مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۰/هفته دوم خرداد ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۲۸

TERRA و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن

سپیده دشتی[۱]، دکتر مجید خیراللهی[۲]

مقاله مروری

چکیده

تلومرها، انتهای فیزیکی کروموزوم‌های خطی را تشکیل می‌دهند و عملکرد آن‌ها به منظور نگهداری پایداری کروموزومی ضروری می‌باشد. در صورت از دست رفتن عملکرد تلومرها، ظرفیت همانندسازی سلولی کاهش می‌یابد و در نهایت، منجر به پیری سلولی و بیماری‌های مرتبط با نقص در احیای اندام و بازسازی بافت (سندرم‌های تلومر) می‌گردد. از سوی دیگر، سرطان‌ها نیز می‌توانند در نتیجه‌ی ناپایداری‌های ژنومی ناشی از اختلال در عملکرد تلومر ایجاد شوند. تاکنون دو نوع مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر (TMM یا Telomere maintenance mechanism) شناسایی شده‌اند که شامل تلومراز و ALT (Alternative lengthening of telomeres) می‌باشد. در نئوپلازی‌ها، مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر (TMM) می‌توانند به پیش‌بینی بیماری کمک نمایند و احتمال می‌رود در آینده باعث درمان مستقیم شوند. در طی مطالعات اخیر، مشخص شد که تلومرهای یوکاریوتی رونویسی می‌شوند و به رونوشت آن‌ها TERRA (Telomeric repeat-containing RNA) می‌گویند. به طور کلی، افزایش میزان رونویسی از TERRA با کوتاه شدن طول تلومر مرتبط می‌باشد و در عملکرد تلومر تأثیرگذار است. در این مقاله، به طور خلاصه اصول کلی بیماری‌های مرتبط با اختلال در عملکرد تلومر بررسی شده است. به علاوه، در مورد ارتباطات شناخته شده بین رونوشت تلومر (TERRA) و بیماری‌ها بحث شده است. در نهایت، پتانسیل TERRA در رویکردهای درمانی بیماری‌های مرتبط با نقص در عملکرد تلومر مورد بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: تلومر، Telomeric repeat-containing RNA، مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر، ناپایداری ژنومی، سندرم‌های تلومر، سرطان

ارجاع: دشتی سپیده، خیراللهی مجید. **TERRA و بیماری‌های انسانی مرتبط با آن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۰): ۵۳۵-۵۲۲

تلومر

تلومرها شامل تکرارهای کوتاه پشت سر هم DNA به همراه مجموعه‌ی بزرگی از پروتئین‌های متصل شونده به آن می‌باشند و انتهای فیزیکی کروموزوم‌های خطی را تشکیل می‌دهند (۱). در اغلب یوکاریوت‌ها، از تکرارهای پشت سر هم توالی‌های کوتاه غنی از نوکلئوتیدگوانین تشکیل شده‌اند (۲). در مهره‌داران، به صورت توالی‌های تکراری ۶ نوکلئوتیدی ۵'-TTAGGG-۳' می‌باشند که در مجموع، DNA دو رشته‌ای به طول هزاران جفت باز را می‌سازند (۳). DNA دو رشته‌ای تلومر در انتها به صورت توالی DNA تک رشته‌ای می‌باشد که در مقیاس و سطح سلولی برای پایداری ژنوم ضروری است و در سطح ارگانیسمی، به عنوان سرکوبگر تومور عمل می‌نماید و احتمال می‌رود در فرایند پیری سلولی مشارکت داشته باشد (۴، ۱).

تلومرها وظایف متعددی بر عهده دارند و در تنظیم طول عمر سلول‌ها به ایفای نقش می‌پردازند

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های ارثی کودکان، پژوهشکده‌ی پیشگیری اولیه از بیماری‌های غیر واگیر و گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید خیراللهی

Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir

(۵). تلومرها در داخل سلول متشکل از DNA تلومری و پروتئین‌های مرتبط با آن می‌باشند که قادرند به تلومر اتصال یابند. به نظر می‌رسد حدود ۲۱۰ پروتئین با تلومر برهم‌کنش داشته باشند و بر عملکرد آن مؤثر باشند (۶).

به همراه چندین پروتئین مرتبط با تلومر، از انتهای کروموزوم‌ها در برابر فعالیت‌های ترمیمی ناخواسته شامل Non-homologous end joining و Homologous recombination حفاظت می‌نمایند (۷). افزون بر این، باعث ایجاد یک وضعیت هتروکروماتیک در انتهای کروموزوم‌ها می‌شوند و این وضعیت، ناشی از حضور لیزین‌های تری متیله در موقعیت لیزین نهم هیستون H۳ (H۳K۹) و موقعیت لیزین بیستم هیستون H۴ (H۴K۲۰)، هایپواستیلاسیون هیستون‌ها، تجمع چندین ایزوفرم از Heterochromatin protein۱ و هایپرمتیلاسیون سیتوزین در جزایر CpG موجود در ناحیه‌ی زیر تلومر می‌باشد (۹-۸).

وضعیت هتروکروماتینی تلومرها می‌تواند در مکان‌یابی کروموزوم‌ها، حرکت آن‌ها در داخل هسته و تنظیم تلومراز دخیل باشد. به علاوه، وضعیت کروماتینی ناهنجار در تلومرها می‌تواند منجر به از دست رفتن اتفاقی و شدید توالی تلومر گردد و این امر، نشان دهنده‌ی نقش حیاتی ساختار تلومر در همانندسازی آن می‌باشد (۱۱-۱۰). تلومرها به دلیل بروز فرایندهای نوکلئولیتیکی در انتهای کروموزوم‌ها و نیز مشکلات همانندسازی انتهای کروموزوم‌ها، از انتهای خود شروع به کوتاه شدن می‌کنند (۱۳-۱۲). در مقابل، اگر بنا به هر دلیلی DNA تلومری در انتهای کروموزوم باقی بماند، به سلول‌های یوکاریوتی امکان ادامه‌ی تقسیمات سلولی خود را می‌دهد و این موضوع باعث نامیرایی سلولی می‌شود (۱۵-۱۴).

چنانچه تلومرها نتوانند عملکرد محافظتی خود را اعمال نمایند، دچار اختلال شده‌اند. یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی این اختلال، نارسایی همانندسازی انتهای کروموزوم می‌باشد، که منجر به کوتاه شدن تلومرها می‌شود. رسیدن تلومرها به طول بحرانی، منجر به پیری رپلیکاتیو یا مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی می‌شود (۱۷-۱۶).

TERRA

تلومرها برای مدتی طولانی به دلیل وجود نشانه‌های هتروکروماتینی از قبیل تری متیلاسیون لیزین ۹ در هیستون H۳، تری متیلاسیون لیزین ۲۰ در هیستون H۴، هیپواستیلاسیون هیستون‌ها، حضور HP۱ (Heterochromatinprotein۱) و هایپرمتیلاسیون سیتوزین در جزایر (Cytosine-phospho-guanine) CpG موجود در نواحی زیر تلومری، به عنوان نواحی هتروکروماتینی تلقی می‌شدند (۱۹-۱۸). همچنین، ژن‌های نزدیک به ناحیه‌ی تلومری از نظر رونویسی خاموش می‌شوند و در مورد آن‌ها پدیده‌ی اثر مکانی مشاهده می‌شود (۲۰). از این رو، به دلیل حضور نشانه های هتروکروماتینی و کمبود ژن در ناحیه‌ی تلومر، تا مدت‌ها تصور بر آن بود که تلومرها از نظر رونویسی خاموش می‌باشند.

در طی مطالعات اخیر، مشخص شد که با وجود ساختار هتروکروماتینی تلومر، تلومرهای پستانداران رونویسی می‌شوند و به رونوشت آن‌ها TERRA (Telomeric repeat-containing RNA) می‌گویند (۲۳-۲۱). در واقع، TERRA یک RNA غیر کد

کننده‌ی طویل می‌باشد که در پستانداران و قارچ‌ها شناسایی شده است و تمام اجزای هتروکروماتین تلومری را تشکیل می‌دهد (۲۲). البته گزارش‌های ابتدایی‌تر از وجود رونویسی تلومر در تریپانوزوم، پرندگان و دوبالان خبر داده است (۲۶-۲۴). بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که RNA تلومری بسیار حفاظت شده است و نه تنها در انسان، بلکه در تعدادی از یوکاریوت‌ها از جمله پستانداران، گیاهان، پرندگان، ماهی‌ها و مخمر یافت می‌شود (۲۸-۲۷، ۲۴، ۲۱).

TERRA متشکل از تکرارهای UUAGGG موجود در ناحیه‌ی تلومری است، اما بخشی از DNA زیر تلومری را نیز که رونویسی شده است، در بر می‌گیرد. احتمال می‌رود پروموترهای TERRA در ناحیه‌ی زیر تلومری واقع شده باشند و به نظر می‌رسد از یک کیلوباز در بالادست توالی تلومری فراتر نمی‌روند. آنالیزهای این‌سیلیکو در مورد این عناصر پروموتری پیش‌گویی می‌کند که نیمی از نواحی زیر تلومری ممکن است از نظر رونویسی فعال باشند و TERRA اختصاصی کروموزوم را بیان نمایند (۲۹). TERRA از نظر طول، هتروژن است و در پستانداران می‌تواند بین ۱۰۰ تا بالای ۹۰۰۰ جفت باز را شامل شود (۲۲-۲۱). در ساکارومایسز سرویزیه نیز هتروژن است و به طور میانگین ۳۸۰ جفت باز طول دارد (۲۳-۲۲). در مطالعه‌ای مشخص شد که طول تکرارهای تلومری TERRA (تکرارهای UUAGGG) تنها حدود ۲۰۰ نوکلئوتید می‌باشد (۳۰). این مطالعه نشان می‌دهد که بخش اعظم توالی TERRA از نواحی زیر تلومری هر کروموزوم مجزا منشأ می‌گیرد.

رونویسی از TERRA

تجمع هسته‌ای TERRA و غنی بودن نواحی تلومری از آن، نشانگر آن است که رونوشت TERRA ترجمه نمی‌شود. رونویسی از روی TERRA در اغلب و یا در تمام انتهاهای کروموزومی انجام می‌شود و این فرایند با عوامل نظارت RNA (RNA surveillance factors) تنظیم می‌شود. این رونویسی در پاسخ به تغییر طول تلومر انجام می‌پذیرد (۱). TERRA از نواحی زیر تلومری تا انتهای کروموزوم رونویسی می‌شود و جهت رونویسی در آن از سمت سانترومر به سمت تلومر می‌باشد (۲۳-۲۱). پژوهش‌های مختلف حاکی از حضور یک ناحیه‌ی تکراری حفاظت شده در بسیاری از نواحی زیر تلومری در جهت سانترومر به تلومر می‌باشد. این نواحی تکراری شامل یک عنصر تکراری ۶۱ جفت بازی است که به دنبال آن دو عنصر تکراری ۲۹ جفت بازی و ۳۷ جفت بازی قرار گرفته‌اند (تکرارهای ۳۷-۲۹-۶۱). تکرارهای ۲۹ و ۳۷ جفت بازی، جزایری غنی از دی‌نوکلئوتیدهای CpG را تشکیل می‌هند. برخی از این جزایر CpG با توالی‌های پروموتر RNA پلیمراز II بسیاری از پستانداران مرتبط می‌باشند.

بر اساس آنالیزهای این‌سیلیکو و هیبریداسیون درجا، حداقل ۲۰ انتهای کروموزومی با تکرارهای ۳۷-۲۹-۶۱ در انسان یافت شده است. به نظر می‌رسد نقطه‌ی آغاز رونویسی از TERRA در همین ناحیه واقع شده است (۲۹). عناصر تکراری ۳۷-۲۹-۶۱ که در بالادست نقطه‌ی آغاز رونویسی TERRA قرار دارند، می‌توانند باعث تحریک رونویسی از یک ژن گزارشگر شوند و همین امر، نشان دهنده‌ی این است که این عناصر تکراری زیر تلومری، پروموترهای

TERRA را تشکیل می‌دهند. به علاوه، تکرارهای ۶۱-۲۹-۳۷ به شدت توسط DNMT۱ و DNMT ۳b متیله می‌شوند (۲۹).

در طی برخی مطالعات، پژوهشگران به طور همزمان بیان دو ژن DNMT۱ و DNMT ۳b را سرکوب و مشاهده نمودند که هیپومتیلاسیون پروموتر TERRA باعث افزایش سطح بیان TERRA می‌شود (۳۱). این موضوع نشانگر آن است که DNMT ۳b و DNMT۱، اثر سرکوبگری خود را به طور مستقیم بر عناصر پروموتر اعمال می‌نمایند.

سنتز TERRA در پستانداران و مخمر توسط RNA پلیمراز II انجام می‌گیرد. البته، در سلول‌های پستانداران ، تیمار با اکتینومایسین D که تمام پلیمرازها را مهار می‌کند، در مقایسه با مهار اختصاصی RNA پلیمراز II با آلفا-آمانیتین، باعث کاهش سریع‌تر سطح TERRA می‌شود. این امر، نشانگر امکان مشارکت سایر RNA پلیمرازها (RNA پلیمراز I و RNA پلیمراز III) در سنتز TERRA می‌باشد (۳۲، ۲۲). تمام TERRAهای انسانی و اکثر TERRAهای مخمر در سر '۵، واجد ۷- متیل گوانوزین به‌عنوان کلاهک می‌باشند (۲۲-۲۱). در حالی که درصد کمی از TERRAهای انسانی (حدود ۷ درصد) و تمام TERRAهای مخمر در سر '۳، پلی آدنیله هستند (۲۳-۲۱). وجود کلاهک و دم پلی آدنین در پایداری رونوشت TERRA نقش به‌سزایی بازی می‌کند. جالب به نظر می‌رسد که تنها رونوشت‌هایی از TERRA که فاقد دم پلی آدنین هستند، با کروماتین مرتبط می‌باشند (۳۰).

به طور کلی، تمام TERRAهای پلی آدنیله، در نوکلئوپلاسم حضور دارند. در حالی که ۵۰ درصد از TERRAهای فاقد دم پلی آدنیله، در ناحیه‌ی تلومر و زیر تلومر متصل به کروماتین هستند و بقیه در نوکلئوپلاسم حضور دارند (۲۲). دلیل این توزیع متفاوت نامشخص است و شاید مربوط به وجود سیگنال‌های مکان‌یابی متفاوت در انتهاهای پلی آدنیله و فاقد دم پلی آدنین باشد.

انتهای '۵ TERRAهای مشتق شده از کروموزوم های مختلف مخمر ساکارومایسز سرویزیه هموژنوس است. در حالی که انتهای '۳، هتروژنوس می‌باشد. شاید بتوان چنین نتیجه‌گیری نمود که نقطه‌ی شروع رونویسی در تمام کروموزوم‌ها یکسان است، اما نقطه‌ی پایان رونویسی از TERRA در مورد کروموزوم‌های مختلف متفاوت می‌باشد. به عبارت دیگر، انتهای '۳ TERRA به صورت‌های متفاوتی پردازش می‌شود (۲۳-۲۲).

عملکرد TERRA

از آن جا که TERRA در سال‌های اخیر کشف شده است، پژوهش‌های اندکی در این زمینه صورت گرفته و گزارش‌های محدودی از عملکرد TERRA در دسترس است. به همین دلیل، عملکرد و اثرات TERRA هنوز به طور کامل شناسایی نشده است.

در سلول‌های توموری تلومراز مثبت، مقدار TERRA بسیار اندک است. در حالی که سطح بیان TERRA در سلول‌های سوماتیک طبیعی و سلول‌های توموری که از مکانیسم ALT-TMM (Alternative lengthening of telomeres-Telomere maintenance mechanism) استفاده می‌کنند، بالا است. عملکرد مهاری TERRA بر تلومراز از طریق برهم‌کنش مولکول‌های سنتتیک TERRA و آنزیم

تلومراز در In-vitro به اثبات رسید. در مطالعه‌ای نشان داده شد که TERRA به زیر واحد آنزیمی TERT متصل می‌شود و به عنوان یک لیگاند طبیعی و مهار کننده‌ی تلومراز انسانی عمل می‌نماید (۳۳). اگر چه هنوز به طور دقیق، نحوه‌ی برهم‌کنش آن‌ها با هم مشخص نیست؛ اما در پژوهش‌های اخیر، سه مدل برای آن پیشنهاد شده است. مدل اول بیان می‌کند که TERRA با اتصال به مجموعه‌ی مولکول تلومراز متصل به بخش پروکسیمال تلومر، مانع از دسترسی تلومراز به تلومر می‌گردد. مدل دوم حاکی از اتصال TERRA به هتروکروماتین تلومری و ممانعت از احتمال دسترسی تلومراز به انتهای ۳' تلومرمی‌باشد. در مدل سوم TERRA به تلومراز متصل شده و در نتیجه مانع از اتصال تلومراز به کروماتین تلومری می‌گردد.

به علاوه، RNAهای غیر کد کننده‌ی بزرگ با به خدمت گرفتن مجموعه‌های بازسازی کروماتین، قادر به متأثر نمودن وضعیت هتروکروماتینی می‌باشند. یکی از مثال‌های آن Xist است که جهت غیر فعال‌سازی کروموزوم X در طی رویان‌زایی در زنان ضروری می‌باشد. شباهت بین Xist و TERRA، پیشنهاد دهنده‌ی وجود نقش احتمالی TERRA در حفاظت از وضعیت هتروکروماتینی انتهای کروموزوم می‌باشد.

حضور TERRA در ناحیه‌ی دیستال تلومر کروموزوم X غیر فعال شده در رویان مؤنث موش نیز گزارش شده است. به نظر می‌رسد که تجمع TERRA در این بخش به طور مستقیم به Xist مرتبط نبود؛ چرا که تجمع TERRA به بیان Xist بستگی ندارد (۳۴).

احتمال می‌رود سطح بیان TERRA در طی تکوین تنظیم شود و منجر به طرح این فرضیه می‌شود که TERRA نقشی در طی تکوین و معاملات کروموزومی که در طی تمایز سلولی رخ می‌دهد، بازی می‌کند (۳۵-۳۴، ۲۷). به علاوه، TERRA در سلول‌های بنیادی جنینی تمایز نیافته نیز وجود دارد. در مردان با کروموزوم‌های X و Y و در زنان با هر دو کروموزوم X همراهی دارد. این موضوع در طی تمایز دستخوش تغییر می‌شود و تنها کروموزوم X غیر فعال در زنان و کروموزوم Y در مردان با TERRA اتصال دارند (۳۴). شباهت دیگر TERRA و Xist در این است که هر دو توسط فرایند تجزیه‌ی RNA ناشی از جهش بی‌معنی (NMD یا Nonsense-mediated mRNA decay) کنترل می‌شوند (۳۷-۳۶).

حضور TERRA در پدیده‌ی برنامه‌ریزی مجدد نیز مشهود است. پژوهشگران در طی آزمایش‌هایی، فیبروبلاست‌های تمایز یافته را جهت القای خاصیت پرتوانی و تبدیل آن‌ها به سلول‌های بنیادی پرتوان با عوامل دخیل در برنامه‌ریزی مجدد شامل Sox۲، c-myc، Klf۴ و Oct۳/۴ تیمار نمودند و افزایش سطح TERRA را در این سلول‌ها نشان دادند (۳۵، ۳۲).

در حال حاضر علت این افزایش در سطح بیان TERRA ناشناخته است. تصور می‌شود که عوامل دخیل در برنامه‌ریزی مجدد می‌توانند به عنوان تنظیم کننده‌ی رونویسی عمل نمایند یا ممکن است چندین فرایند دیگر در طی تمایز و برنامه‌ریزی مجدد، باعث افزایش سطح بیان TERRA شده باشد.

سیکل سلولی و TERRA

TERRA در سلول‌های انسانی در طی چرخه‌ی سلولی تنظیم می‌شود و در مرحله‌ی G_1 از چرخه‌ی سلولی بالاترین سطح خود را دارا است و میزان آن در ادامه‌ی چرخه‌ی سلولی تا ورود به مرحله‌ی S کاهش می‌یابد و در اواخر S و مرحله‌ی G_2 به کمترین سطح خود می‌رسد (۳۰). همچنان که سلول‌ها تقسیم میتوز را کامل می‌کنند، دوباره سطوح TERRA به تدریج افزایش می‌یابد و سلول‌های دختری جدید وارد مرحله‌ی G_1 می‌شوند. به طور کلی، TERRA در اواخر مرحله‌ی S و اوایل مرحله‌ی G_2 از چرخه‌ی سلولی کمترین مقدار را دارد. چون تلومرها در این مرحله در حال همانندسازی هستند و تلومراز، انتهای کروموزوم را توسعه می‌دهد. در این مدل، TERRA، سرکوبگر تلومراز در خارج از مرحله‌ی S می‌باشد (۲۳).

سرطان و تلومرها

پتانسیل اختلال در عملکرد تلومرها جهت آغاز تکوین سرطان به وسیله‌ی عملکرد p۵۳ و p۱۶ مهار می‌شود (۴۰-۳۸). سلول‌های توموری می‌بایست بر این مکانیسم سرکوب‌گر غلبه کنند. بنابراین، سلول‌های توموری از تلومرهای خود حفاظت و نگهداری می نمایند. در غیر این صورت، تکثیر سریع و بی‌برنامه‌ی سلول‌های توموری، می تواند منجر به کوتاهی کروموزوم و به دنبال آن، از دست رفتن اطلاعات ژنتیکی شود. جهت جلوگیری از این پدیده، سلول‌های توموری می‌بایست یک مکانیسم نگه دارنده‌ی طول تلومر را در خود ایجاد نمایند.

مکانیسم‌های نگه دارنده‌ی طول تلومر

تا کنون دو نوع مکانیسم نگه دارنده‌ی طول تلومر شناسایی شده‌اند که شامل تلومراز و مکانیسم نگه دارنده‌ی طول تلومر جایگزین مبتنی بر نوترکیبی همولوگ می‌باشند. حدود ۸۵-۸۰ درصد از سلول های توموری از عملکرد تلومراز بهره می‌گیرند (۴۲-۴۱). تلومراز یک مجموعه‌ی ریبونوکلئوپروتئینی است که به عنوان یک رونوشت بردار معکوس، فعالیت می‌نماید و تکرارهای TTAGGG را به انتهای کروموزوم اضافه می‌کند (۴۳). بخش کاتالیتیک این آنزیم TERT نام دارد و به صورت دایمر می‌باشد. همچنین جهت سنتز تکرارهای تلومری، از یک الگوی RNA در درون خود بهره می‌برد که TR یا TERC، نام دارد (۱۳-۱۲) و تکرارهای TTAGGG را به انتهای ۳′ مولکول‌های DNA خطی اضافه می نماید (۴۴). سپس رشته‌ی مکمل آن توسط آنزیم DNA پلیمراز سنتز می شود (۴۵).

در انسان، تلومراز در بیشتر بافت‌ها فقط در طی هفته‌ی اول جنین‌زایی بیان می‌شود (۴۶). چنین به نظر می‌رسد که سرکوب تلومراز در سلول‌های سوماتیک، یک عملکرد سرکوبگری تومورى قوی می‌باشد و کوتاه شدن تلومرها در تعداد زیادی از سلول‌ها در طی همانندسازی و تقسیم سلولی، می تواند باعث القای پیری سلولی شود. در اکثر سرطان ها، سلول‌ها شروع به بیان مجدد تلومراز می‌نمایند و در واقع، سد رشد را از سر راه خود بر می‌دارند.

از سوی دیگر، در حداقل ۱۵ درصد از تومورها و رده‌های سلولی نامیرا ، تلومراز بیان نمی‌شود و این سلول‌ها از مکانیسم‌های مستقل از تلومراز موسوم به

مکانیسم نگه دارنده‌ی طول تلومر جایگزین (ALT) استفاده می‌نمایند (۴۸-۴۷). در رده‌های سلول‌هایی که از مکانیسم ALT استفاده می‌کنند، طول تلومر با استفاده از فرایند نوترکیبی همولوگ حفظ می‌شود (۵۰-۴۹). چنین سلول‌هایی واجد دو ویژگی متمایز کننده می‌باشند. این سلول‌ها دارای آرایه‌های تلومری بسیار طویل و ناهمگون از نظر اندازه هستند (۴۸) و واجد ساختارهای مولتی پروتئینی جدیدی می‌باشند که APBs (ALT-associated PML nuclear bodies) نامیده می‌شوند و در آن، پروتئین‌های تلومری و DNA در PML nuclear body متمرکز شده‌اند (۵۰-۵۱).

در نئوپلازی‌ها، مکانیسم‌های نگهداری طول تلومر (TMM) می‌توانند به پیش‌بینی بیماری کمک نمایند و شاید در آینده باعث درمان مستقیم شوند. بر اساس این دو نوع مکانیسم نگهداری طول تلومر، ۴ گروه توموری در انسان تعریف می‌شود (۵۲). تومورهایی که فقط از تلومراز به عنوان TMM بهره می‌برند (Tel-TMM)، تومورهایی که فقط از ALT استفاده می کنند (ALT-TMM)، تومورهایی که از هیچ کدام از این سیستم‌های نگه دارنده‌ی طول تلومر استفاده نمی کنند (Non-determined telomere maintenance mechanism یا NDTMM) و تومورهایی که از هر دو سیستم ALT و تلومراز استفاده می‌نمایند (Tel/ALT-TMM).

بر اساس این گروه‌بندی چهارگانه، می‌توان نوع تومور را تشخیص داد (۵۳). از آن جایی که هر روزه مهار کننده‌های TMM گسترش می‌یابند، انکولوژیست‌ها نیاز خواهند داشت که نوع TMM توسط پاتولوژیست‌ها تعیین شود و نوع درمان انتخابی بر اساس تشخیص نوع TMM متفاوت خواهد بود.

TERRA و سرطان

طبق مطالعات انجام گرفته، سطح TERRA در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی متفاوت است و نوع مکانیسم طویل‌سازی تلومر مورد استفاده نیز بر میزان بیان TERRA در سلول تأثیر می گذارد (۵۴). سطح TERRA در سلول‌های ALT مثبت که از ترمیم مستقیم نوترکیبی همولوگ برای طویل‌سازی تلومر استفاده می‌کنند، نسبت به سلول‌های تلومراز مثبت، به طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۵۴). اگر چه، هنوز مشخص نشده است که آیا رونویسی افزایش یافته‌ی TERRA برای تکثیر بهینه‌ی تلومر توسط ALT مورد نیاز است یا خیر؛ یکی از احتمالات ممکن این است که بیان TERRA در سلول‌های سرطانی تلومراز مثبت، به طور فعالی سرکوب می‌شود تا از طریق کاهش فراوانی رونویسی از تلومر، تمامیت ساختاری تلومر تضمین شود و به دنبال آن، ظرفیت تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که در چنین سرطان‌هایی، افزایش سطح TERRA، می‌تواند باعث القای کاهش طول تلومر و در نهایت مرگ سلول‌های سرطانی شود.

ارزیابی بیان ژن TERRA، سنجشی به نسبت نوین جهت تعیین نوع مکانیسم نگه دارنده‌ی طول تلومر است و نوع تومور را بر اساس فعال‌سازی آنزیم تلومراز (Tel-TMM) یا به کارگیری مکانیسم نوترکیبی همولوگ (ALT- TMM) مشخص می‌نماید (۵۳). گرچه آنالیز TERRA ابتدا برای تشخیص

Tel-TMM مطرح شد، اما ممکن است چشم‌اندازی برای تعیین وضعیت ALT-TMM را نیز فراهم نماید (۵۳).

انتظار می‌رود سلول‌های واجد DNA متیل ترانسفراز جهش یافته، سطوح بالایی از TERRA را بیان نمایند و نشان داده شده است که این سلول‌ها واجد هتروژنیتی در طول تلومر می‌باشند و در آن‌ها میزان APB (که نشانه‌ی تومورهای با فعالیت ALT- TMM است) افزایش می‌یابد (۱۹). کاهش متیلاسیون و به دنبال آن افزایش رونوشت TERRA، باعث افزایش نوترکیبی می‌شود. غلظت‌های بالای رونوشت TERRA در تومورهایی با طول تلومر بلند که فاقد فعالیت تلومرازی هستند، مشاهده شده است (۵۵). بنابراین نتایج بررسی حاضر، بیانگر این موضوع است که افزایش سطح TERRA می‌تواند به عنوان نشانگری برای ALT- TMM محسوب شود (۵۳). همچنین، بررسی‌های قبلی حاکی از آن است که با افزایش گرید و وخیم‌تر شدن تومور، بیان TERRA کاهش می‌یابد (۵۷-۵۶).

سندرم‌های ناشی از کوتاهی طول تلومر

بر اساس شواهد موجود، تنظیم وضعیت تلومری نقشی بسیار برجسته تر از پیش‌بینی‌های گذشته در سبب‌شناسی بیماری ایفا می‌کند (۵۸). عملکرد تلومر اغلب به توسعه و پیشرفت سرطان ربط داده می‌شود (۶۰-۵۹). اگر چه، امروزه مشخص شده است که چگونگی عملکرد تلومرها در طیف گسترده‌ای از بیماری‌های مرتبط با نقص در احیای اندام و بازسازی بافت و نیز در بروز علایم مرتبط با پیری و سندرم های پروجریا نقش دارد (۵۸). بیماری‌های تلومر با کوتاه شدن تلومر همراه هستند و ناشی از ناتوانی تلومراز در نگهداری طول تلومر می‌باشند (۶۲-۶۱).

یکی از اختلالات به شدت مرتبط باکوتاه شدن طول تلومر، DC (Dyskeratosis congenita) می‌باشد که یک بیماری ژنتیکی نادر است و در آن مرگ و میر نوزادان، اغلب به علت اختلال در عملکرد مغز استخوان مرتبط با ناتوانی در نگهداری استخر سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشد (۶۳).

جهش‌های ژنتیکی در مرکز کمپلکس تلومراز (hTR، hTERT و Dyskerin)، Tin۲ (Shelterin complex) ، Nop۱۰، Nhp۲ و TCAB۱ می‌تواند منجر به DC شود (۶۴، ۶۱). در حالی که hTR، hTERT و Tin۲ به طور مستقیم در نگهداری طول تلومر دخیل هستند؛ Nop۱۰، Nhp۲، Dyskerin و TCAB۱ عملکردهای چندگانه‌ای را در بلوغ RNA بازی دارند و در پایداری hTR نیز ایفای نقش می‌کنند (۶۵، ۶۱). جهش در این ژن‌ها منجر به کوتاه شدن طول تلومر و پیدایش فنوتیپ‌های مرتبط با کوتاهی تلومر می‌شود (۶۶). برخی بیماری‌های شایع دیگر همراه با کوتاه شدن تلومر ها و ناشی از جهش در تلومراز شامل IPF (Idiopathic pulmonary fibrosis) و AA (Aplastic anemia) می‌باشد (۶۷، ۶۲، ۵۸). IPF، به وسیله‌ی زخم‌های ریوی پارانشیمال (Parenchymal lung scarring) مشخص می‌شود. در حالی که AA، ناشی از اختلال در مغز استخوان است. فرضیه‌ی اخیر در مورد سبب‌شناسی DC، IPF و AA بیان می‌دارد که هر سه بیماری در اثر کوتاه شدن تلومر به وقوع می‌پیوندند و حتی ناشی از جهش در ژن‌های یکسانی می‌باشند. شدت جهش‌های رخ داده تعیین کننده‌ی نوع بیماری است (۶۲). تظاهرات

فنوتیپی بیماری‌های ناشی از جهش‌هایی که به شدت در عملکرد تلومر مداخله می‌کنند (همانند DC یا AA)، شاید در دوران کودکی بروز می‌کند.

آلل‌های موتانت با نفوذ کمتر، همانند آلل‌های ایجاد کننده‌ی IPF، شاید در طی کوتاه شدن تلومرها به دلیل مشکلاتی که در پایان همانندسازی رخ می‌دهد، ایجاد می‌شوند و در سنین بالاتر بروز می‌نمایند. بروز فنوتیپ‌های شدیدتر (DC و AA) و تظاهرات بالینی در سنین پایین‌تر، در زاده‌های بیماران مبتلا به IPF که تلومرهای کوتاه را به ارث می‌برند، تأییدی بر این فرضیه می‌باشد و در واقع در آن‌ها، پدیده‌ی Anticipation دیده می‌شود (۶۸، ۶۱، ۵۸).

TERRA و سندرم تلومرهای کوتاه

سندرم ICF (Immunodeficiency-centromeric region instability- facial anomalies) یک بیماری مغلوب اتوزوم نادر است و ناشی از جهش در DNA متیل ترانسفراز DNMT۳B می‌باشد (۶۹). سلول‌های ICF با پل‌های آنافازی همراه هستند و ناپایداری ژنومی را افزایش می‌دهند. در پژوهش‌های اخیر نشان داده شده است که مبتلایان به سندرم ICF تلومرهای به شدت کوتاه شده دارند و رونویسی از TERRA در آن‌ها افزایش یافته است (۱۱). به احتمال زیاد، افزایش سطح TERRA در سلول‌های ICF پیامد کوتاهی تلومرها نمی‌باشد، اما ممکن است دلیل آن باشد. سطح TERRA در سایر بیماری‌های مرتبط با کوتاهی طول تلومر هنوز اندازه‌گیری نشده است. از آن جایی که کوتاه شدن تلومر مسؤول بروز فنوتیپ در بیماری‌های IPF، AA و DC می‌باشد، تلاش برای نگهداری طول تلومر ممکن است بتواند تخلیه‌ی سلول‌های بنیادی و به دنبال آن تخریب بافت را به تأخیر بیاندازد یا از شدت آن بکاهد. پیشنهاد می‌شود که کاهش بیان TERRA از طریق خاموش‌سازی رونویسی ممکن است در سلول‌هایی که در آن‌ها نقص در تلومر به علت کوتاه شدن شدید تلومرها دیده می‌شود، به صورت بالقوه اثرات سودمندی را فراهم نماید. SIRT۱ (داستیلاز وابسته به NAD از خانواده‌ی Sirtuin) و SIRT۶ که هر دو ژن اورتولوگ Sir۲ در مخمر می‌باشند، اولین کاندیداهایی هستند که می‌توانند به طور فعالی رونویسی از TERRA را سرکوب نمایند (۷۰). به علاوه، فعال کننده‌های Sirtuin به صورت تجاری موجود می‌باشد (۷۱).

مطابق یافته‌های اخیر، افزایش بیان SIRT۱ برای تنظیم مناسب تلومر در کارسینومای سلولی کبدی ضروری می‌باشد (۷۱). SIRT۶ عملکرد تلومر را نیز تنظیم می‌نماید و به طور مستقیم با کروماتین تلومری مرتبط است (۱۰). در غیاب SIRT۶ ساختارهای نابه جای تلومری تشکیل می‌شوند، کروماتین تلومری تغییر می‌کند و پیری سلولی اتفاق می‌افتد. روش دیگر برای غیر فعال‌سازی TERRA، استفاده از استراتژی RNAi می‌باشد؛ اگر چه، چنین رویکردهایی تا زمان نجام این مطالعه در آزمایش‌های کشت سلول موفق نبوده‌اند.

RNAi با اختصاصیت بالاتری به هدف متصل می شود، اما ممکن است منجر به مهار کوتاه شدن تلومر نشود؛ چرا که هنوز علت اصلی کوتاه شدن تلومر به درستی اثبات نشده است. داده‌های به دست آمده از مخمر و موش نشان می‌دهد که کاهش بیان TERRA به دلیل فعال‌سازی SIRT۱ و SIRT۶ یا Anti- sense

RNA، می‌تواند باعث افزایش طول تلومر در سندرم های تلومری از قبیل DC، IPF، AA و ICF گردد. از سویی، اجتناب از مهار کامل رونویسی TERRA ضروری به نظر می‌رسد؛ چرا که پیشنهاد شده است TERRA باعث تجمع زیر واحدهای Shelterin و POT۱ (پروتئین‌های مرتبط با DNA تلومری) در تلومرها می‌شود و بنابراین از انتهای تلومرها محافظت می‌نماید (۷۲).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، افزایش میزان رونویسی از TERRA با کوتاه شدن طول تلومر مرتبط است و در عملکرد تلومر تاثیرگذار می‌باشد. از این رو به نظر می‌رسد پژوهش در زمینه‌ی رفتار مولکولی سلول‌های سرطانی و پیشرفت حوزه‌ی پاتولوژی مولکولی و همچنین بررسی وضعیت بیان TERRA در سندرم های ناشی از کوتاهی تلومر، می‌تواند در پیش‌بینی زود هنگام تومورها و همچنین کند شدن روند پیری سلولی در سندرم‌های تلومر کوتاه و مدیریت بهبود یافته‌ی بیماری مؤثر واقع شود. تحقیقات بر روی TERRA، در ابتدای مسیر خود قرار دارد و اطلاعات کمی در زمینه‌ی عملکرد مولکولی آن در دسترس است. از این رو بررسی بیشتر و اعمال تغییرات در آن به منظور یافتن یک راهکار درمانی مناسب در بیماری‌های مرتبط با تلومر، مرکز توجه تحقیقات TERRA در آینده خواهد بود.

References

1. Luke B, Lingner J. TERRA: telomeric repeat-containing RNA. EMBO J 2009; 28(17): 2503-10.
2. McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH. Telomeres and their control. Annu Rev Genet 2000; 34: 331-58.
3. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. Nature 1991; 350(6319): 569-73.
4. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mehdipour P. Alterations of telomere length in human brain tumors. Med Oncol 2011; 28(3): 864–70.
5. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature 1990; 345(6274): 458-60.
6. Dejardin J, Kingston RE. Purification of proteins associated with specific genomic Loci. Cell 2009; 136(1): 175-86.
7. Palm W, de Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. Annu Rev Genet 2008; 42: 301-34.
8. Ottaviani A, Gilson E, Magdinier F. Telomeric position effect: from the yeast paradigm to human pathologies? Biochimie 2008; 90(1): 93-107.
9. Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. Nat Rev Genet 2007; 8(4): 299-309.
10. Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, Padilla-Nash H, Damian M, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. Nature 2008; 452(7186): 492-6.
11. Yehezkel S, Segev Y, Viegas-Pequignot E, Skorecki K, Selig S. Hypomethylation of subtelomeric regions in ICF syndrome is associated with abnormally short telomeres and enhanced transcription from telomeric regions. Hum Mol Genet 2008; 17(18): 2776-89.
12. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. Nat Med 2006; 12(10): 1133-8.
13. Cech TR. Beginning to understand the end of the chromosome. Cell 2004; 116(2): 273-9.
14. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science 1998; 279(5349): 349-52.
15. Zhang X, Mar V, Zhou W, Harrington L, Robinson MO. Telomere shortening and apoptosis in telomerase-inhibited human tumor cells. Genes Dev 1999; 13(18): 2388-99.
16. Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. Telomere end-replication problem and cell aging. J Mol Biol 1992;

225(4): 951-60.
17. 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.
18. Garcia-Cao M, O'Sullivan R, Peters AH, Jenuwein T, Blasco MA. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. Nat Genet 2004; 36(1): 94-9.
19. Gonzalo S, Jaco I, Fraga MF, Chen T, Li E, Esteller M, et al. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. Nat Cell Biol 2006; 8(4): 416-24.
20. Baur JA, Zou Y, Shay JW, Wright WE. Telomere position effect in human cells. Science 2001; 292(5524): 2075-7.
21. Azzalin CM, Reichenbach P, Khoriauli L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. Science 2007; 318(5851): 798-801.
22. Feuerhahn S, Iglesias N, Panza A, Porro A, Lingner J. TERRA biogenesis, turnover and implications for function. FEBS Lett 2010; 584(17): 3812-8.
23. Luke B, Panza A, Redon S, Iglesias N, Li Z, Lingner J. The Rat1p 5' to 3' exonuclease degrades telomeric repeat-containing RNA and promotes telomere elongation in Saccharomyces cerevisiae. Mol Cell 2008; 32(4): 465-77.
24. Solovei I, Gaginskaya ER, Macgregor HC. The arrangement and transcription of telomere DNA sequences at the ends of lampbrush chromosomes of birds. Chromosome Res 1994; 2(6): 460-70.
25. Rudenko G, Van der Ploeg LH. Transcription of telomere repeats in protozoa. EMBO J 1989; 8(9): 2633-8.
26. Morcillo G, Barettino D, Carmona MJ, Carretero MT, Diez JL. Telomeric DNA sequences differentially activated by heat shock in two Chironomus subspecies. Chromosoma 1988; 96(2): 139-44.
27. Schoeftner S, Blasco MA. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II. Nat Cell Biol 2008; 10(2): 228-36.
28. Vrbsky J, Akimcheva S, Watson JM, Turner TL, Daxinger L, Vyskot B, et al. siRNA-mediated methylation of Arabidopsis telomeres. PLoS Genet 2010; 6(6): e1000986.
29. Nergadze SG, Farnung BO, Wischnewski H, Khoriauli L, Vitelli V, Chawla R, et al. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres. RNA 2009; 15(12): 2186-94.
30. Porro A, Feuerhahn S, Reichenbach P, Lingner J. Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways. Mol Cell Biol 2010; 30(20): 4808-17.
31. Rhee I, Bachman KE, Park BH, Jair KW, Yen RW, Schuebel KE, et al. DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. Nature 2002; 416(6880): 552-6.
32. Schoeftner S, Blasco MA. Chromatin regulation and non-coding RNAs at mammalian telomeres. Semin Cell Dev Biol 2010; 21(2): 186-93.
33. Redon S, Reichenbach P, Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. Nucleic Acids Res 2010; 38(17): 5797-806.
34. Zhang LF, Ogawa Y, Ahn JY, Namekawa SH, Silva SS, Lee JT. Telomeric RNAs mark sex chromosomes in stem cells. Genetics 2009; 182(3): 685-98.
35. Marion RM, Strati K, Li H, Tejera A, Schoeftner S, Ortega S, et al. Telomeres acquire embryonic stem cell characteristics in induced pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 2009; 4(2): 141-54.
36. Chawla R, Azzalin CM. The telomeric transcriptome and SMG proteins at the crossroads. Cytogenet Genome Res 2008; 122(3-4): 194-201.
37. Ciaudo C, Bourdet A, Cohen-Tannoudji M, Dietz HC, Rougeulle C, Avner P. Nuclear mRNA degradation pathway(s) are implicated in Xist regulation and X chromosome inactivation. PLoS Genet 2006; 2(6): e94.
38. Shay JW, Pereira-Smith OM, Wright WE. A role for both RB and p53 in the regulation of human cellular senescence. Exp Cell Res 1991; 196(1): 33-9.
39. Smogorzewska A, de Lange T. Different telomere damage signaling pathways in human and mouse cells. EMBO J 2002; 21(16): 4338-48.
40. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. J Pathol 1999; 187(1): 112-26.
41. 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.
42. Kheirollahi M, Mehrazin M, Kamalian N, Mohammadi-asl J, Mehdipour P. Telomerase activity in human brain tumors: astrocytoma and meningioma. Cell Mol Neurobiol 2013; 33(4): 569-74.
43. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. Cell 1985; 43(2 Pt 1):

405-13.
44. Collins K. Mammalian telomeres and telomerase. Curr Opin Cell Biol 2000; 12(3): 378-83.
45. Cohen SB, Graham ME, Lovrecz GO, Bache N, Robinson PJ, Reddel RR. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. Science 2007; 315(5820): 1850-3.
46. Ulaner GA, Giudice LC. Developmental regulation of telomerase activity in human fetal tissues during gestation. Mol Hum Reprod 1997; 3(9): 769-73.
47. Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, Dunham MA, Reddel RR. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines. Nat Med 1997; 3(11): 1271-4.
48. 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.
49. Dunham MA, Neumann AA, Fasching CL, Reddel RR. Telomere maintenance by recombination in human cells. Nat Genet 2000; 26(4): 447-50.
50. Grobelny JV, Kulp-McEliece M, Broccoli D. Effects of reconstitution of telomerase activity on telomere maintenance by the alternative lengthening of telomeres (ALT) pathway. Hum Mol Genet 2001; 10(18): 1953-61.
51. Yeager TR, Neumann AA, Englezou A, Huschtscha LI, Noble JR, Reddel RR. Telomerase-negative immortalized human cells contain a novel type of promyelocytic leukemia (PML) body. Cancer Res 1999; 59(17): 4175-9.
52. Hakin-Smith V, Jellinek DA, Levy D, Carroll T, Teo M, Timperley WR, et al. Alternative lengthening of telomeres and survival in patients with glioblastoma multiforme. Lancet 2003; 361(9360): 836-8.
53. Hung NA, Hsia H, Royds JA, Slatter TL. Telomere maintenance mechanisms: prognostic and therapeutic implications for the pathologist and oncologist. Open Journal of Pathology 2013; 3(1): 10-20.
54. Ng LJ, Cropley JE, Pickett HA, Reddel RR, Suter CM. Telomerase activity is associated with an increase in DNA methylation at the proximal subtelomere and a reduction in telomeric transcription. Nucleic Acids Res 2009; 37(4): 1152-9.
55. Sampl S, Pramhas S, Stern C, Preusser M, Marosi C, Holzmann K. Expression of telomeres in astrocytoma WHO grade 2 to 4: TERRA level correlates with telomere length, telomerase activity, and advanced clinical grade. Transl Oncol 2012; 5(1): 56-65.
56. Dashti S, Ashouri S, Kheirollahi M. Expression of TERRA in different grades of astrocytoma. J Isfahan Med Sch 2015; 32(317): 2333-42. [In Persian].
57. Dashti S, Khorvash F, Salehi R, Mahzouni P, Koulivand L, Kheirollahi M. Expression of TERRA in human brain tumors. Eur J Oncol 2015. [In Press].
58. Armanios M. Syndromes of telomere shortening. Annu Rev Genomics Hum Genet 2009; 10: 45-61.
59. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. Carcinogenesis 2010; 31(1): 9-18.
60. Blackburn EH. Walking the walk from genes through telomere maintenance to cancer risk. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4(4): 473-5.
61. Mason PJ, Bessler M. The genetics of dyskeratosis congenita. Cancer Genet 2011; 204(12): 635-45.
62. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. Mutat Res 2012; 730(1-2): 52-8.
63. Walne AJ, Dokal I. Dyskeratosis Congenita: a historical perspective. Mech Ageing Dev 2008; 129(1-2): 48-59.
64. Gu B, Bessler M, Mason PJ. Dyskerin, telomerase and the DNA damage response. Cell Cycle 2009; 8(1): 6-10.
65. Kheirollahi M. Telomere, regulation and tumorigenesis. In: Mehdipour P, editor. Telomere territory and cancer. New York, NY: Springer; 2013. p. 55-98.
66. Armanios M, Alder JK, Parry EM, Karim B, Strong MA, Greider CW. Short telomeres are sufficient to cause the degenerative defects associated with aging. Am J Hum Genet 2009; 85(6): 823-32.
67. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. Nat Rev Mol Cell Biol 2010; 11(3): 171-81.
68. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, Hawkins A, Griffin CA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(44): 15960-4.
69. Ehrlich M. The ICF syndrome, a DNA methyltransferase 3B deficiency and immunodeficiency disease. Clin Immunol 2003; 109(1): 17-28.
70. Iglesias N, Redon S, Pfeiffer V, Dees M, Lingner J, Luke B. Subtelomeric repetitive elements determine TERRA regulation by Rap1/Rif and Rap1/Sir complexes in yeast. EMBO Rep 2011; 12(6): 587-93.

71. Colgin LM, Reddel RR. Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization. Curr Opin Genet Dev 1999; 9(1): 97-103.
72. Flynn RL, Centore RC, O'Sullivan RJ, Rai R, Tse A, Songyang Z, et al. TERRA and hnRNPA1 orchestrate an RPA-to-POT1 switch on telomeric single-stranded DNA. Nature 2011; 471(7339): 532-6.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 03.03.2015
Vol. 33, No. 330, 2nd Week, June 2015
Accepted: 18.05.2015

Telomeric Repeat-Containing RNA (TERRA) and Human Diseases

Sepideh Dashti[1], Majid Kheirollahi PhD[2]

Review Article

Abstract

Telomeres are the physical ends of linear chromosomes that maintain chromosomal stability. Loss of telomere function can lead to decrease in replication capacity, cellular senescence and progeria syndromes. In addition, cancer can be developed as a result of the genomic instability associated with telomere dysfunction. Till now, two types of telomere maintenance mechanism (TMM) have been known. The only two telomere maintenance mechanisms that have been described in mammalian cells are an enzymatic method that employs telomerase and recombination-based alternative lengthening of telomeres (ALT). In neoplasia, telomere maintenance mechanisms can be prognostic and may direct therapy in the future. Recently, a class of noncoding telomeric repeat-containing RNA (TERRA or TelRNA) transcripts has been transcribed from telomeres. Generally, increased TERRA transcription is associated with telomere shortening. In this review, we briefly evaluated the general principles behind telomere dysfunction. Moreover, the relationship between TERRA and disease has been described. Finally, TERRA potential in therapeutic approaches associated with defects in telomere function is studied.

Keywords: Telomere, Telomeric repeat-containing RNA (TERRA), Telomere maintenance mechanisms, Genomic instability, Telomere syndrome, Cancer

Citation: Dashti S, Kheirollahi M. **Telomeric Repeat-Containing RNA (TERRA) and Human Diseases.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(330): 522-35

1- MSc Student, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Pediatric Inherited Diseases Research Center, Research Institute for Primordial Prevention of Non-communicable Disease AND Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Majid Kheirollahi PhD, Email: mkheirollahi@med.mui.ac.ir