

تلومراز و مهار آن در سرطان: مقاله مروری

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 ۳'-۵'-TTAGGG تشکیل شده است و وظیفه اصلی آن حفاظت و پایداری کروموزوم می‌باشد. تلومر انتهای کروموزوم را از تجزیه شدن، نوآرایی و الحاق انتهایی حفظ می‌کند. در هر تقسیم سلولی به شکل پیوسته بخشی از درازای تلومر کوتاه می‌شود. کوتاه شدن پیوسته تلومر به جدا شدن یکسری از پروتئین‌ها از ساختار تلومر تغییر بیان‌زن منجر می‌شود. وجود تلومر موجب سرکوب ژن‌های مجاور 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 مادوم تلومر به توقف 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 ستر تلومر می‌شود. در حدود ۹۰٪ از سلول‌های سرطانی دارای سطح بالایی از آنزیم تلومراز هستند. این سلول‌ها به کمک آنزیم تلومراز، کوتاه شدن تلومر را که در پی تقسیم‌های متوالی روی می‌دهد جبران می‌کنند. در مجموع تلومراز می‌تواند یک هدف مناسب در درمان و مهار سرطان به حساب آید و تاکنون روش‌های گوناگونی مانند مهار مستقیم تلومراز و اینمی درمانی تلومراز برای مهار این آنزیم پیشنهاد شده است.

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

* محمد رضا نوری دولیبی
سروش شهریار حسامی

گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

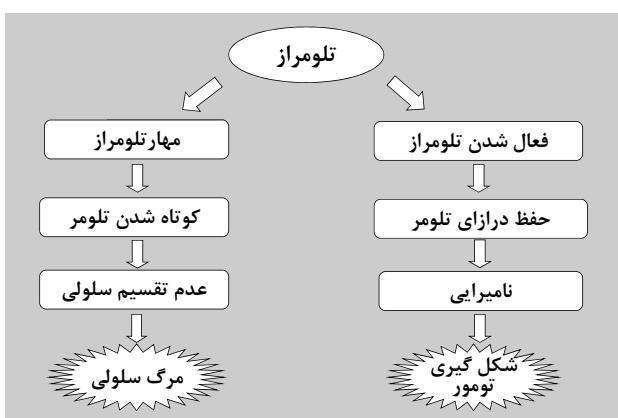
* نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران | تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵ | email: nooridalooi@sina.tums.ac.ir

مقدمه

نقش مهمی را در حفظ یکپارچگی (integrity) کروموزوم دارند و مانع ایجاد بحران در حیات سلول می‌شود می‌گردند.^{۱-۴} حدود ۳۰ سال بعد (replication) James Watson هنگام مطالعه بر روی همانندسازی (end replication problem) بیان کرد مشکل همانندسازی انتهایی کروموزوم DNA موجب ناتوانی سلول در همانندسازی کامل کروموزوم خطی می‌شود. او فرض کرد که بهدلیل وجود ساختاری ویژه در انتهای کروموزوم، آنزیم DNA پلیمراز قادر به همانندسازی کامل انتهایی^۳ کروموزوم نیست، در نتیجه در هر تقسیم سلولی بخشی از تلومر و در واقع از کروموزوم کوتاه می‌شود.^{۵-۶} 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

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 کروموزوم 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 mere به معنی بخش است نام نهاد.^{۷-۸} 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. مک‌کلیلتاک این گونه نتیجه‌گیری کرد که پایانه‌های کروموزوم

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.^{۱۵-۱۳} در سال ۱۹۹۰، Shay و Harley با انجام آزمون‌هایی در ۵۰ نمونه از بافت‌های طبیعی سوماتیک مشاهده کردند که همگی فاقد فعالیت آنژیم تلومراز هستند، در حالی که در ۹۰ نمونه از ۱۰۱ نمونه توموری فعالیت این آنژیم قابل تشخیص بود. از آن زمان تا سال ۲۰۰۴ بیش از ۲۶۰۰۰ نمونه توموری مورد آزمایش قرار گرفته و فعالیت آنژیم تلومراز در ۹۰ درصد تومورها مشاهده شده است. این در حالی است که فعالیت آنژیم تلومراز در بافت‌های طبیعی سوماتیک وجود ندارد. این مطالعات نشان می‌داد که آنژیم تلومراز می‌تواند نقش آشکاری در شکل‌گیری تومور (tumurogenesis) داشته باشد. تلومر به مثابه یک ساعت زیستی است و در هر تقسیم سلولی در انسان، بدليل end replication problem، درازای تلومر را که در هر تقسیم سلولی رخ می‌دهد، آنژیم تلومراز در صورت فعالیت می‌تواند جبران کند. در سلول‌های سوماتیک بدليل فعال نبودن این آنژیم، 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 آنژیم تلومراز فعال است ادامه تقسیم‌های متوالی بهدلیل بیان بالای آنژیم تلومراز ممکن می‌شود و سلول به سمت نامیرایی (immortalization) و تومور زایی پیش می‌رود.^{۱۷-۱۶}

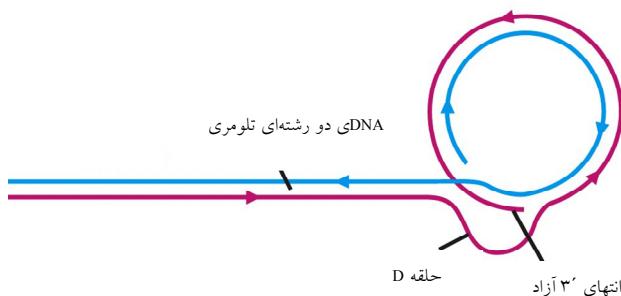


شکل-۱: فعال شدن آنژیم تلومراز به نامیرایی و تومور زایی منجر می‌شود^{۱۹}

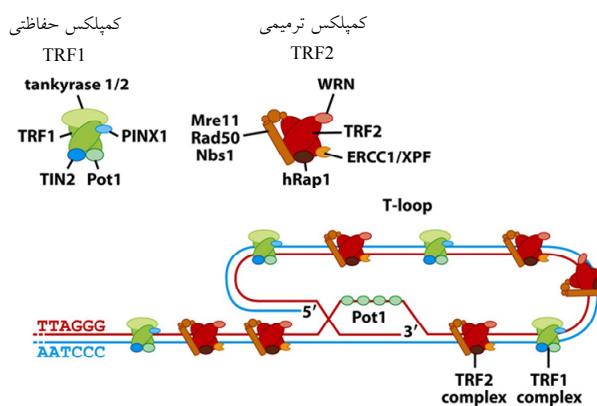
Olovinkov توانست بین end replication problem که توسط واتسن و senescence که توسط هیفلیک بیان شده بودند ارتباط برقرار کند. او چنین استنباط کرد که end replication problem موجب کوتاه شدن تلومر در تقسیمات سلولی متوالی می‌شود و تلومر مانند یک ساعت درونی (internal clock) عمل کرده و تعیین کننده تعداد تقسیمات سلولی است که یک سلول می‌تواند انجام دهد و در روند پیوی (aging) نیز نقش دارد.^{۲۰-۱۶} در سال ۱۹۷۵، Blackburn و Gall تپوهش‌های خود را در این زمینه بر روی یک پرتوzwa مژکدار به نام تتراهایمنا ترموفیلا (*Tetrahymena thermophila*) که تلومرهای درازی داشت آغاز کردند و در سال ۱۹۷۸ در انتهای کروموزوم متوالی‌های تکراری CCCCAA را به عنوان توالی احتمالی تلومر شناسایی کردند. سپس Szostak در آزمایشی تلومر تتراهایمنا را که توسط Blackburn و Gall کشف شده بود در دو انتهای پلاسمید خطي مخمر قرار داد و ملاحظه کرد که این پلاسمید به شکل پایدار در مخمر همانندسازی می‌شود. Blackburn و Szostak با توجه به بلندتر شدن تلومر تتراهایمنا در دو انتهای پلاسمید خطي 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 در سال ۱۹۸۴ Blackburn و Greider پس از پژوهش‌های خود در روی عصاره تتراهایمنا آنژیمی را شناسایی کردند که موجب حفظ طول تلومر می‌شد و آن را ترانسفراز انتهایی تلومر (telomerase) نام نهادند که بعداً تلومراز نام گرفت. حدود پنج سال بعد یعنی در سال ۱۹۸۹ Gregg فعالیت آنژیم تلومراز را در سلول‌های سرطانی کشف کرد که مسؤول نامیرایی در سلول‌های سرطانی است (immortalization). سپس Greider بیان کرد که آنژیم تلومراز تقریباً در همه سلول‌های طبیعی سوماتیک وجود ندارد.^{۲۱-۲۰} 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 آن را برای تشخیص سرطان و نیز به عنوان یک هدف در درمان سرطان پیشنهاد کرد. در سلول‌های طبیعی کوتاه شدن تلومر مانند یک مکانیسم مهارکننده تومور (tumor suppressor) عمل کرده، رفتار فته

