743): 464-8.

191. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. N Engl J Med 2002; 347(20): 1593-603.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 16.12.2012
Vol. 30, No. 222, 4th Week, March 2013
Accepted: 19.2.2013

The Role of Telomere in Cell; Telomere Dysfunction and Tumorigenesis

Majid Kheirollahi PhD[1], Mahsa Kolahdouz[2], Fatemeh Ahangari[2], Leila Koulivand[2], Fariborz Khorvash MD[3]

Review Article

Abstract

Telomeres consist of repetitive DNA sequences and a variety of non-nucleosomal proteins which are essential to survive chromosome. Telomeres protect the ends of chromosomes, but can also inhibit the expression of nearby genes, called telomere position effect. The telomeric cap is a dynamic structure between a fully capped closed and a partially uncapped or open conformation. The protection of chromosome termini from being sensed by the cell as broken DNA is an important function of the telomeres as the capping function. Functional telomeres have a special role in response to DNA damage. The presence of telomere and the length of telomere are two important determinants for binding of chromosomes to the nuclear envelope in meiosis. Future studies about the characteristics of epigenetic factors in telomere length will lead to a better understanding of telomere regulation and its role in human cancers. It seems that telomere dysfunction, rather than telomere length alone, may create insights not only into the pathogenesis, but could also have significant impact on the diagnosis of cancer.

Keywords: Role, Telomere, Tumorigenesis, Telomere dysfunction

Citation: Kheirollahi M, Kolahdouz M, Ahangari F, Koulivand L, Khorvash F. **The Role of Telomere in Cell; Telomere Dysfunction and Tumorigenesis.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(222): 2554-83

1- Assistant Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- MSc Student, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine AND Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Kheirollahi PhD, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir