# تلومراز و مهار آن در سرطان: *مقاله مروری*

محمد رضا نوری دلویی *
سروش شهریار حسامی

*گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران*

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۷/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۸/۰۲

## چکیده

تلومر که در سال ۱۹۳۸ برای اولین بار شناسایی شد، ساختار انتهایی کروموزوم در یوکاریوت‌ها است که وظیفه حیاتی حفاظت از انتهای کروموزوم را بر عهده دارد. در انسان و مهره‌داران تلومر از هزاران تکرار ۵'-TTAGGG-۳' که به‌شکل پشت سر هم در انتهای کروموزوم قرار دارند، تشکیل شده است و وظیفه اصلی آن حفاظت و پایداری کرموزوم می‌باشد. تلومر انتهای کرموزوم را از تجزیه شدن، نوآرایی و الحاق انتهایی حفظ می‌کند. در هر تقسیم سلولی به‌شکل پیوسته بخشی از درازای تلومر کوتاه می‌شود. کوتاه شدن پیوسته تلومر به جدا شدن یک‌سری از پروتئین‌ها از ساختار تلومرو تغییر بیان‌ژن منجر می‌شود. وجود تلومر موجب سرکوب ژن‌های‌مجاور می‌شود و کوتاه شدن تلومر موجب کاهش قلمرو اثر آن در سرکوب ژن‌های مجاور می‌گردد و ژن‌هایی که تاکنون خاموش بوده‌اند، روشن می‌شوند. کوتاه شدن مداوم تلومر به‌توقف چرخه سلولی و مرگ سلولی می‌انجامد. سه مکانیسم کلی برای افزایش درازای تلومر در موجودات یوکاریوت وجود دارد و مکانیسم غالب استفاده از آنزیم تلومراز است. تلومراز آنزیمی است که بدون نیاز به الگو موجب سنتز تلومر می‌شود. در حدود ۹۰٪ از سلول‌های سرطانی دارای سطح بالایی از آنزیم تلومراز هستند. این سلول‌ها به‌کمک آنزیم تلومراز، کوتاه شدن تلومر را که در پی تقسیم‌های متوالی روی می‌دهد جبران می‌کنند. در مجموع تلومراز می‌تواند یک‌هدف مناسب در درمان و مهار سرطان به‌حساب آید و تاکنون روش‌های گوناگونی مانند مهار مستقیم تلومراز و ایمنی‌درمانی تلومراز برای‌مهار این‌آنزیم پیشنهاد شده است.

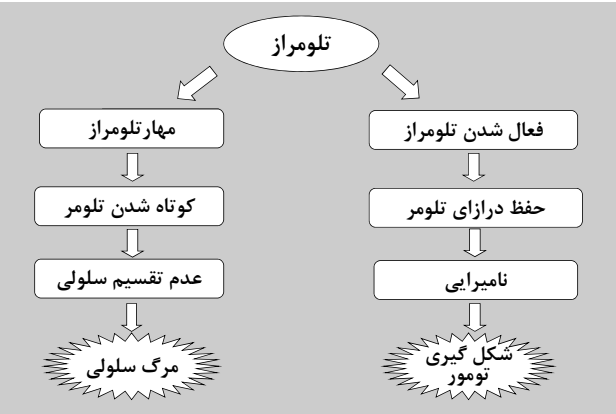
***کلمات کلیدی:*** تلومراز، مهار، سرطان، تشخیص مولکولی.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵
email: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

در سال ۱۹۳۸ هرمان مولر (Hermann Muller) مگس سرکه (Drosophila melanogaster) را با پرتو X مواجه کرد و مشاهده نمود که پایانه‌های کروموزومی از دیگر نقاط کروموزم متفاوت است و در اثر پرتو X دارای تغییرات ساختاری مانند حذف (deletion) و واژگونی (inversion) نشده است. مولر این بخش را که از اثرات پرتو در امان مانده بود، تلومر (Telomere) که از ریشه یونانی Telo به معنی انتها و mere به معنی بخش است نام نهاد.[۱و۲] دو سال پس از این نام‌گذاری Barbara McClintock که بر روی ژنتیک غلات از جمله ذرت (Zea mays) کار می‌کرد، با توجه به آزمون‌های خود بیان نمود که شکستگی در کروموزوم‌ها موجب اتصال آنها از نواحی انتهایی و شکل‌گیری کروموزوم‌های دو سانترومری (dicentric) می‌شود. مک‌کلینتاک این‌گونه نتیجه‌گیری کرد که پایانه‌های کروموزوم نقش مهمی را در حفظ یکپارچگی (integrity) کرموزوم دارند و مانع ایجاد پل الحاق- شکست (rupture-fusion-bridge) که موجب ایجاد بحران در حیات سلول می‌شود می‌گردند.[۱-۴] حدود ۳۰ سال بعد James Watson هنگام مطالعه بر روی همانندسازی (replication) DNA بیان کرد مشکل همانندسازی انتهایی کروموزوم (end replication problem) موجب ناتوانی سلول در همانند سازی کامل کروموزوم خطی می‌شود. او فرض کرد که به‌دلیل وجود ساختاری ویژه در انتهای کروموزوم، آنزیم DNA پلیمراز قادر به همانندسازی کامل انتهای ۳′ کروموزوم نیست، در نتیجه در هر تقسیم سلولی بخشی از تلومر و در واقع از کروموزوم کوتاه می‌شود.[۲و۵و۶] در سال ۱۹۶۱ Hayflick بیان کرد که در محیط آزمایشگاه (in vitro) سلول‌های طبیعی در حدود ۵۰ بار تقسیم می‌شوند و پس از آن وارد مرحله عدم فعالیت سلولی (senescence) می‌گردند. در همان زمان

Olovinkov توانست بین end replication problem که توسط واتسن و senescence که توسط هیفلیک بیان شده بودند ارتباط برقرار کند. او چنین استنباط کرد که end replication problem موجب کوتاه شدن تلومر در تقسیمات سلولی متوالی می‌شود و تلومر مانند یک ساعت درونی (internal clock) عمل کرده و تعیین کننده تعداد تقسیمات سلولی است که یک سلول می‌تواند انجام دهد و در روند پیری (aging) نیز نقش دارد.[۸-۶و۱] در سال ۱۹۷۵، Blackburn و Gall پژوهش‌های خود را در این زمینه بر روی یک پرتوزوا مژکدار به نام *تتراهایمنا ترموفیلا* (*Tetrahymena thermophila*) که تلومرهای درازی داشت آغاز کردند و در سال ۱۹۷۸ در انتهای کروموزوم توالی‌های تکراری CCCCAA را به‌عنوان توالی احتمالی تلومری شناسایی کردند. سپس Szostak در آزمایشی تلومر *تتراهایمنا* را که توسط Blackburn و Gall کشف شده بود در دو انتهای پلاسمید خطی مخمر قرار داد و ملاحظه کرد که این پلاسمید به‌شکل پایدار در مخمر همانندسازی می‌شود. Szostak و Blackburn با توجه به بلندتر شدن تلومر *تتراهایمنا* در دو انتهای پلاسمید خطی مخمر نتیجه گرفتند که چون مخمر قادر به شناسایی و استفاده از توالی تلومری یک ارگانیسم با فاصله تکاملی زیاد است پس مکانیسم همانندسازی تلومر از لحاظ تکاملی در بین موجودات حفاظت شده است و این دراز سازی تلومر در اثر کارکرد یک آنزیم ایجاد می‌شود.[۲و۱] سرانجام در سال ۱۹۸۴ Blackburn و Greider پس از پژوهش‌های خود بر روی عصاره تتراهایمنا آنزیمی را شناسایی کردند که موجب حفظ طول تلومر می‌شد و آن را ترانسفراز انتهایی تلومر ( telomere terminal transferase) نام نهادند که بعداً تلومراز نام گرفت. حدود پنج سال بعد یعنی در سال ۱۹۸۹، Gregg فعالیت آنزیم تلومراز را در سلول‌های سرطانی کشف کرد که مسوول نامیرایی در سلول‌های سرطانی است (immortalization). سپس Greider بیان کرد که آنزیم تلومراز تقریباً در همه سلول‌های طبیعی سوماتیک وجود ندارد.[۱۲-۹و۲] کارهای Blackburn یک شاخص در زیست شناسی بود، آنها از یک سو ارتباط بین کوتاه شدن پیوسته تلومر و تقسیمات متوالی را بیان کرد و از سوی دیگر کوتاه شدن تلومر و مکانیسم مربوط به آن‌را برای تشخیص سرطان و نیز به‌عنوان یک هدف در درمان سرطان پیشنهاد کرد. در سلول‌های طبیعی کوتاه شدن تلومر مانند یک مکانیسم مهارکننده تومور (tumor suppressor) عمل کرده، رفته‌رفته در اثر تقسیمات متوالی تلومر کوتاه‌تر شده و سرانجام موجب خروج سلول از چرخه سلولی و ورود به مرحله عدم فعالیت سلولی (senescence) می‌شود، جایی که سلول دیگر تقسیم نمی‌شود و در نهایت می‌میرد.[۱۵-۱۳و۷] در سال ۱۹۹۰، Shay و Harley با انجام آزمون‌هایی در ۵۰ نمونه از بافت‌های طبیعی سوماتیک مشاهده کردند که همگی فاقد فعالیت آنزیم تلومراز هستند، در حالی که در ۹۰ نمونه از ۱۰۱ نمونه توموری فعالیت این آنزیم قابل تشخیص بود. از آن زمان تا سال ۲۰۰۴ بیش از ۲۶۰۰۰ نمونه توموری مورد آزمایش قرار گرفته و فعالیت آنزیم تلومراز در ۹۰ درصد تومورها مشاهده شده است. این در حالی است که فعالیت آنزیم تلومراز در بافت‌های طبیعی سوماتیک وجود ندارد. این مطالعات نشان می‌داد که آنزیم تلومراز می‌تواند نقش آشکاری در شکل‌گیری تومور (tumurogenesis) داشته باشد. تلومر به مثابه یک ساعت زیستی است و در هر تقسیم سلولی در انسان، به‌دلیل end replication problem، ۳۰ تا ۱۰۰ جفت باز از درازای آن کاسته می‌شود.[۱۷و۱۶و۸و۴] کاهش درازای تلومر را که در هر تقسیم سلولی رخ می‌دهد، آنزیم تلومراز در صورت فعالیت می‌تواند جبران کند. در سلول‌های سوماتیک به‌دلیل فعال نبودن این آنزیم، پس از هر یک از تقسیمات متوالی درازای تلومر کاهش می‌یابد تا به حد آستانه‌ای از کوتاه شدن می‌رسد که در این حالت تلومر کوتاه شده مانند سدی در برابر تقسیمات سلولی عمل می‌کند و مانع انجام تقسیمات بیشتر می‌گردد. اما در سلول‌های سرطانی که آنزیم تلومراز فعال است ادامه تقسیم‌های متوالی به‌دلیل بیان بالای آنزیم تلومراز ممکن می‌شود و سلول به سمت نامیرایی (immortalization) و تومور زایی پیش می‌رود.[۲۰-۱۷]

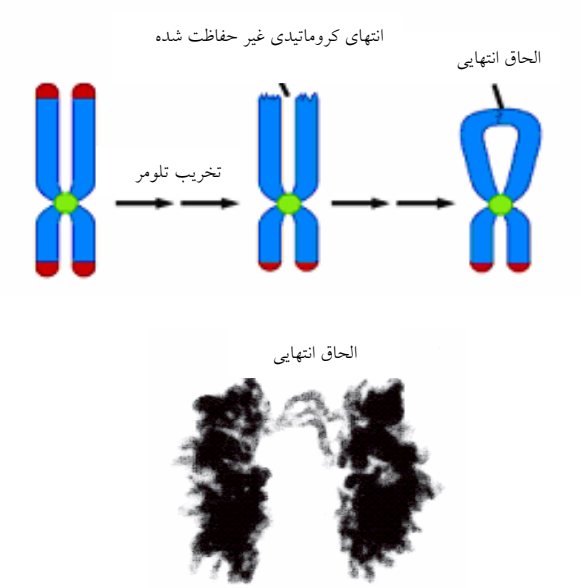



**شکل-۱: فعال شدن آنزیم تلومراز به نامیرایی و تومورزایی منجر می‌شود[۱۹]**

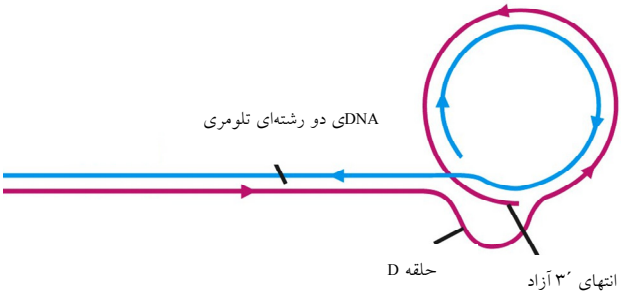
ساختار تلومر: تلومر ساختار انتهایی کروموزوم در یوکاریوت‌ها است که وظیفه حفاظت از انتهای کروموزوم را بر عهده دارد و با بیانی ساده می‌توان آن‌را مانند ساختار انتهای بند کفش دانست که مانع تجزیه و تخریب آن می‌شود.[۲۱] در انسان و مهره‌داران تلومر از هزاران تکرار ۵'-TTAGGG-۳' که به‌شکل پشت سر هم (tandem) در انتهای کروموزوم قرار دارند، تشکیل شده است. DNAی تکراری موجود در این ناحیه همراه با گروهی از پروتیین‌ها، ساختاری به‌نام تلومر را شکل می‌دهند که وظیفه اصلی آن حفاظت و پایداری کرموزوم می‌باشد. تلومر انتهای کرموزوم را از تجزیه شدن (degeneration)، نوآرایی (rearrangement) و الحاق انتهایی (end to end fusion) حفظ می‌کند[۲۲و۴] (شکل-۲ الف و ب).

DNA موجود در ساختار تلومر دارای چندین جایگاه اتصالی (binding site) برای پروتیین‌های شلترین (shelterin) می‌باشد.[۲۳] تلومر، ساختاری دو رشته‌ای واقع در انتهای کروموزوم است که در انتهای ۳′ تک رشته‌ای می‌شود و این بخش رشته مکمل ندارد. این انتهای ۳′ آزاد به‌کمک مجموعه پروتیینی به‌نام شلترین (shelterin) دچار تاخوردگی می‌شود. در اثر این تاخوردگی در ساختار تلومر دو حلقه T (T loop) و D (D loop) پدید می‌آید. T loop حلقه تلومری (Telomeric loop) و D loop حلقه جایگزینی (Displacement loop) هستند[۲۳و۲] (شکل ۳). شلترین از دو مجموعه به‌نام‌های TRF1 و TRF2 تشکیل شده است. TRF1، مجموعه‌ای حفاظتی است و دارای پروتیین‌هایی مانند TRF1، POT1 است که عمل حفاظت از تلومر را در برابر آنزیم‌هایی مانند اگزونوکلئازها انجام می‌دهند. TRF2، مجموعه‌ای ترمیمی است که دارای پروتیین‌های ترمیمی مانند Mre11 و Rad50 است و در فرایند ترمیم بخش‌های آسیب دیده DNA نقش دارند (شکل ۴). برخی پروتیین‌ها مانند TRF1 و TRF2 به DNA دو رشته‌ای تلومر متصل می‌شوند و شماری دیگر مانند Pot1 به DNA تک رشته موجود در ساختار تلومر متصل می‌شوند.[۲۳و۵]

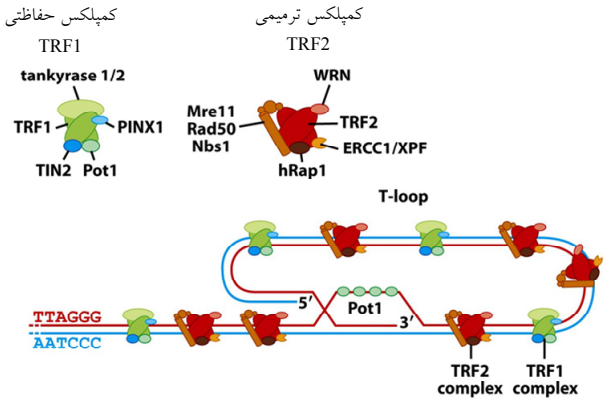
تلومر ساختاری پویا (dynamic) است و پروتیین‌های اتصالی به آن مرتباً در رفت و آمد هستند و در هنگام همانندسازی نیز این ساختار باز شده و تا آنجا که ممکن است همانندسازی انجام گیرد.[۲۴و۳] در هر همانندسازی آنزیم DNA پلیمراز قادر نیست بخش انتهایی تلومر را به نحو کامل همانندسازی کند و پلیمراز قادر نیست آخرین قطعه‌اکازاکی




**شکل-۲: الف- اتصال پایانه‌های کروموزومی (تلومرها) به‌هم در اثر تخریب آنها، ب- تصویر میکروسکوپ الکترونی از الحاق انتهایی[۲۳]**

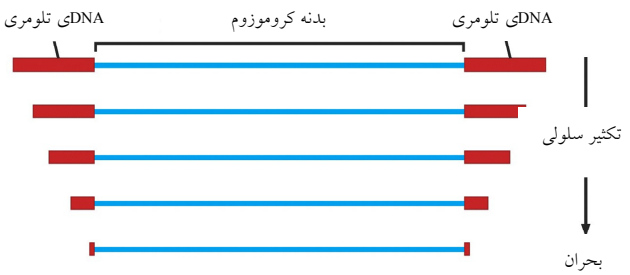



**شکل-۳: ساختار تلومر شامل دو حلقه T (T loop) و D (D loop)[۲۳]**



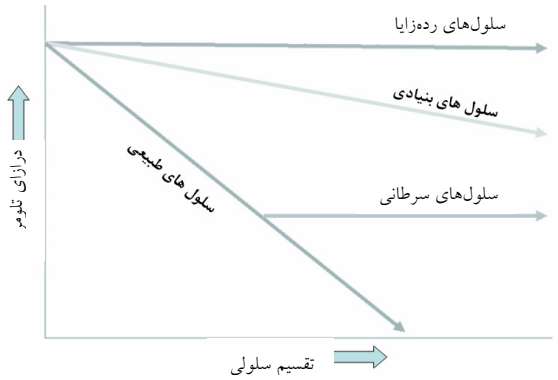

**شکل-۴: قرارگیری مجموعه‌های پروتیینی TRF1 و TRF2 بر روی DNA تلومری و ایفای نقش‌هایی مانند حفاظت و ترمیم در این ناحیه[۲۳]**

را سنتز کند، این رویداد در گذشته به‌نام End replication problem مطرح شده بود.[۲۵] از سویی در اثر فعالیت اگزونوکلئازها، که موجب تجزیه انتهای خطی DNA می‌شوند، این ناحیه از کروموزوم نیز تا حدی تجزیه می‌شود. بنابراین در هر تقسیم سلولی به‌شکل پیوسته بخشی از درازای تلومر کوتاه می‌شود. کوتاه شدن پیوسته تلومر به جدا شدن یک‌سری از پروتیین‌ها از ساختار تلومرو تغییر بیان ژن منجر می‌شود. این رخداد، پیامدهای مهمی را در سرنوشت سلولی به‌دنبال دارد. بر اساس اثر مکانی تلومر (Telomere position effect)، وجود تلومر موجب سرکوب ژن‌های مجاور و مانع بیان این ژن‌ها می‌شود. کوتاه شدن تلومر به‌نوبه خود موجب کاهش قلمرو اثر آن در سرکوب ژن‌های مجاور می‌گردد، و ژن‌هایی که تاکنون خاموش بوده‌اند، روشن می‌شوند. در این حالت تلومر کوتاه شده دیگر نقش حفاظتی را مانند پیش نمی‌تواند برای کرموزوم ایفا کند، در نتیجه در تقسیمات سلولی بالا و بالا رفتن سن، تجزیه شدن کرموزوم، نوآرایی و الحاق انتهایی در کرموزوم‌ها مشاهده می‌شود که در نهایت به ایجاد بحران (crisis) در سلول منجر می‌شود (شکل ۵). تلومر کوتاه شده در واقع مانند پیامی است که سلول بیشتر از این نباید به تقسیمات خود ادامه دهد. در سلول میرا (mortal) پس از این مرحله عدم فعالیت سلولی (senescence) وجود دارد که تکثیر سلولی متوقف می‌شود و به‌دنبال آن مرگ سلولی (apoptose) پیش می‌آید.[۲۶و۲۷] البته چنانچه در این فرایند رو به مرگ سلولی، سلول در مرحله بحران بتواند به نحوی از کوتاه شدن بیشتر تلومر جلوگیری کند می‌تواند از مرگ گریخته و به تقسیمات خود ادامه داده و نامیرا (immortal) شود. در خلال فرایند سرطانی شدن، سلول توموری دارای تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌شود که به آنها اجازه فرار از تنظیم سلولی طبیعی را می‌دهد. یکی از مهم‌ترین این مکانیسم‌ها فعال شدن تلومراز است (شکل ۶).[۱۹]




**شکل-۵: بحران در سلول در اثر کوتاه شدن پیوسته تلومر در حین تقسیم سلول[۲۳]**

ساختار تلومراز: سه مکانیسم کلی برای افزایش درازای تلومر در موجودات یوکاریوت وجود دارد: ۱- مکانیسم کلی و غالب در انسان و اغلب موجودات یوکاریوت استفاده از آنزیم تلومراز است. ۲- در دروزوفیلا، DNAی تلومری به‌وسیله انتقال رتروترنسپوزون‌های ویژه‌ای به‌نام HeT-A و TART به انتهای کروموزوم افزایش می‌یابد. ۳- در مخمر DNAی تلومری توسط کروموزوم‌های هومولوگ (هم ساخت) و کروموزوم‌های غیر هومولوگ افزایش می‌یابد.[۲و۷] انتهای ′۳ تلومر (3′ overhang) تک‌رشته است و توانایی جفت شدن را با توالی الگوی تلومراز را دارد.[۸] آنزیم تلومراز یک ترنسکریپتاز معکوس است که با استفاده از ملکول RNA به‌عنوان الگو می‌تواند مولکول DNA را سنتز کند. تلومراز، یک DNA پلیمراز وابسته به RNA است. آنزیم تلومراز انسانی یک ریبونوکلئوپروتیین است که از دو بخش پروتیینی و RNAای ساخته شده است. مجموعه پروتیینی آنزیم، ترنسکریپتاز معکوس تلومراز انسانی (hTERT) گفته می‌شود و در واقع نقش آنزیمی را انجام می‌دهد. بخش hTERT دارای ۱۱۳۲ اسید امینه با وزن ملکولی ۱۲۷kd و فعالیت آنزیمی تلومراز مربوط به hTERT است. افزون بر بخش پروتیینی، آنزیم تلومراز دارای یک RNA به‌عنوان الگو است که به آن، RNA تلومراز انسانی (hTR) گفته می‌شود. hTR دارای ۴۴۵ نوکلئوتید است که در انسان ۱۱ نوکلئوتید آن نقش الگو را در سنتزتوالی هگزامری تلومر (TTAGGG) ایفا می‌کند.[۱۹و۲] در جریان تقسیم سلولی ساختار تلومر به نحو کنترل شده و موقتی باز می‌شود تا آنزیم تلومراز بتواند به انتهای تک رشته تلومر (انتهای ′۳) دسترسی

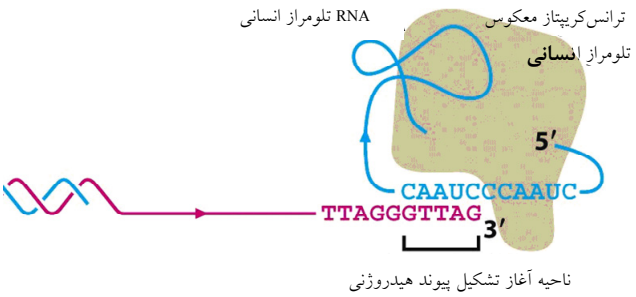



**شکل-۶: کاهش درازای تلومر با تقسیمات متوالی در سلول طبیعی، موجب مرگ برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوز) می‌شود. اگر سلول‌بتواند از کوتاه‌شدن بیش‌از حد تلومر جلوگیری‌کند، سرطانی‌و نامیرا می‌گردد. سلول‌های رده‌زایا و بنیادی دارای‌فعالیت تلومراز و تلومر درازتری در مقایسه با سلول طبیعی سوماتیک هستند[۶]**

پیدا کند و سنتز تلومر را انجام دهد. آنزیم تلومراز در مرحله S از چرخه سلولی بیان شده و فعال است و در همین مرحله از چرخه سلولی است که واحدهای هگزامر را به انتهای کروموزوم اضافه می‌کند. تلومراز واحدهای هگزامر را تنها به‌شکل تک‌رشته به انتهای ′۳ آزاد تلومر اضافه می‌کند و پلیمراز با سنتز رشته مقابل آن‌را دو رشته می‌کند (شکل ۷).[۲۸و۳]

چنانچه اشاره شد، تلومراز آنزیمی است که در انسان توالی تلومری (TTAGGG) را در انتهای کروموزوم‌ها سنتز می‌کند. در خلال تکثیر سلولی، کروموزوم‌ها به نحو پیوسته از انتهای تلومر در حال کوتاه شدن هستند که این کوتاه شدن درازای تلومر، در نهایت به توقف تکثیر سلولی منجر می‌شود. کوتاه شدن مداوم تلومر به توقف چرخه سلولی (cell arrest) و مرگ سلولی (cell death) می‌انجامد.[۲۷و۲۶و۱۹و۲]

۹۰٪ سرطان‌ها برای ادامه روند تکثیر به سطح بالایی از آنزیم تلومراز نیازمندند[۲۹و۱۱و۱۰] و با وجود سطح بالای آنزیم تلومراز در سلول سرطانی، درازای تلومر در این سلول‌ها کوتاه‌تر از سلول طبیعی (سوماتیک) است (شکل ۸). از آنجا که سطح این آنزیم در سلول طبیعی بسیار پایین است استفاده از عامل‌های مهار کننده تلومراز اثر بسیاری بر سلول طبیعی نمی‌تواند داشته باشد. با توجه به اینکه سلول طبیعی و بافت توموری در بیان تلومراز، درازای تلومر و سینتیک سلولی تفاوت دارند، تلومراز می‌تواند یک هدف مناسب در درمان و مهار سرطان به حساب آید.[۴] در بدن انسان افزون بر سلول سرطانی، سلول‌های بنیادی (stem cells)، سلول‌های رده زایا (germ cells) و سلول‌های رویانی (fetal cells) نیز دارای سطح بالایی از آنزیم تلومراز هستند. با این وضعیت، این پرسش پیش می‌آید که با توجه به

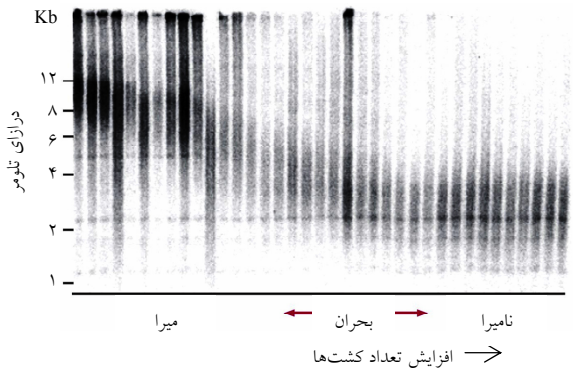



**شکل-۷: آنزیم تلومراز از دو جزء پروتیینی و RNAای تشکیل شده است. بخشی از این RNA با توالی تلومری، توسط پیوندهای هیدروژنی متصل شده و سپس جزء پروتیینی با فعالیت آنزیمی خود موجب سنتز این ناحیه از تلومر می‌شود[۲۳]**

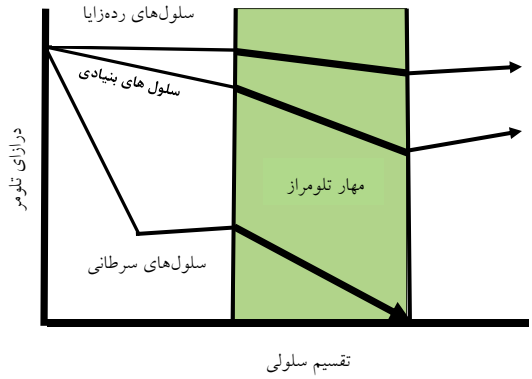
فعالیت بالای تلومراز در این دو رده سلولی، آیا استفاده از عامل‌های مهار کننده تلومراز موجب آسیب به این دو رده سلولی نیز می‌شود؟

در پاسخ به این پرسش باید به این نکته نیز توجه کرد که با اینکه سطح آنزیم تلومراز در این دو رده سلولی مانند سلول سرطانی بالا است، اما در اندازه تلومر با سلول سرطانی متفاوتند و بلندتر بودن درازای تلومر در این سلول‌ها در مقایسه با سلول سرطانی موجب می‌شود که عامل‌های مهار کننده تلومراز اثر چندانی بر این سلول‌ها نداشته باشند (شکل ۹).[۱۲و۳]

مهار تلومراز: با توجه به اهمیت تلومراز در سرطان تاکنون روش‌های گوناگونی برای مهار ایـن آنزیم پیشنهاد شده است که هر روش دارای



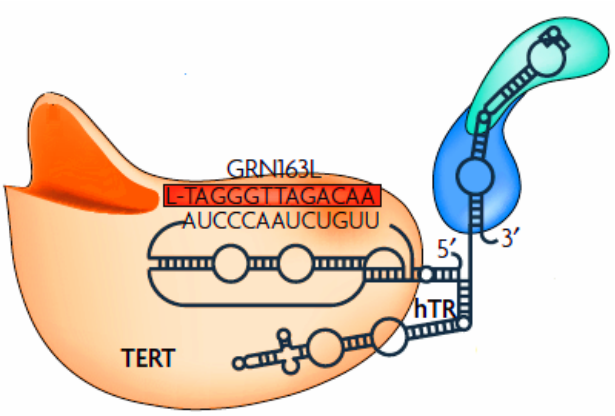

**شکل-۸: سلول‌سرطانی(نامیرا) در مقایسه‌با سلول‌طبیعی (میرا) تلومر کوتاه‌تر دارد[۲۳]**




**شکل-۹: کوتاه‌تر بودن درازای تلومر در سلول سرطانی در مقایسه با سلول‌های رده زایا و بنیادی موجب می‌شود که عامل‌های مهار کننده تلومراز در یک بازه زمانی محدود، سلول‌های سرطانی را به‌سمت مرگ پیش ببرند، اگرچه تاثیر چندانی بر سلول‌های رده زایا و بنیادی نداشته باشد. از سویی سلول طبیعی تقریباً فاقد فعالیت آنزیم تلومراز است در نتیجه استفاده از عامل‌های مهار کننده تلومراز نمی‌تواند روی این سلول‌ها اثر ویژه‌ای داشته باشد[۱۰]**

معایب و مزایایی است که استفاده از آنها را در درمان محدود می‌کند.[۳۶-۳۰] در این بین به‌نظر می‌رسد برخی روش‌ها مشتمل بر دو مورد، دارای اثرات مناسب‌تری در درمان هستند.

۱- مهار مستقیم تلومراز: BIBR1532 یکی از مولکول‌هایی است که موجب مهار تلومراز می‌شود اما اثر ضد توموری آن به‌حدی نیست که بتواند وارد درمانگاه شود.[۳۷و۲۵و۱۵] آزیدوتیمیدین (AZT) یک مهارکننده نوکلئوزیدی است که موجب مهار تلومراز می‌شود اما این مهارکننده توانایی تشخیص بین تلومراز و سایر آنزیم‌های پلیمراز درون سلول را ندارد و از این جهت نمی‌تواند اثر مطلوبی در درمان داشته باشد.[۲۰] RNAi یک ملکول دو رشته RNA است که به mRNA هدف متصل می‌شود و از بیان آن جلوگیری می‌کند. استفاده از RNAi برای مهار تلومراز موجب کوتاه شدن تلومر و القای مرگ سلولی در سلول‌های انسانی می‌شود،[۳۵] اما استفاده از RNAi موجب ایجاد پاسخ اینترفرون سلولی نیز می‌شود و از سویی در این روش بیان برخی از ژن‌ها تغییر می‌کند و RNAi در مهار بیان ژن‌ها می‌تواند تا حدی غیر اختصاصی عمل می‌کند.[۱۷و۱۶] GRN163 و GRN163L توالی‌های ۱۳ نوکلئوتیدی از DNA هستند که به‌شکل آنتی سنس به بخش الگوی hTR متصل می‌شوند و آن‌را مسدود کرده و مانع دسترسی hTR آنزیم تلومراز به انتهای تلومر می‌شوند (شکل۱۰).[۲۵و۲۰] از ویژگی‌های بارز مولکول GRN این‌است که برخلاف اکثر داروهایی که در شیمی‌درمانی سرطان استفاده می‌شود توسط ناقل‌های ABC (ABC transporters) شناسایی نشده و به بیرون از سلول رانده (efflux) نمی‌شوند. بدین‌ترتیب با غلظتی پایین از دارو می‌توان به اثرات دلخواه در بیمار دست پیدا کرد

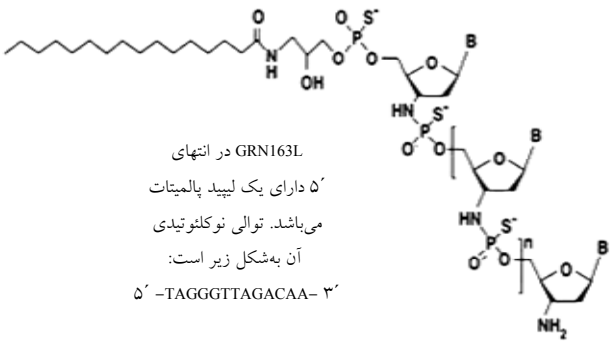



**شکل-۱۰: مولکول GRN163L با ناحیه الگوی RNA تلومراز جفت‌شده و از اتصال این ناحیه به تلومر جلوگیری می‌کند[۸]**

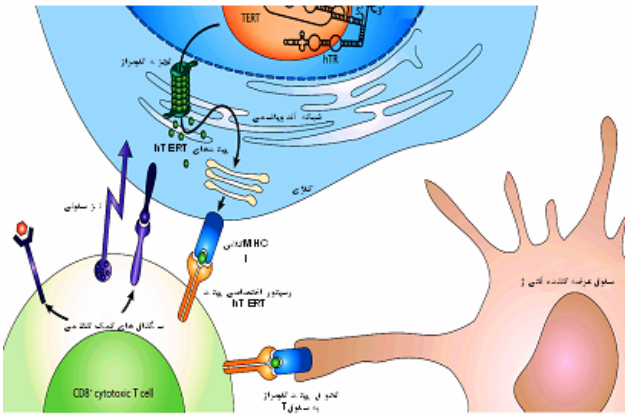
و از سویی این دارو اثرات جانبی (side effects) خاصی در بیمار به‌وجود نمی‌آورد و به‌خوبی توسط بیمار قابل تحمل است. GRN163L، شکل تکامل‌یافته‌تری از GRN163 است که نسبت به GRN163 دارای تغییرات (modification) خاصی است. این مولکول در انتهای ۵′ دارای لیپید پالمیتات است، که موجب جذب (uptake) بیشتر این مولکول توسط سلول می‌شود. GRN163L نسبت به GRN163، هفت برابر IC50 کمتری داراست و این مولکول به‌دلیل پایداری، عدم رانده شدن از سلول و اثر در غلظت پایین، اولین مهارکننده تلومراز بود که توانست وارد درمانگاه شود (شکل ۱۱).[۸و۳] GRN163L ظاهراً قوی‌ترین مهارکننده تلومراز تاکنون است.[۲۵]

۲- ایمنی درمانی تلومراز: به‌دلیل سطح بالای آنزیم تلومراز در سلول سرطانی به‌شکل طبیعی قطعه‌هایی از این آنزیم به‌دنبال تجزیه شدن به‌شکل پادگن در سطح سلول قرار می‌گیرد. ایمنی درمانی تلومراز عبارت است از تحریک و تقویت سیستم ایمنی بیمار در جهت کشتن سلول‌های توموری که دارای قطعه‌هایی از آنزیم تلومراز بر سطح خود هستند. در این روش سلول‌های عرضه کننده، پادگن را در شرایط in vitro و یا in vivo در مجاورت مقادیر بالایی از پپتیدهای hTERT قرار می‌دهند. سپس این سلول‌ها توانایی فعال‌کردن سلول‌های T (CD8 و CD4) را به‌دست آورده و موجب به‌کارگیری سلول‌های T در جهت کشتن سلول‌های توموری دارای پادگن hTERT می‌گردند (شکل ۱۲). برای جلوگیری از ایجاد اثر نامطلوب بر سلول‌های بنیادی و سلول‌های رده زایا این روش به‌شکل موضعی انجام می‌شود.[۳۸و۸و۳]

موانع و فرصت‌های پیش‌رو: پیرامون استفاده از روش‌های مهاری تلومراز در مهار سرطان نکاتی را باید مد نظر قرار داد که می‌توانند ما را در درک بهتر و انتخاب رویکرد درمانی مناسب در آینده یاری کنند.




**شکل-۱۱: ساختار مولکول GRN163L و توالی ان[۱]**




**شکل-۱۲: مواجه سلول‌های عرضه‌کننده پادگن (APC) با قطعه‌هایی از آنزیم تلومراز، به این سلول‌ها این امکان را می‌دهد که پس از ورود به بدن، سلول‌های T را برای از بین بردن سلول‌های سرطانی فعال کنند[۸]**

تاکنون نقش تلومر و تلومراز در زیست‌شناسی سلول طبیعی و آسیب‌شناسی سرطان کاملاً شناخته نشده است، شناخت دقیق این مسیر پیام‌رسانی به تولید داروهای جدیدتر منجر می‌شود. استفاده بلندمدت از داروهای مهارکننده تلومراز می‌تواند بر سلول طبیعی نیز اثر گذار باشد و یا ممکن است سلول‌های سرطانی به درمان مقاوم شوند برای نمونه در مورد ایمنی درمانی تلومراز، ممکن است بیان پادگن hTERT با مرور زمان در سطح سلول سرطانی کاهش یابد و یا ممکن است سیستم ایمنی بیمار نسبت به پادگن قرار گرفته در سطح سلول سرطانی سازش پیدا کرده و سرکوب شود.[۴۰و۳۹و۳۶و۷] در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از سرطان‌ها برای حفظ درازای تلومر از مکانیسم چندشکلی طولی جایگزین (Alternative Lengthening of Telomeres) به‌جای مکانیسم تلومراز استفاده می‌کنند. مکانیسم ALT نوعی نوترکیبی بین تلومرها است که در این حالت درازای تلومرها با هم متفاوت است و یک سلول دارای کرموزوم‌هایی با طول‌های متفاوت می‌باشد.[۴۱] این احتمال در آینده وجود دارد که سرطان‌هایی که امروزه از مکانیسم تلومراز استفاده می‌کنند در اثر مهار تلومراز دارای مکانیسم ALT شوند.[۲۰و۸]

## References


1. Lilian C. Telomere and Telomerase: brief review of a history initiated by Hermann Müller and Barbara McClintock. *Colombia Med* 2006:37(4):336-9.

۲. نوری دلویی محمدرضا.در ترجمه اصول ژنتیک پزشکی امری (مولف). چاپ پنجم. تهران: انتشارات نشر جامعه نگر، ۱۳۸۸.

3. Phatak P, Burger AM. Telomerase and its potential for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 2007;152(7):1003-11.
4. Mu J, Wei LX. Telomere and telomerase in oncology. *Cell Res* 2002;12(1):1-7.
5. Slijepčević P. Telomeres and human disease Acta Medica Academica 2007;36:24-34.
6. Zimmermann S, Martens UM. Telomeres and telomerase as targets for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(7-8):906-21.
7. Liu JP. Studies of the molecular mechanisms in the regulation of telomerase activity. *FASEB J* 1999;13(15):2091-104.
8. Harley CB. Telomerase and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2008;8(3):167-79.
9. Wai LK. Telomeres, telomerase, and tumorigenesis: a review. *MedGenMed* 2004;6(3):19.
10. Ahmed A, Tollefsbol T. Telomeres, telomerase, and telomerase inhibition: clinical implications for cancer. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(1):116-22.
11. Capezzone M, Cantara S, Marchisotta S, Filetti S, De Santi MM, Rossi B, et al. Short telomeres, telomerase reverse transcriptase gene amplification, and increased telomerase activity in the blood of familial papillary thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3950-7.
12. Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *Br J Cancer* 2007;96(7):1020-4.
13. Shahabi M, Noori Daloii MR, Langan JE, Rowbottom L, Jahanzad E, Khoshbin E, et al. An investigation of the tylosis with oesophageal cancer (TOC) locus in Iranian patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2004;25(2):389-95.
14. Momeny M, Khorramizadeh MR, Ghaffari SH, Yousefi M, Yekaninejad MS, Esmaeili R, et al. Effects of silibinin on cell growth and invasive properties of a human hepatocellular carcinoma cell line, HepG-2, through inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation. *Eur J Pharmacol* 2008;591(1-3):13-20.
15. Kleideiter E, Piotrowska K, Klotz U. Screening of telomerase inhibitors. *Methods Mol Biol* 2007;405:167-80.
16. Sledz CA, Holko M, de Veer MJ, Silverman RH, Williams BR. Activation of the interferon system by short-interfering RNAs. *Nat Cell Biol* 2003;5(9):834-9.
17. Tian X, Chen B, Liu X. Telomere and Telomerase as Targets for Cancer Therapy. *Appl Biochem Biotechnol* 2009 May 2.
18. Pacini F, Cantara S, Marchisotta S. Genetics anticipation and telomere-telomerase complexe dysfunction in familiar dysfunction in familiar non medullary thyroid cancer. Article, 06/09.
19. Li H, Liu JP. Signaling on telomerase: a master switch in cell aging and immortalization. Biogerontology 2002;3(1-2):107-16.
20. Cunningham AP, Love WK, Zhang RW, Andrews LG, Tollefsbol TO. Telomerase inhibition in cancer therapeutics: molecular-based approaches. *Curr Med Chem* 2006;13(24):2875-88.
21. Gottschling DE, Stoddard B. Telomeres: structure of a chromosome's aglet. *Curr Biol* 1999;9(5):R164-7.
22. Haider S, Neidle S. A molecular modl for drug binding to tandem repeats of telomeric G-quadruplexes. *Biochem Soc Trans* 2009;37(Pt 3):583-8.
23. Chapter 10. Eternal life: cell immortalization and tumorigenesis. In: Weinberg RA. The Biology of Cancer. New York: Garland Science; 2007. p. 357-98.
24. Blackburn EH. Telomerase and Cancer: Kirk A. Landon: AACR prize for basic cancer research lecture. *Mol Cancer Res* 2005;3(9):477-82.
25. Parkinson EK, Minty F. Anticancer therapy targeting telomeres and telomerase : current status. *BioDrugs* 2007;21(6):375-85.

۲۶. نوری دلویی محمدرضا، یعقوبی محمد مهدی. آپوتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول و رابطه آن با سرطان. مجله رازی ۱۳۷۸: سال ۱۱، شمارهٔ ۱: صفحات ۱۱۱ تا ۱۱۲ و ۷ تا ۲۷.

۲۷. نوری دلویی محمدرضا، یعقوبی محمد مهدی. آپوتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول و رابطه آن با سرطان. مجله رازی ۱۳۷۸: سال ۱۱، شمارهٔ ۲: صفحات ۱۱ تا ۱۱۲ و ۱۸ تا ۳۶.

28. Tomlinson RL, Abreu EB, Ziegler T, Ly H, Counter CM, Terns RM, et al. Telomerase reverse transcriptase is required for the localization of telomerase RNA to cajal bodies and telomeres in human cancer cells. *Mol Biol Cell* 2008;19(9):3793-800.
29. Curran AJ, St Denis K, Irish J, Gullane PJ, MacMillan C, Kamel-Reid S. Telomerase activity in oral squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(7):784-8.

۳۰. نوری دلویی محمدرضا، نوروزی آذین. جایگزینی ژن نشانه گیری شده. مجله رازی ۱۳۷۴: سال ۶، شماره ۹: صفحات ۲۶ تا ۳۸.

۳۱. نوری دلویی محمدرضا، نوروزی آذین. جایگزینی ژن نشانه گیری شده مجله رازی ۱۳۷۴: سال ۶، شماره ۱۰: صفحات ۲۴ تا ۳۲.

۳۲. نوری دلویی محمدرضا. نظری بر ژن درمانی و چشم انداز آن. مجله اورولوژی ایران ۱۳۷۳: سال ۱، شماره ۴: صفحات ۶۵ تا ۷۵.

۳۳. نوری دلویی محمدرضا. نظری بر حال و آینده مهندسی ژنتیک و پزشکی مولکولی. مجله نبض ۱۳۷۴: سال ۴، شماره ۱۰: صفحات ۴ تا ۸.

۳۴. نوری دلویی محمدرضا. نظری بر ژن درمانی و چشم انداز آن. مجله اورولوژی ایران ۱۳۷۴: سال ۲، شماره ۵ و ۶: صفحات ۱۳ تا ۲۱.

۳۵. نوری دلویی محمدرضا، الوندی احسان. ریز RNA: کوچک اما راهبردی و پررمز و راز. مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMJ) ۱۳۸۵: دوره ۶۴، شماره ۶: صفحات ۵ تا ۱۹.

۳۶. نوری دلویی محمدرضا، غفرانی محمد. نانو فناوری در تشخیص آزمایشگاهی و پزشکی مولکولی، اهمیت و چشم انداز. فناوری نانو ۱۳۸۶: شماره ۱۲۳: صفحات ۵۹۷ تا ۶۰۸.

37. El Daly H, Martens UM. Telomerase inhibition and telomere targeting in hematopoietic cancer cell lines with small non-nucleosidic synthetic compounds (BIBR1532). *Methods Mol Biol* 2007;405:47-60.
38. Fedorov Y, King A, Anderson E, Karpilow J, Ilsley D, Marshall W, et al. Different delivery methods-different expression profiles. *Nat Methods* 2005;2(4):241.

۳۹. نوری دلویی محمدرضا. ژنتیک پزشکی در هزاره سوم. چاپ شده در کتاب اولین همایش ملی تازه های سلولی- مولکولی در بیماری های غیر واگیر؛ دانشگاه علوم پزشکی بابل ۱۳۸۸: صفحات ۱۸ تا ۳۲.

40. Noori-Daloii MR, Swift RA, Kung HJ, Crittenden LB, Witter RL. Specific integration of REV proviruses in avian bursal lymphomas. *Nature* 1981;294(5841):574-6.
41. Jegou T, Chung I, Heuvelman G, Wachsmuth M, Görisch SM, Greulich-Bode KM, et al. Dynamics of telomeres and promyelocytic leukemia nuclear bodies in a telomerase-negative human cell line. *Mol Biol Cell* 2009;20(7):2070-82.

*Tehran University Medical Journal; Vol. 67, No. 9, Dec 2009: 599-607*

# Telomerase and it's inhibition in caner: *a review article*

Noori-Daloii M.R.*
Hesami S.S.

*Department of Medical Genetics, School of Medicine*

*Tehran University of Medical Sciences*

Received: October 04, 2009 Accepted: October 24, 2009

## Abstract

Telomere, by which is a terminal structure of eukaryotic chromosomes was discovered at first in 1938 and has a vital role in chromosome protection. Telomere in human and other vertebrates consists of thousands of 5′-TTAGGG-3′ tandem repeats at the end of the chromosome, has a main role in the chromosome stability. Telomere protects the end of the chromosome from degeneration, rearrangement and end to end fusion. There is a telomere loss at every cell division. Progressive loss in telomere length results in disassociation of telomere binding proteins and change in gene expression profiles. Adjacent genes are suppressed by the telomere effect so the telomere loss results in adjacent gene expressions. Apoptosis and replicative senescence are caused by progressive telomere loss. There are three mechanisms for increasing telomere length in eukaryotes and telomerase is the predominant mechanism. Telomerase can synthesize telomere, without the template. Telomerase is overexpressed In 90% of cancers. Therefore cancerous cells compensate the telomere loss in every cell division because of telomerase. In conclusion, telomerase is a proper target for cancer therapy and many methods including direct inhibition of telomerase and immunotherapy have been introduced.

***Keywords:*** Telomerase, inhibition, caner, molecular diagnosis.

* Corresponding author: School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Tel: +98-21-88953005
email: nooridaloii@sina.tums.ac.ir