تشکیل شده است. TRF1، مجموعه‌ای حفاظتی است و دارای پروتئین‌هایی مانند TRF1، POT1 است که عمل حفاظت از تلومر را در برابر آنزیم‌هایی مانند اگزونوکلیتازها انجام می‌دهند. TRF2 مجموعه‌ای ترمیمی است که دارای پروتئین‌های ترمیمی مانند Mre11 و Rad50 است و در فرایند ترمیم بخش‌های آسیب دیده DNA نقش دارند (شکل ۴). برخی پروتئین‌ها مانند TRF1 و TRF2 به DNA رشته‌ای تلومر متصل می‌شوند و شماری دیگر مانند Pot1 به تک رشته موجود در ساختار تلومر متصل می‌شوند.^۵

تلومر ساختاری پویا (dynamic) است و پروتئین‌های اتصالی به آن مرتبًا در رفت و آمد هستند و در هنگام همانندسازی نیز این ساختار باز شده و تا آنجا که ممکن است همانندسازی انجام گیرد.^۳ در هر همانندسازی آنزیم DNA پلیمراز قادر نیست بخش انتهایی تلومر را به نحو کامل همانندسازی کند و پلیمراز قادر نیست آخرین قطعه‌اکازاکی



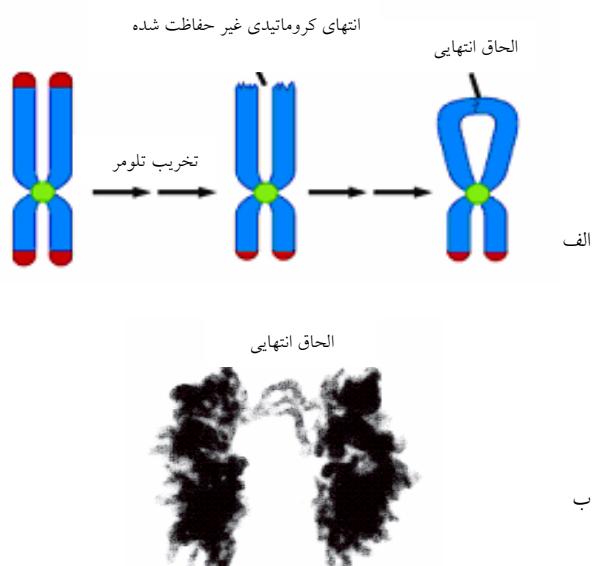
شکل-۳: ساختار تلومر شامل دو حلقة T و D



شکل-۴: فرایند مجموعه‌های پروتئینی TRF1 و TRF2 بر روی DNA تلومری و ایفای نقش‌هایی مانند حفاظت و ترمیم در این ناحیه^۳

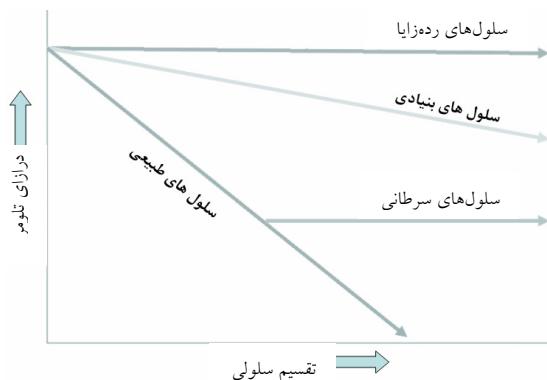
ساختار تلومر: تلومر ساختار انتهایی کروموزوم در یوکاریوت‌ها است که وظیفه حفاظت از انتهای کروموزوم را بر عهده دارد و با بیانی ساده می‌توان آن را مانند ساختار انتهای بند کفش دانست که مانع تجزیه و تخریب آن می‌شود.^۲ در انسان و مهره‌داران تلومر از هزاران تکرار $TTAGGG^{3-5}$ که به‌شکل پشت سر هم (tandem) در انتهای کروموزوم قرار دارند، تشکیل شده است. DNA تکراری موجود در این ناحیه همراه با گروهی از پروتئین‌ها، ساختاری به‌نام تلومر را شکل می‌دهند که وظیفه اصلی آن حفاظت و پایداری کروموزوم می‌باشد. تلومر انتهایی کروموزوم را از تجزیه شدن (degeneration) نوارایی (rearrangement) و الحاق انتهایی (end to end fusion) حفظ می‌کند.^۴ (شکل ۲-الف و ب).

DNA موجود در ساختار تلومر دارای چندین جایگاه اتصالی (binding site) برای پروتئین‌های شلتین (shelterin) می‌باشد.^۳ تلومر، ساختاری دو رشته‌ای واقع در انتهای کروموزوم است که در انتهایی $3'$ تک رشته‌ای می‌شود و این بخش رشته مکمل ندارد. این انتهایی $3'$ آزاد به‌کمک مجموعه پروتئینی به‌نام شلتین (shelterin) دچار تاخورده‌گی می‌شود. در اثر این تاخورده‌گی در ساختار تلومر دو حلقة T (T loop) و D (D loop) پدید می‌آید. حلقة T (T loop) و حلقة D (D loop) (Telomeric loop) هستند.^۲ (شکل ۳). شلتین از دو مجموعه به‌نام‌های TRF1 و TRF2



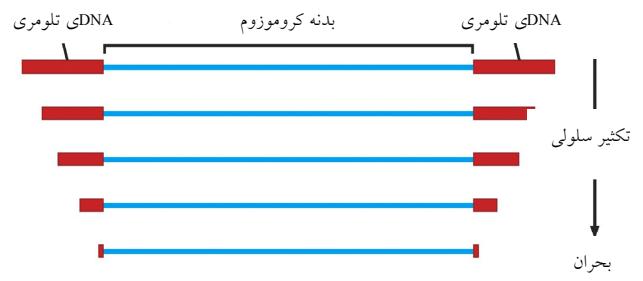
شکل-۲: الف- اتصال پایانه‌های کروموزومی (تلومرها) بهم در اثر تخریب آنها، ب- تصویر میکروسکوپ الکترونی از الحاق انتهایی^۳

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، DNA تلومری بهوسیله انتقال رترورترن‌سپوزون‌های ویژه‌ای بهنام HeT-A و TART به انتهای کروموزوم افزایش می‌یابد. ۳- در مخمر DNA تلومری توسط کروموزوم‌های هومولوگ (هم ساخت) و کروموزوم‌های غیر هومولوگ افزایش می‌یابد.^{۲۵} انتهای^{۲۶} تلومر (3' overhang) تکرشته است و توانایی جفت شدن را با توالی الگوی تلومراز را دارد.^۸ آنزیم تلومراز یک ترنسکرپتاز معکوس است که با استفاده از ملکول RNA به عنوان الگو می‌تواند مولکول DNA را سترن کند. تلومراز، یک DNA پلیمراز وابسته به RNA است. آنزیم تلومراز انسانی یک ریبونوکلئوپروتین است که از دو بخش پروتینی و RNA‌ای ساخته شده است. مجموعه پروتینی آنزیم، ترنسکرپتاز 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 پروتینی، آنزیم تلومراز دارای یک RNA به عنوان 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 سترن‌توالی هگزامری تلومر (TTAGGG) ایفا می‌کند.^{۲۷} در جریان تقسیم سلولی ساختار تلومر به نحو کنترل شده و موقعی باز می‌شود تا آنزیم تلومراز بتواند به انتهای تک رشته تلومر (انتهای^{۲۸}) دسترسی



شکل-۴: کاهش درازای تلومر با تقسیمات متواالی در سلول طبیعی، موجب مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) می‌شود. اگر سلول بتواند از کوتاه شدن بیش از حد تلومر جلوگیری کند، سرطانی و نامیرا می‌گردد. سلول‌های رده‌زایا و بنیادی دارای فعالیت تلومراز و تلومر درازتری در مقایسه با سلول طبیعی سوماتیک هستند.^{۲۹}

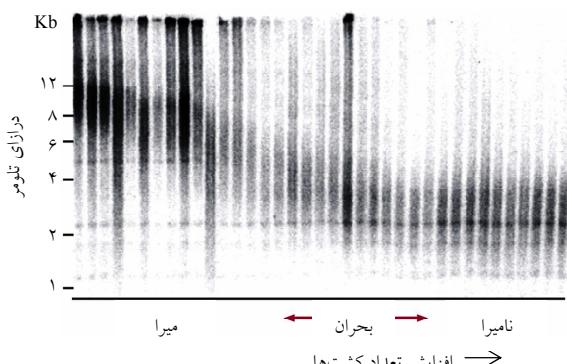
End replication problem را سترن کند، این رویداد در گذشته بهنام مطرح شده بود.^{۲۵} از سویی در اثر فعالیت اگزونوکلئازها، که موجب تجزیه انتهای خطی DNA می‌شوند، این ناحیه از کروموزوم نیز تا حدی تجزیه می‌شود. بنابراین در هر تقسیم سلولی بهشکل پیوسته بخشی از درازای تلومر کوتاه می‌شود. کوتاه شدن پیوسته تلومر به جدا شدن یکسری از پروتین‌ها از ساختار تلومر تغییر بیان ژن منجر می‌شود. این رخداد، پیامدهای مهمی را در سرنوشت سلولی بهمنبال 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 بهمنبال آن مرگ سلولی (apoptose) پیش می‌آید.^{۲۶ و ۲۷} 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 سلطانی 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).^{۲۹}



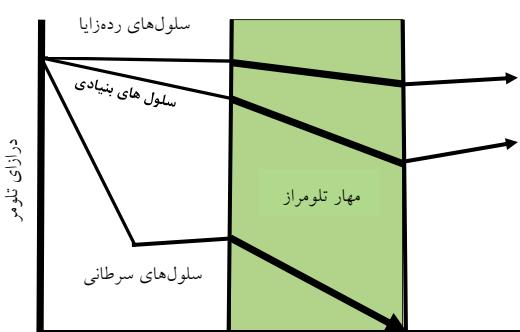
شکل-۵: بحران در سلول در اثر کوتاه شدن پیوسته تلومر در حین تقسیم سلول.^{۳۰}

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 باشد (شکل ۹).^{۱۲}

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



شکل-۸: سلول سرطانی (نامیرا) در مقایسه با سلول طبیعی (میرا) تلومر کوتاه‌تر دارد.^{۱۳}

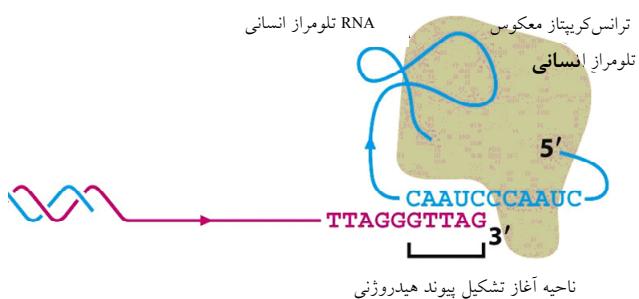


شکل-۹: کوتاه‌تر بودن درازای تلومر در سلول سرطانی در مقایسه با سلول‌های رده زایا و بنیادی موجب می‌شود که عامل‌های مهار کننده تلومراز در یک بازه زمانی محدود، سلول‌های سرطانی را به سمت مرگ پیش ببرند، اگرچه تاثیر چندانی بر سلول‌های رده زایا و بنیادی نداشته باشد. از سویی سلول طبیعی تقریباً فاقد فعالیت آنزیم تلومراز است در نتیجه استفاده از عامل‌های مهار کننده تلومراز نمی‌تواند روی این سلول‌ها اثر ویژه‌ای داشته باشد.^{۱۴}

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 آزاد تلومر اضافه می‌کند و پلیمراز با سنتز رشته مقابل آنرا دو رشته می‌کند (شکل ۷).^{۲۸}

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.^{۲۶ و ۲۹ و ۳۰}

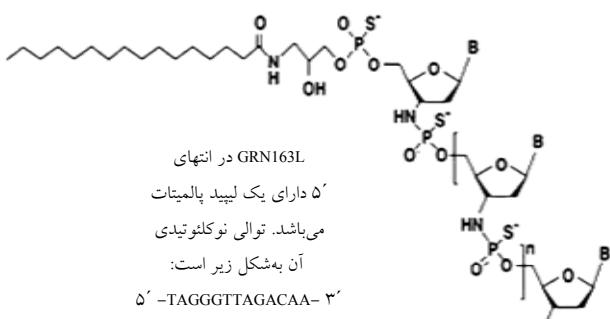
۹۰٪ سرطان‌ها برای ادامه روند تکثیر به سطح بالایی از آنزیم تلومراز نیازمندند^{۳۱ و ۳۲} و با وجود سطح بالای آنزیم تلومراز در سلول سرطانی، درازای تلومر در این سلول‌ها کوتاه‌تر از سلول طبیعی (سوماتیک) است (شکل ۸). از آنجا که سطح این آنزیم در سلول طبیعی بسیار پایین است استفاده از عامل‌های مهار کننده تلومراز اثر بسیاری بر سلول طبیعی نمی‌تواند داشته باشد. با توجه به اینکه سلول طبیعی و بافت توموری در بیان تلومراز، درازای تلومر و سیتیک 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 پروتئینی و RNA تشکیل شده است. بخشی از این RNA با توالی تلومری، توسط پیوندهای هیدروژنی متصل شده و سپس جزء پروتئینی با فعالیت آنزیمی خود موجب سنتز این ناحیه از تلومر می‌شود.^{۲۹}

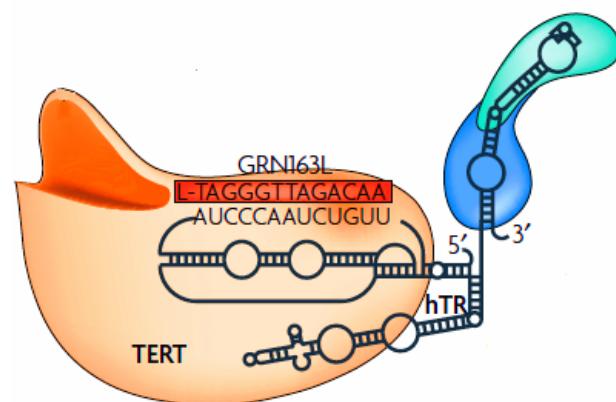
و از سویی این دارو اثرات جانبی (side effects) خاصی در بیمار به وجود نمی‌آورد و به خوبی توسط بیمار قابل تحمل است. GRN163L، شکل تکامل‌یافته‌تری از GRN163 است که نسبت به GRN163 دارای تغییرات (modification) خاصی است. این مولکول در انتهای^۵ دارای لپید پالمیتات است، که موجب جذب (uptake) بیشتر این مولکول توسط سلول می‌شود. GRN163L نسبت به GRN163، هفت برابر IC50 کمتری دارد و این مولکول به دلیل پایداری، عدم رانده شدن از سلول و اثر در غلظت پایین، اولین مهارکننده تلومراز بود که توانست وارد درمانگاه شود (شکل ۱۱).^{۳۶} GRN163L ظاهراً قوی‌ترین مهارکننده تلومراز تاکنون است.^{۲۵}

۲- اینمی درمانی تلومراز به دلیل سطح بالای آنزیم تلومراز در سلول سرطانی به شکل طبیعی قطعه‌هایی از این آنزیم به دنبال تجزیه شدن به شکل پادگن در سطح سلول قرار می‌گیرد. اینمی 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 پیتیدهای hTERT قرار می‌دهند. سپس این سلول‌ها توانایی فعال کردن سلول‌های T (CD4 و CD8) را به دست آورده و موجب به کارگیری 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 به شکل موضعی انجام می‌شود.^{۳۷}^{۳۸} 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.



معایب و مزایایی است که استفاده از آنها را در درمان محدود می‌کند.^{۳۰-۳۶} در این بین به نظر 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 به حدی نیست که بتواند وارد درمانگاه شود.^{۳۵ و ۳۷} 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.^{۳۰} RNAi یک ملکول دو رشته RNA است که به هدف متصل می‌شود و از بیان آن جلوگیری می‌کند. استفاده از RNAi برای RNAi تلومراز موجب کوتاه شدن تلومراز و القای مرگ سلولی در سلول‌های انسانی می‌شود،^{۳۵} اما استفاده از RNAi موجب ایجاد پاسخ ایترفرون 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.^{۱۷ و ۱۹} GRN163L و GRN163 RNAi در شبیه‌سازی توالی‌های ۱۳ نوکلئوتیدی از hTR DNA هستند که به شکل آنتی سنس به بخش الگوی hTR متصل می‌شوند و آن را مسدود کرده و مانع دسترسی آنزیم تلومراز به انتهای تلومراز می‌شوند (شکل ۱۰).^{۲۰ و ۲۵} از ویژگی‌های بارز مولکول GRN163L است که برخلاف اکثر داروهایی که در شبیه‌سازی این استفاده می‌شود توسط ناقل‌های ABC (ABC transporters) شناسایی نشده و به بیرون از سلول رانده (efflux) نمی‌شوند. بدین ترتیب با غلظتی پایین از دارو می‌توان به اثرات دلخواه در بیمار دست پیدا کرد

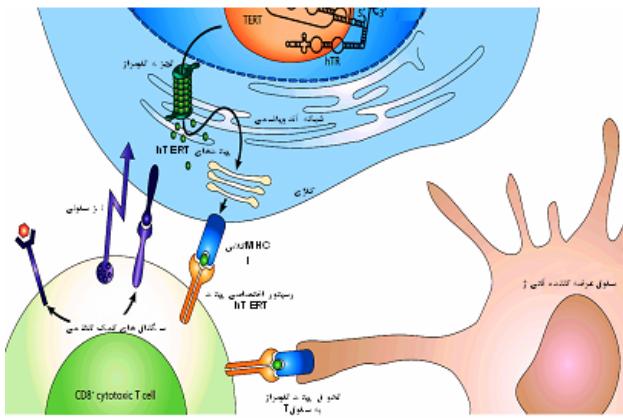


شکل-۱۰: مولکول GRN163L با ناحیه الگوی RNA تلومراز جفت شده و از اتصال این ناحیه به تلومر جلوگیری می‌کند.^۱

پیام رسانی 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 اینمی درمانی تلومراز، ممکن است بیان پادگن hTERT با مرور زمان در سطح سلول سرطانی کاهش یابد و یا ممکن است سیستم اینمی بیمار نسبت به پادگن قرار گرفته در سطح سلول سرطانی سازش پیدا کرده و سرکوب شود.^۷ در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از سرطان‌ها برای حفظ درازای تلومر از مکانیسم چندشکلی طولی جایگزین (Alternative Lengthening of Telomeres) به جای مکانیسم تلومراز استفاده می‌کنند. مکانیسم ALT نوعی نوترکیبی بین تلومراها است که در این حالت درازای تلومراها با هم متفاوت است و یک سلول دارای کروموزوم‌هایی با طول‌های متفاوت می‌باشد.^۸ این احتمال در آینده وجود دارد که سرطان‌هایی که امروزه از مکانیسم تلومراز استفاده می‌کنند در اثر مهار تلومراز دارای مکانیسم ALT شوند.^۹

References

- Lilian C. Telomere and Telomerase: brief review of a history initiated by Hermann Müller and Barbara McClintock. *Colombia Med* 2006;37(4):336-9.
- نوری دلویی محمدرضا. در ترجمه اصول ژنتیک پزشکی امری (مؤلف). چاپ پنجم. تهران: انتشارات نشر جامعه نگر. ۳۸۸.
- Phatak P, Burger AM. Telomerase and its potential for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 2007;152(7):1003-11.
- Mu J, Wei LX. Telomere and telomerase in oncology. *Cell Res* 2002;12(1):1-7.
- Slijepčević P. Telomeres and human disease. *Acta Medica Academica* 2007;36:24-34.
- Zimmermann S, Martens UM. Telomeres and telomerase as targets for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(7-8):906-21.
- Liu JP. Studies of the molecular mechanisms in the regulation of telomerase activity. *FASEB J* 1999;13(15):2091-104.
- Harley CB. Telomerase and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2008;8(3):167-79.
- Wai LK. Telomeres, telomerase, and tumorigenesis: a review. *MedGenMed* 2004;6(3):19.
- Ahmed A, Tollefson T. Telomeres, telomerase, and telomerase inhibition: clinical implications for cancer. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(1):116-22.
- Capezzzone 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.
- Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *Br J Cancer* 2007;96(7):1020-4.
- 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.
- 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.
- Kleideiter E, Piotrowska K, Klotz U. Screening of telomerase inhibitors. *Methods Mol Biol* 2007;405:167-80.
- 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.
- Tian X, Chen B, Liu X. Telomere and Telomerase as Targets for Cancer Therapy. *Appl Biochem Biotechnol* 2009 May 2.
- 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.
- Li H, Liu JP. Signaling on telomerase: a master switch in cell aging and immortalization. *Biogerontology* 2002;3(1-2):107-16.
- Cunningham AP, Love WK, Zhang RW, Andrews LG, Tollefson TO. Telomerase inhibition in cancer therapeutics: molecular-based approaches. *Curr Med Chem* 2006;13(24):2875-88.
- Gottschling DE, Stoddard B. Telomeres: structure of a chromosome's aglet. *Curr Biol* 1999;9(5):R164-7.
- Haider S, Neidle S. A molecular model for drug binding to tandem repeats of telomeric G-quadruplexes. *Biochem Soc Trans* 2009;37(Pt 3):583-8.
- Chapter 10. Eternal life: cell immortalization and tumorigenesis. In: Weinberg RA. *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science; 2007. p. 357-98.
- Blackburn EH. Telomerase and Cancer: Kirk A. Landon: AACR prize for basic cancer research lecture. *Mol Cancer Res* 2005;3(9):477-82.
- Parkinson EK, Minty F. Anticancer therapy targeting telomeres and telomerase : current status. *BioDrugs* 2007;21(6):375-85.



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.^{۱۰}

تاکنون نقش تلومر و تلومراز در زیست‌شناسی سلول طبیعی و آسیب‌شناسی سرطان کاملاً شناخته نشده است، شناخت دقیق این مسیر

۲۶. نوری دلویی محمدرضا، یعقوبی محمد مهدی. آپیتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول و رابطه آن با سرطان. مجله رازی ۱۳۷۸؛ سال ۱۱، شماره ۱: صفحات ۱۱۱ تا ۱۱۲ و ۷ تا ۲۷.
۲۷. نوری دلویی محمدرضا، یعقوبی محمد مهدی. آپیتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول و رابطه آن با سرطان. مجله رازی ۱۳۷۸؛ سال ۱۱، شماره ۲: صفحات ۱۱۲ تا ۱۱۸ و ۷ 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 زن نشانه گیری شده. مجله رازی ۱۳۷۴؛ سال ۶، شماره ۹: صفحات ۲۶ تا ۲۸.
۳۱. نوری دلویی محمدرضا، نوروزی آذین. جایگزینی زن نشانه گیری شده مجله رازی ۱۳۷۴؛ سال ۶، شماره ۱۰: صفحات ۲۴ تا ۲۲.
۳۲. نوری دلویی محمدرضا. نظری بر زن 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 نپض ۱۳۷۴؛ سال ۴، شماره ۱۰: صفحات ۴ تا ۸.
۳۴. نوری دلویی محمدرضا. نظری بر زن درمانی و چشم انداز آن. مجله اورولوژی ایران ۱۳۷۴؛ سال ۲، شماره ۵: صفحات ۱۳ تا ۲۱.
۳۵. نوری دلویی محمدرضا، الوندی احسان. ریز RNA: کوچک اما راهبردی و پربروز و راز. مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMJ) ۱۳۸۵؛ دوره ۶، شماره ۶: صفحات ۵ تا ۱۹.
۳۶. نوری دلویی محمدرضا، غفارانی محمد. تأثیر فناوری در تشخیص آزمایشگاهی و پزشکی مولکولی، اهمیت و چشم انداز. فناوری نانو ۱۳۸۶؛ شماره ۱۳: 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 تاریخ 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.

Telomerase and its inhibition in cancer: a review article

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

Department of Medical Genetics,
School of Medicine

Tehran University of Medical
Sciences

Abstract

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

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, cancer, molecular diagnosis.

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